

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン)

悪性胸膜中皮腫

2018年 第2版 — 2018年2月26日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients®はwww.nccn.org/patientsにてご利用になれます。

監訳：日本肺癌学会
作成：医療イノベーション推進センター

*David S. Ettinger, MD/Chair †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

*Douglas E. Wood, MD/Vice Chair ¶
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Dara L. Aisner, MD, PhD ≠
University of Colorado Cancer Center

Wallace Akerley, MD †
Huntsman Cancer Institute at the
University of Utah

Jessica Bauman, MD ‡ †
Fox Chase Cancer Center

Joe Y. Chang, MD, PhD §
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Lucian R. Chirieac, MD ≠
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Thomas A. D'Amico, MD ¶
Duke Cancer Institute

Malcolm M. DeCamp, MD ¶
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Thomas J. Dilling, MD, MS §
Moffitt Cancer Center

Michael Dobelbower, MD, PhD §
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Ramaswamy Govindan, MD †
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Matthew A. Gubens, MD, MS †
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Mark Hennon, MD ¶
Roswell Park Cancer Institute

Leora Horn, MD, MSc †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Rudy P. Lackner, MD ¶
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Michael Lanuti, MD ¶
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Ticiania A. Leal, MD †
University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Leah J. Leisch, MD †
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Rogério Lilenbaum, MD †
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Jules Lin, MD ¶
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Billy W. Loo, Jr., MD, PhD §
Stanford Cancer Institute

Renato Martins, MD, MPH †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Gregory A. Otterson, MD †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Karen Reckamp, MD, MS † ‡
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Gregory J. Riely, MD, PhD † †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Steven E. Schild, MD §
Mayo Clinic Cancer Center

Theresa A. Shapiro, MD, PhD ≠
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

James Stevenson, MD †
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Scott J. Swanson, MD ¶
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Kurt Tauer, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Health Science Center

Stephen C. Yang, MD ¶
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

NCCN

Kristina Gregory, RN, MSN, OCN
Miranda Hughes, PhD

† 腫瘍内科学	φ放射線診断学/インターベンショナル ラジオロジー
¶ 外科/腫瘍外科学	¥患者擁護団体
§ 放射線腫瘍学/放射線療法	⊃内科学
≠ 病理学	* 作成委員会メンバー
‡ 血液学/血液腫瘍学	

[NCCN悪性胸膜中皮腫委員会メンバー](#)
[ガイドライン更新の要約](#)

[初回評価 \(MPM-1\)](#)

[治療前評価 \(MPM-2\)](#)

[臨床病期I~III期および上皮型；評価 \(MPM-2\)](#)

[臨床病期IV期または肉腫型または混合型または](#)

[医学的に手術不能；治療 \(MPM-2\)](#)

[臨床病期I~III期の手術可能例または上皮型の治療 \(MPM-3\)](#)

[全身療法の原則 \(MPM-A\)](#)

[支持療法の原則 \(MPM-B\)](#)

[手術の原則 \(MPM-C\)](#)

[放射線療法の原則 \(MPM-D\)](#)

[病期分類 \(ST-1\)](#)

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/clinicians.html)：
nccn.org/clinical_trials/clinicians.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリ：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリ](#)を参照

NCCNガイドライン®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。本NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2018

NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドライン 2018 年第 1 版から 2018 年第 2 版への更新は以下の通りである：

[MPM-D 1 of 3](#)

• 一般原則

5 番目の項目が変更された：「*予防的放射線療法は胸膜に対する介入後に器具の通過経路 (instrument tract) での再発を予防する可能性がある。*」

[MS-1](#)

• アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察の節が更新された。

NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドライン 2017 年第 2 版から 2018 年第 1 版への更新は以下の通りである：

MPM-1

- 初回評価、3番目の項目：「胸腔鏡下生検 [望ましい]」が「胸膜生検」に続く括弧内の最初の選択肢に移動された

MPM-2

- 脚注eが変更された：「PET/CTは、可能であれば、胸膜癒着術前に施行すべきである。」

MPM-3

- 臨床病期：「臨床病期I～III期の手術可能例」の後ろに「かつ上皮型」が追加された。
- 初回治療、最上段の経路：「ペメトレキセド+シスプラチンによる導入化学療法」の「シスプラチン」の後ろに「またはカルボプラチン」が追加された。

MPM-A 1 of 2

- 一次治療での多剤併用化学療法レジメン
 - ▶ ペメトレキセド/カルボプラチンレジメンが変更されて以下が追加された。
 - ◇ 土ベバシズマブ 15mg/kg 1日目
 - ◇ 土維持療法としてベバシズマブ15mg/kgの投与（ペメトレキセド+カルボプラチンとの併用でベバシズマブが投与されている場合）を3週毎に病勢進行まで継続する
 - ◇ 脚注**が変更された：ペメトレキセド/シスプラチン/ベバシズマブまたはペメトレキセド/カルボプラチン/ベバシズマブの併用レジメンは、切除不能例にのみ使用する。
 - ◇ 脚注が削除された：「PSが不良であるか併存症がみられる症例には、カルボプラチン/ペメトレキセドが推奨される。」
- 二次以降の全身療法
 - ▶ ニボルマブ±イピリムマブ：カテゴリー2Aからカテゴリー2Bに変更された。

MPM-A 2 of 2

- 参考文献6、18が追加された。

MPM-C

- 8番目の項目：以下が最後の文章として追加された：P/Dは再発による胸水貯留をコントロールすることにより、良好な症状緩和をもたらさう。

MPM-D 1 of 3

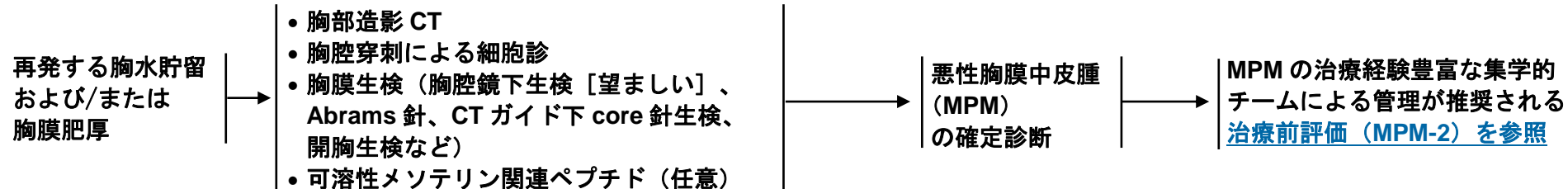
- 一般原則
 - 1番目の項目：放射線療法に関する推奨は放射線腫瘍専門医が行うべきである。
 - 5番目の項目：放射線療法は胸膜生検などの後の器具の通過経路（instrument tract）での再発を予防する目的でも施行してもよい可能性がある。
 - 9番目の項目が追加された：IMRT/SRS/SBRTを用いる治療には画像誘導放射線療法（IGRT）などの先進技術を採用してもよい。
- 照射線量と照射体積、5番目の項目；最後の文章が削除された：手術部位に対する予防的照射の総線量としては、21Gy（3×7Gy）が推奨される。

MPM-D 3 of 3

- 新たに参考文献7が追加された：Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17:1094-1104.

ST-1

- AJCC Staging Manual第8版（2017年）の変更点を反映させるために病期分類が更新された。

初回評価^a

^a スクリーニングが死亡率を改善したとするデータはない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

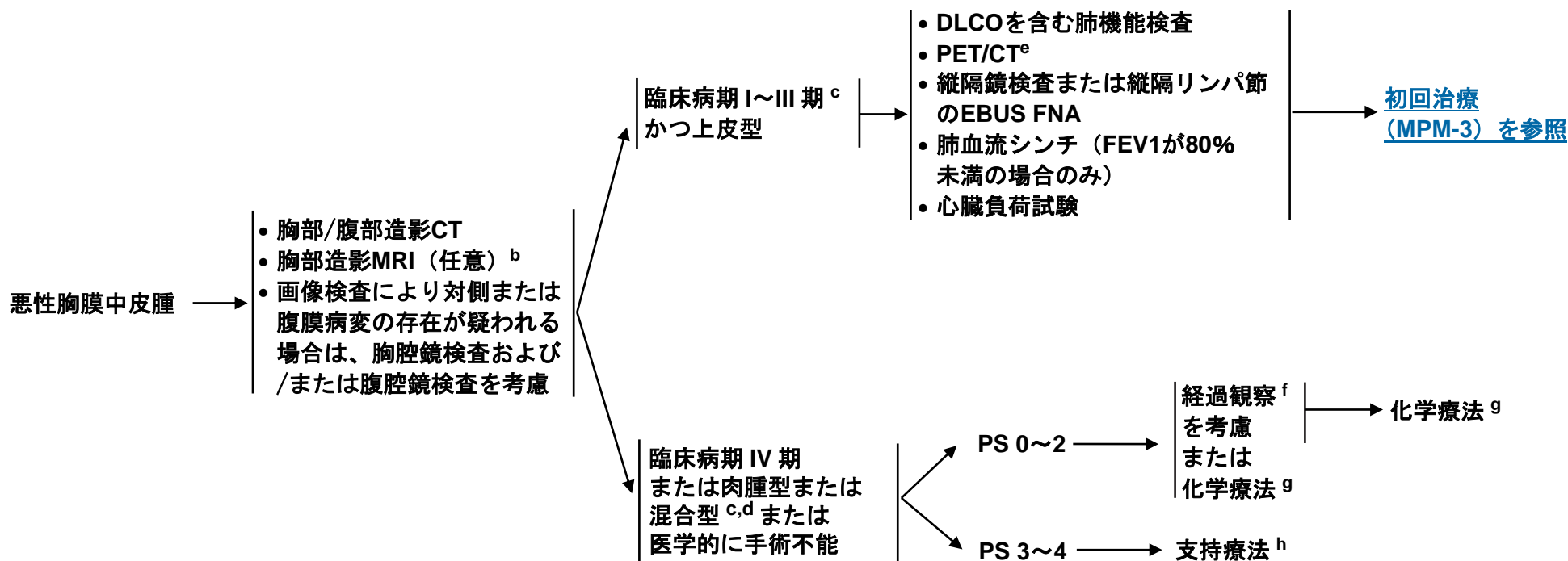
病理学的診断

治療前評価

臨床評価

外科的評価

治療^e



^b CT所見に基づいて、胸部、脊椎、横隔膜、血管への浸潤の可能性をより詳細に評価するため。

^c N2病変が同定された症例では、手術 (またはその他治療法) での予後が大幅に悪化する。外科的切除は臨床試験もしくはMPMの治療経験が豊富な施設においてのみ考慮すべきである。

^d 悪性胸膜中皮腫の診療経験を十分に積んだ集学的チームによる評価であること。

^e 実臨床においてはPET/CTは可能であれば胸膜癒着術の前に施行すべきである。

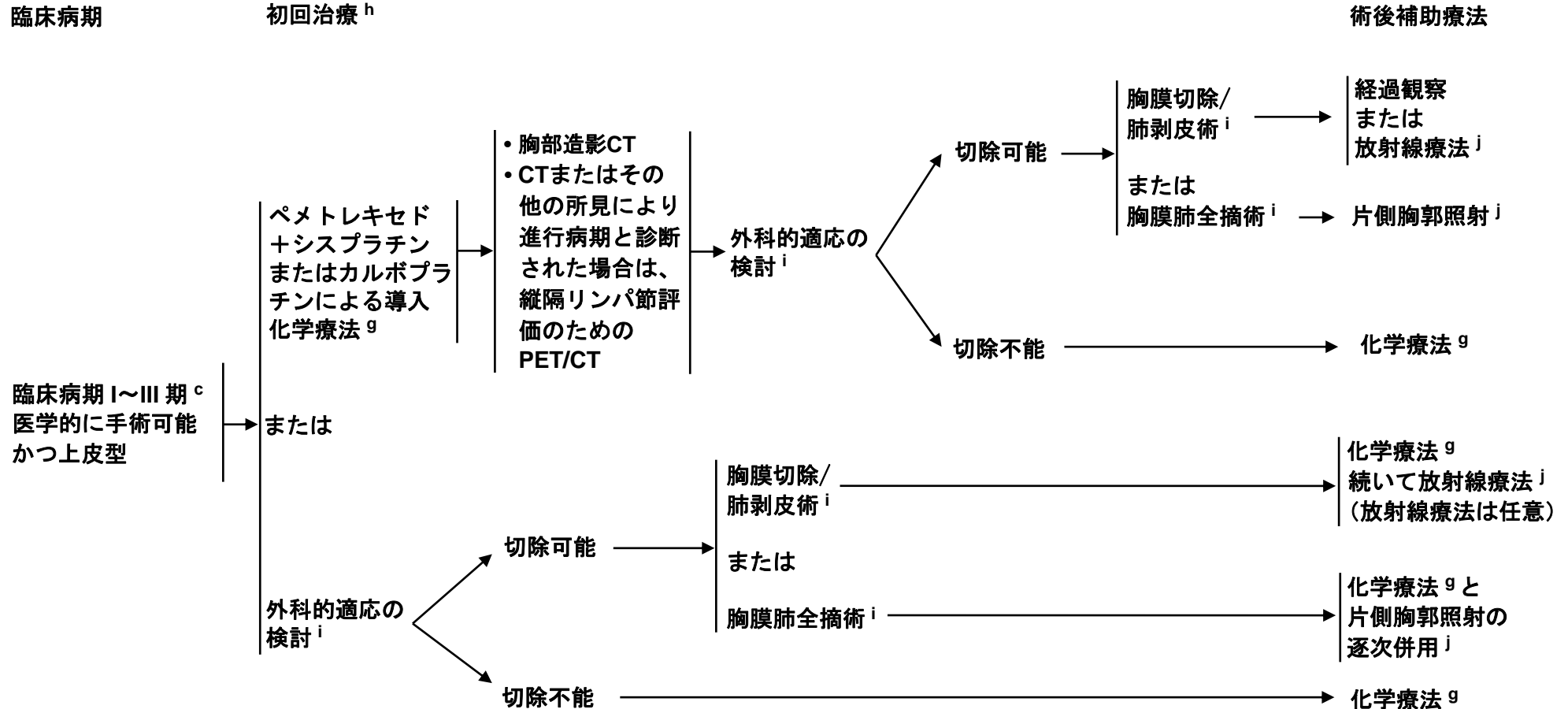
^f 症状が現れるか画像検査で病勢進行を認めた時点で化学療法を施行する計画のある場合は、腫瘍量がわずかで症状がみられない患者には経過観察を考慮してもよい。

^g [全身療法の原則 \(MPM-A\) を参照のこと。](#)

^h [支持療法の原則 \(MPM-B\) を参照のこと。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^c N2 病変が同定された症例では、手術（またはその他治療）での予後が大幅に悪化する。外科的切除は臨床試験もしくは MPM の治療経験が豊富な施設においてのみ考慮すべきである。

^g [全身療法の原則 \(MPM-A\) を参照のこと。](#)

^h [支持療法の原則 \(MPM-B\) を参照のこと。](#)

ⁱ [手術の原則 \(MPM-C\) を参照のこと。](#)

^j [放射線療法の原則 \(MPM-D\) を参照のこと。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

全身療法の原則

一次治療での多剤併用化学療法レジメン

- ペメトレキセド* 500mg/m² 1日目
シスプラチン 75mg/m² 1日目
以上を3週毎に投与（カテゴリー1）¹
- ペメトレキセド* 500mg/m² 1日目
シスプラチン 75mg/m² 1日目
ペバシズマブ 15mg/kg 1日目
以上を3週毎に6サイクル投与投与した後、
維持療法としてペバシズマブ 15mg/kg の投与を
3週毎に病勢進行まで継続する（カテゴリー1）^{2,**}
- ペメトレキセド* 500mg/m² 1日目
カルボプラチン AUC 5 1日目³⁻⁵
±ペバシズマブ 15mg/kg 1日目⁶
以上を3週毎に6サイクル投与
±維持療法としてペバシズマブ 15mg/kg の投与（ペメトレキセド+カルボプラチンとの併用でペバシズマブが投与されている場合）を3週毎に病勢進行まで継続する**
- ゲムシタビン 1000~1250mg/m² 1、8、15日目
シスプラチン 80~100mg/m² 1日目
以上を3~4週間のサイクルで投与^{7,8}
- ペメトレキセド* 500mg/m² 3週毎⁹
- ビノレルビン 25~30mg/m² 週1回¹⁰

二次以降の全身療法

- ペメトレキセド*（一次治療で投与されていない場合）（カテゴリー1）¹¹
初回化学療法の中絶時に良好な反応性が維持されていた場合は、再投与を考慮する¹²。
- ビノレルビン^{13,14}
- ゲムシタビン¹⁴⁻¹⁶
- ニボルマブ±イピリムマブ^{17,18}（カテゴリー2B）
- ペムブロリズマブ¹⁹

[参考文献はMPM-A \(2 of 2\)](#)

* ペメトレキセドベースの化学療法は、悪性腹膜中皮腫、心膜中皮腫、および精巣鞘膜中皮腫にも使用できる²⁰。

**ペメトレキセド/シスプラチン/ペバシズマブまたはペメトレキセド/カルボプラチン/ペバシズマブの併用レジメンは、切除不能例にのみ使用する。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

全身療法の原則
参考文献

- ¹Vogelzang 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.
- ²Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, Phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405-1414.
- ³Castagneto 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.
- ⁴Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006;24:1443-1448.
- ⁵Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008;3:756-763.
- ⁶Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2013;109:552-558.
- ⁷Nowak AK, Byrne MJ, Willianson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;87:491-496.
- ⁸Van Haarst JM, Baas J, Manegold CH, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002; 86:342-345.
- ⁹Taylor P, Castagneto B, Dark G, et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008;3:764-771.
- ¹⁰Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008;371:1685-1694.
- ¹¹Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008;26:1698-1704.
- ¹²Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012;75:360-367.
- ¹³Stebbing J, Powles T, McPherson K, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009;63:94-97.
- ¹⁴Zauderer MG, Kass SL, Woo K, et al. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;84:271-274.
- ¹⁵Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005;16:923-927.
- ¹⁶van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1999;85:2577-2582.
- ¹⁷Scherpereel A, Mazieres J, Greiller L, et al. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35: Abstract LBA8507.
- ¹⁸Zalcman G, Mazieres J, Greillier L, et al. Second or 3rd line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Updated results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial [abstract]. *Ann Oncol* 2017;28: Abstract LBA58_PR.
- ¹⁹Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncology* 2017;18:623-630.
- ²⁰Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agents. *Lung Cancer* 2009;64:211-218.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

支持療法の原則

- 胸水貯留：胸水の管理が必要な場合は、タルクによる胸膜癒着術または胸腔ドレナージ¹
- 禁煙カウンセリングおよび介入（<http://www.smokefree.gov/>）。[NCCN肺癌スクリーニングガイドラインを参照のこと。](#)
- 疼痛管理：[NCCN Guidelines for Adult Cancer Painを参照](#)
- 悪心/嘔吐：[NCCN Guidelines for Antiemesisを参照](#)
- 心理社会的苦痛：[NCCN Guidelines for Distress Managementを参照](#)
- 必要に応じて[NCCN Guidelines for Palliative Careを参照](#)

¹ PET/CTを行う場合、胸膜癒着術の前に行うことが推奨される。胸膜癒着術を施行する場合は、その前に悪性胸膜中皮腫（MPM）の診断を確定させること。MPMが疑われる場合は、MPMの専門的知識を有する集学的チームによる評価を考慮すること。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

手術の原則¹

- 外科的切除は、患者評価を入念に行った上で、MPMの治療について十分な経験をもつ呼吸器外科専門医が施行するべきである。
- 手術が考慮されている患者には、想定される切開線上に設置した単一ポートからの胸腔鏡検査が推奨される。
- 手術の目標は、肉眼的に完全な腫瘍細胞減量術 (complete gross cytoreduction) を達成することであり、腫瘍細胞減量手術の目標は「肉眼的完全切除 (macroscopic complete resection)」である。これは言い換えると、目視可能または触知可能な腫瘍を「すべて」切除するということである。胸壁浸潤が複数の部位に及ぶなどの理由で完全切除が不可能な場合は、手術を中止すべきである。術後管理を容易にするために肉眼病変の大半を切除することが可能であり、そのような切除による合併症発生率への影響がごくわずかである場合は、手術を継続すべきである。
- 手術の選択肢としては、1) 胸膜と肉眼的腫瘍のすべてを完全に切除する胸膜切除/肺剥皮術 (P/D) + 縦隔リンパ節サンプリング±心膜および/または横隔膜の一塊切除ならびに再建と、2) 胸膜、肺および同側横隔膜を多くの場合は心膜も含めて一塊として切除する胸膜肺全摘術 (EPP) がある。縦隔リンパ節サンプリングは施行すべきであり、3ヵ所のリンパ節ステーションからの採取が目標となる。
- 多くの研究により、肉腫型および混合型はMPMに対するあらゆる外科的及び内科的治療にとって予後不良因子であり、EPPやP/Dには禁忌であることが明らかにされている。
- 早期例 (胸腔内に限局しており、N2のリンパ節転移を認めない) かつ予後良好な組織型 (上皮型) 症例では、P/Dの方がEPPより安全と考えられるが、腫瘍学的にどちらの選択肢が良好であるかは不明である。これらの術式選択については議論があり、腫瘍の組織型と分布、患者の肺予備能、ならびに術後補助療法や術中療法の実施可能性を考慮に入れて判断する必要がある。P/DとEPPはそれぞれ妥当な外科的選択肢であり、肉眼的に完全な腫瘍減量術が選択された症例で考慮すべき術式である²⁻⁵。
- N2病変が同定された症例では、手術 (とそれに付随するその他の治療法) での予後が大幅に悪化する。外科的切除は臨床試験もしくは MPM の治療経験が豊富な施設においてのみ考慮されるべきである。
- たとえ、より進行した症例でも技術的に適切であれば、P/Dなどの肺温存手術は周術期の死亡リスクを低下させ、肉眼的な完全切除の達成という点でも許容可能となりうる。P/Dは胸水再貯留をコントロールすることにより、良好な症状緩和をもたらさう。
- 温熱化学療法や光線力学療法などの術中補助療法は依然として研究段階にあるが、この局所的に強い進行性を示す疾患には妥当な集学的アプローチの一部として考慮することができる。
- 手術から回復した患者は、術後補助療法のため然るべき専門医に紹介すべきである。術後補助療法の内容としては、術前療法の有無と手術標本の病理学的な分析結果に応じて、化学療法と放射線療法を選択することができる。

¹Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: A consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. J Thorac Oncol 2011;6:1304-1312.

²Flores 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;135:620-626.

³Spaggiari L, Marulli G, Boyolato P, et al. Extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma: an Italian multicenter retrospective study. Ann Thorac Surg 2014;97:1859-1865.

⁴Flores RM, Riedel E, Donington JS, et al. Frequency of use and predictors of cancer-directed surgery in the management of malignant pleural mesothelioma in a community-based (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]) population. J Thorac Oncol 2010;5:1649-1654.

⁵Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol 2011;12:763-772.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則

一般原則

- 放射線療法に関する推奨は放射線腫瘍専門医が行うべきである。
- 外科的介入後および/または化学療法併用時における放射線療法の至適施行時期については、放射線腫瘍医、外科医、腫瘍内科医、画像診断専門医および呼吸器科医を含む集学的チームで話し合うべきである。
- EPPを受けた切除可能のMPM症例には、全身状態（PS）が良好であれば、局所制御の向上を図るべく、術後補助放射線療法が勧められる¹⁻⁶。
- 必要に応じて治療計画にPETを使用してもよい。
- 予防的放射線療法は胸膜生検などの後の器具の通過経路（instrument tract）での再発を予防する可能性がある⁷。
- 放射線療法は中皮腫に伴う、胸痛、気管支または食道閉塞、あるいはその他の部位での中皮腫による症状を軽減する有効な治療法である。
- 腫瘍の不完全切除または非切除である場合については、肺が温存された状態での片側胸郭全体に対する高線量放射線療法に有意な延命効果との関連は報告されておらず、有意な毒性がみられる^{1,5,6}。P/D施行後のこのような状況に放射線療法は通常は推奨されない。P/D施行後でも片側胸郭に対する強度変調放射線療法（IMRT）は、この種の方法について経験と専門知識を有する施設であれば考慮してもよい⁸。
- 放射線療法に関する略語は、非小細胞肺癌に対する放射線療法の原則の節に一覧を示したものと同一である。

[NCCN非小細胞肺癌ガイドラインを参照のこと。](#)

- IMRT/SRS/SBRTを用いる治療には画像誘導放射線療法（IGRT）などの先進技術を採用してもよい。

照射線量と照射体積

- 照射線量は治療目的に基づいて設定すべきである。
[放射線療法での推奨線量（MPM-D 2 of 3）](#)を参照のこと。
- EPP施行後の術後補助放射線療法における照射線量は、切除断端の状態に応じて50~60Gy（1回線量1.8~2.0Gy）とすべきである。片側胸郭全体、開胸時の切開部および胸腔ドレーン挿入部に対する54Gyの照射について、良好な忍容性が認められている^{6,9}。50Gyの照射が困難な場合は、最低線量である40Gyを照射できるようにあらゆる努力を尽くすべきである¹。
- 隣接正常臓器が耐容線量内に収まる場合には、肉眼的残存腫瘍に対して60Gy以上を照射すべきである。術後照射での照射体積には、胸郭内のsurgical bedだけでなく、胸壁内の手術瘢痕と生検針の通過経路も含めるべきである¹⁰⁻¹²。
- 中皮腫に伴う胸痛の緩和を目的とする場合は、4Gyの連日照射の方が4Gy未満より有効のようであるが^{11,13}、緩和目的の放射線療法における至適な1日線量と総線量は依然として不明である。
- 残存腫瘍が認められる患者については、一部の経験豊富な研究者は、手術との併用で小線源治療や術中照射を行っている。

[照射方法（MPM-D 2 of 3）を参照](#)[参考文献（MPM-D 3 of 3）を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法での推奨線量

放射線療法の原則

治療の種類	総線量	1回線量	治療期間
EPPの術後			
切除断端が陰性	50~54Gy	1.8~2Gy	5~6週間
切除断端が顕微鏡的~肉眼的陽性	54~60Gy	1.8~2Gy	6~7週間
緩和			
局所再発による胸痛	20~40Gy または30Gy	4Gy以上 3Gy	1~2週間 2週間
脳または骨への多発性転移	30Gy	3Gy	2週間
胸膜切除/肺剥皮術の術後			
切除断端が陰性	45Gy~50.4Gy	1.8Gy~2.0Gy	5~6週間
切除断端が顕微鏡的陽性	50Gy~54Gy	1.8Gy~2.0Gy	5~6週間

[一般原則および照射線量と照射体積 \(MPM-D 1 of 3\) を参照](#)

[参考文献 \(MPM-D 3 of 3\) を参照](#)

EPPの施行後には、ECOG PSが1以下、肺機能状態が良好な患者に限り、腎シンチグラフィーで対側腎機能が良好であることを確認し、また腹部、対側胸部、その他のいずれの部位にも病変が存在しないことを確認した上で、放射線療法を考慮すべきである。酸素投与を受けている患者には、術後補助放射線療法は施行すべきでない。

照射方法

- 標的に対する線量分布と臨床的に重要な正常組織の耐容性を総合的に判断すれば、原体照射法 (IMRT) の採用が望ましい選択肢である^{7,14}。
- IMRTまたは従来の光子線/電子線による放射線療法を用いるにあたってCTシミュレーションによる治療計画を立てることは望ましい⁸。IMRTは、より標的体積に一致した高線量の照射を可能とする有望な治療法であり、片側部への線量分布を向上させた。IMRTやその他の新しい技術 (トモセラピーや陽子線治療など) は、経験豊富な施設でのみ、あるいは適切なプロトコルに従って施行されるべきである。IMRTを採用する場合は、NCIおよびASTRO/ACRのIMRTガイドラインを厳格に遵守すべきである^{15,16}。厳格な制限を適用しないとIMRTに伴う致死的な肺臓炎のリスクが過度に高まるため¹⁸、対側肺への照射は最小限にとどめるように特別な注意を払うべきである¹⁷。平均肺線量はできるだけ低く維持するべきであり、8.5Gy未満が望ましい。低線量体積も最小限に抑えるべきである¹⁹。
- 肉眼で目視できる腫瘍は、すべて肉眼的腫瘍体積 (GTV) に含めるべきである。術後補助放射線療法のために、外科用クリップ (肉眼的残存腫瘍の目印とする) を留置するべきである。
- EPPやP/D施行後の術後補助放射線療法における臨床標的体積 (CTV) には、胸膜面全体 (部分切除例の場合) および手術用クリップの留置部位と、残存病変が存在する可能性のあるすべての部位を含めるべきである。
- 広範な予防的リンパ節領域照射 (elective nodal irradiation: 縦隔全体と両側の鎖骨上窩リンパ節領域) は推奨されない。
- 計画標的体積 (PTV) には、標的の動きと毎回の照射における固定精度を考慮すべきである。PTVのマーzinは、患者毎の体動、用いるシミュレーション方法 (inclusion motionの有無) および各施設の日々の固定の再現性に基づいて設定すべきである。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則

- ¹ Gupta V, Mychalczak B, Krug L, et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1045–1052.
- ² Gupta V, Krug LM, Laser B, et al. Patterns of local and nodal failure in malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy and photon-electron radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2009;4:746–750.
- ³ Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, et al. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical pleurectomy, chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer* 2011;71:75-81.
- ⁴ Hasani A, Alvarez JM, Wyatt JM, et al. Outcome for patients with malignant pleural mesothelioma referred for trimodality therapy in Western Australia. *J Thorac Oncol* 2009;4:1010–1016.
- ⁵ Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997;63:334-338.
- ⁶ Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, 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.
- ⁷ Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1094-1104.
- ⁸ Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, et al. Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (IMPRINT) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2016;34:2761-2768.
- ⁹ Yajnik S, Rosenzweig KE, Mychalczak B, et al. Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1319-1326.
- ¹⁰ Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108:754-758.
- ¹¹ de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura—a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:511-516.
- ¹² de Bree E, van Ruth S, Baas P, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002;121:480-487.
- ¹³ Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990;13:4-9.
- ¹⁴ Chance WW, Rice DC, Allen PK, et al. Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:149-156.
- ¹⁵ Moran JM, Dempsey M, Eisbruch A, et al. Safety considerations for IMRT: executive summary. *Med Phys* 2011;38:5067-5072.
- ¹⁶ Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guidelines for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:9-14.
- ¹⁷ Rice DC, Stevens CW, Correa AM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1685-1692; discussion 1692-1693.
- ¹⁸ Allen AM, Czerminska M, Jänne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:640-645.
- ¹⁹ Kraysenbuehl J, Oertel S, Davis JB, Ciernik IF. Combined photon and electron three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiotherapy with integrated boost for adjuvant treatment of malignant pleural mesothelioma after pleuropneumonectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1593-1599.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ—2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

表1. T、N、Mの定義

T	原発腫瘍
TX	原発腫瘍の存在が判定できない
T0	原発腫瘍を認めない
T1	腫瘍が同側の壁側胸膜に局限しており、以下の部位への浸潤の有無は問わない： - 臓側胸膜 - 縦隔胸膜 - 横隔胸膜
T2	腫瘍が同側胸膜（壁側、縦隔、横隔または臓側胸膜）にあり、かつ次の条件の一方または両方に該当する： - 腫瘍が横隔膜筋層に浸潤している - 腫瘍が臓側胸膜直下の肺実質まで進展している
T3	局所的に進行しているが、切除可能と考えられる腫瘍。腫瘍が同側胸膜のすべての面（壁側、縦隔、横隔および臓側胸膜）に浸潤しており、かつ次の条件の1つまたは複数に該当する： - 胸内筋膜浸潤 - 縦隔脂肪組織浸潤 - 完全切除可能な孤在性胸壁軟部組織浸潤 - 非貫壁性心膜浸潤
T4	局所的に進行しており、技術的に切除不能な腫瘍。腫瘍が同側胸膜のすべての表面（壁側、縦隔、横隔および臓側胸膜）に浸潤しており、かつ次の条件の1つまたは複数に該当する： - 広範な（びまん性または多巣性）胸壁浸潤（肋骨破壊の有無は問わない） - 腹膜浸潤（直接的経横隔膜的進展） - 対側胸膜への直接進展 - 縦隔臓器への直接進展 - 脊椎への直接進展 - 心膜内面への進展（心嚢液の有無は問わない）または心筋への浸潤

N	所属リンパ節
NX	所属リンパ節の評価が不可能である
N0	所属リンパ節への転移を認めない
N1	同側胸腔内リンパ節転移（同側肺気管支、肺門または縦隔〔内胸、横隔膜周囲、心膜脂肪織、肋間リンパ節を含む〕）
N2	対側縦隔リンパ節転移もしくは同側または対側鎖骨上窩リンパ節転移
M	遠隔転移
M0	遠隔転移を認めない
M1	遠隔転移を認める

表2. AJCCの予後分類

	T	N	M
IA 期	T1	N0	M0
IB 期	T2-T3	N0	M0
II 期	T1-T2	N1	M0
IIIA 期	T3	N1	M0
IIIB 期	T1-T3	N2	M0
	T4	Any N	M0
IV 期	Any T	Any N	M1

イリノイ州シカゴのAmerican College of Surgeonsの許可を得て使用。この情報の原本は、Springer International Publishing発行のAJCC Cancer Staging Manual 第8版（2017年）である。

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

放射線療法..... MS-8

要約..... MS-10

参考文献..... MS-11

目次

概要..... MS-2

文献検索の基準とガイドライン更新の方法..... MS-3

診断..... MS-3

管理..... MS-4

手術..... MS-5

化学療法..... MS-6

一次治療..... MS-6

二次以降の治療..... MS-7

概要

中皮腫は、米国における年間発症数が約 2500 例と推定されるまれな癌である¹⁻⁴。この NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン (NCCN ガイドライン®) は、中皮腫のうち最も多くみられる (81%) 悪性胸膜中皮腫 (MPM) に焦点を当てたものであるが、中皮腫は、腹膜 (9%)、心膜、精巣鞘膜などの胸腔以外の部位を覆う組織にも発生しうる⁵⁻⁷。大半の患者は受診時にすでに進行しているため、MPM の治療は困難である。MPM 患者の全生存期間の中央値は約 1 年、5 年全生存率は約 10% であり、治癒はまれである⁸⁻¹¹。MPM は主にアスベスト曝露歴のある高齢男性 (診断時年齢の中央値 72 歳) に発生するが、曝露から発症までには数十年 (20~40 年) を要する¹²⁻¹⁴。

NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドライン®は、2010 年に最初に公開されて以来、毎年更新されている。アルゴリズムの「ガイドライン更新の要約」の節には、2018 年の改訂で加えられた新たな変更点が簡潔に記載されており、その変更点は改訂された本考察の本文中により詳細に記載されているほか、最近公開された参考文献が追加された。本 NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインには追加の補足情報として、「全身療法の原則」、「支持療法の原則」、「手術の原則」、「放射線療法の原則」などの節が設けられている。NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインは、NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインと同じメンバーの委員会が策定し、更新を行っている。

米国では 1970 年代以降アスベストの使用量が減少したため、MPM の発生率は男性では低下してきているが、米国で報告される MPM の症例数および死亡数は依然として世界最多である^{2,15-17}。米国におけるアスベスト関連疾患による死亡は 1999 年から 2015 年までの期間で変化していない^{8,18}。

米国ではアスベストの採掘はもはや行われていないが、輸入は現在も続いている¹⁷。一方、米国以外の国々 (ロシア、西欧、中国、インドなど) では、MPM の発生は増加を続けている^{3,16,19-24}。MPM による死亡率は英国、オランダ、オーストラリアで最も高く、ポーランド、スペイン、中国、日本、アルゼンチン、韓国、ブラジルでは死亡率の上昇がみられている^{10,19,20,25}。ロシア、中国、ブラジル、カナダがアスベストの主要産出国である²⁶。

中皮腫症例の大半でアスベスト曝露との関連が確認されるが、ホジキンリンパ腫に対してマントル照射による治療を受けたことのある患者などで、電離放射線によって中皮腫が引き起こされる可能性も示唆されている²⁷⁻³⁷。またデータによると、エリオナイト (砂利に含まれる鉱物) にも中皮腫との関連性が示唆されている³⁸⁻⁴¹。さらに、*BAP1* (BRCA1 Associated Protein 1) 遺伝子の生殖細胞系列変異を保有するまれな家系では遺伝学的因子が MPM の発生に関与している可能性もある^{38,42-46}。喫煙は中皮腫の危険因子ではない⁴⁷。しかしながら、アスベスト曝露歴のある喫煙患者では肺癌リスクが高くなる。さらに、喫煙は治療の妨げになる (術後の創傷治療が遅れるなど) ため、喫煙習慣のある患者には禁煙を勧めるべきである (NCCN Guidelines® for Smoking Cessation®を参照 [www.NCCN.orgで入手可能])⁴⁸。

中皮腫の組織型には上皮型 (最多)、肉腫型および両型の二相型 (混合型) がある^{4,49,50}。上皮型の患者では、混合型および肉腫型の患者と比べて転帰が良好である。アスベスト曝露歴のある患者の一部は良性胸膜疾患のみを発症し、強い胸痛を訴えることがある^{51,52}。高リスク患者 (すなわちアスベスト曝露歴のある集団) を対象とした中皮腫スクリーニングも研究されているが、死亡率の低下は示されていないため (NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「初回評価」を参照)^{26,53-59}、本 NCCN ガイドラインで

は MPM のスクリーニングを推奨していない。この点については、低線量 CT による肺癌スクリーニングの研究データやガイドラインは MPM に適用できないことに注意すべきであり、低線量 CT によるスクリーニングによって MPM 患者の生存率が改善されることを示唆するデータはない^{26,60}。

文献検索の基準とガイドライン更新の方法

「malignant pleural mesothelioma」を検索語とし、中皮腫に関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した。得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 I 相臨床試験、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験、第 III 相臨床試験、ガイドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究とした。

本版の考察の節には、これら PubMed 上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）から収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない場合の推奨については、比較的 low レベルのエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、[NCCN](http://www.NCCN.org) のウェブページで閲覧することができる（www.NCCN.org で入手可能）。

診断

MPM が疑われる症例では、しばしば呼吸困難や胸痛が認められ、さらに胸水貯留、疲労、不眠、咳嗽、胸壁腫瘤、食欲不振、体重減少などがみられる場合もある（NCCN Adult Cancer Pain ガイドラインを

参照 [www.NCCN.org で入手可能])^{25,61,62}。他の種類の癌患者と比較すると、MPM 患者は症状による負担が大きいことが多い。胸痛や呼吸困難などの症状は局所病変に関連して生じるため、患者遠隔転移のない状態で受診する機会が多い。中枢神経系転移はまれである⁵³。胸水貯留や胸膜肥厚を繰り返す症例では MPM を疑うが、その場合に推奨される MPM を想定した初回評価としては、1) 胸部造影 CT、2) 胸腔穿刺による胸水細胞診、3) 胸膜生検（胸腔鏡下生検 [望ましい] など）が含まれる（NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「初回評価」を参照）^{25,26,53,63-67}。ただし、実際に MPM であっても細胞診では陰性となる場合も多い^{68,69}。診断には穿刺吸引細胞診（FNA）は推奨されない²⁵。胸水の管理のためにタルクによる胸膜癒着術や胸腔ドレナージが必要となる場合もある^{53,70-74}。可溶性メソテリン関連ペプチド（SMRP）値の評価を考慮してもよく、その測定値が病勢と相関する場合もあるが⁷⁵⁻⁷⁸、オステオポンチンの測定については、診断に有用とはならないようである^{53,79-83}。その他の診断バイオマーカー候補についても検討が行われている^{54-56,84-88}。

悪性胸膜疾患を良性疾患と鑑別することは困難な場合があり、MPM をその他の悪性腫瘍（転移性腺癌、肉腫、その他の腫瘍の胸膜転移など）と鑑別することもまた同様である^{21,89-96}。胸膜に転移した胸腺腫は CT 上で MPM と酷似することがあるが、典型的な胸腺腫では胸水貯留はみられない。胸水細胞診は陰性となるか結論が出ないことが多いが、ときに細胞診で診断を下せる場合がある^{53,68,69,97,98}。一般に肺腺癌では陽性となり中皮腫では陰性となるマーカー（例、甲状腺転写因子 1 [TTF-1]、癌胎児性抗原 [CEA]）と同様に、MPM の診断には、カルレチニン、WT-1、D2-40 およびサイトケラチン（CK）5/6 が有用な免疫組織化学的マーカーとなる（College of American Pathologists

[CAP] の Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Malignant Pleural Mesothelioma を参照) 68,90,93,95,99,100。

管理

本 NCCN ガイドラインでは、MPM 患者の管理は MPM の診療経験を十分に積んだ集学的チームが行うよう推奨している。MPM 患者の治療選択肢としては手術、放射線療法 (RT) および化学療法があり⁴、選択された一部の患者 (臨床病期 I~III 期、医学的に手術可能、上皮型、全身状態 [PS] 良好) は集学的治療の候補となる¹⁰¹⁻¹⁰⁵。MPM の切除不能例には根治的 RT 単独での治療は推奨されず、この状況で PS が 0~2 の症例には化学療法単独が推奨される (NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「治療」を参照)^{106,107}。集学的治療の候補となる患者には、放射線腫瘍医、外科医、腫瘍内科医、画像診断専門医および呼吸器科医による評価が行われるべきである。

MPM と診断された患者には、病期診断と手術適応の有無を判定するために治療前評価を行う。この治療前評価には、1) 胸部および腹部造影 CT と、2) 手術を考慮している患者のみ FDG-PET/CT を含める^{63,64,108}。対側または腹腔病変の存在が疑われる場合は、胸腔鏡手術または腹腔鏡検査を考慮してもよい¹⁰⁹。PET/CT については、タルクを使用すると胸膜に炎症が起きて FDG の集積に影響を及ぼす (偽陽性となる) 可能性があるため、実臨床では胸膜癒着術の前に施行しておくべきである¹¹⁰⁻¹¹²。ただし、PET/CT は主に転移病変の評価に用いられる。外科的切除を考慮する場合は、縦隔リンパ節に対する縦隔鏡下または気管支超音波 (EBUS) ガイド下 FNA が推奨される^{113,114}。画像所見から示唆される場合は、1) 横隔膜を越えた腫瘍の進展 (例

えば、腹膜進展は IV 期 [切除不能] を意味する) を除外するための腹腔鏡検査と、2) 胸壁、脊椎、横隔膜、血管への浸潤について評価するための胸部 MRI を施行してもよい。

外科的病期診断は International Mesothelioma Interest Group (IMIG) の TNM 病期分類 (NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「病期分類」を参照) に従って行う (この分類は AJCC の承認を受けている)¹¹⁵⁻¹¹⁷。AJCC の癌病期分類は最近更新され (第 8 版)、2018 年 1 月 1 日に有効となった¹¹⁸。MPM の AJCC 病期分類に最近加えられた変更点としては、1) T3 および T4 がリンパ節の状態に関係なく IIIB 期に分類されたこと、2) 以前の N3 リンパ節が N2 に分類されたこと、3) 以前の N2 リンパ節が N1 に分類されたこと、4) T1a および T1b が T1 に分類されたことなどがある^{53,118,119}。手術適応がない症例では臨床病期のみを診断する。CT または MRI で臨床的に病期を診断することは困難であり、そのため、手術を受けた患者では病期が上方修正される場合がある。

大半の患者は受診時にすでに進行しているが、手術前に病期を正確に診断することは困難であり、PET/CT では一般に過小評価される^{112,120}。ただし、PET/CT は転移巣の有無の判定には有用である^{120,121}。医学的に手術可能で手術に耐えられる臨床病期 I~III 期の MPM (上皮型) 患者には、外科的切除を考慮することが推奨される。臨床病期 I~III 期の MPM 患者は、一酸化炭素肺拡散能 (DLCO) を含む肺機能検査 (PFT)、肺血流シンチ (1 秒量 [FEV1] が 80%未満の場合) および心臓負荷試験によって手術可能性を評価することができる (NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「外科的評価」を参照)。また医学的に手術可能な臨床病期 I~III 期の MPM (上皮型) 患者には、

集学的治療（すなわち化学療法＋手術＋放射線療法）が推奨される（NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「治療」を参照）。

PS が 0～2 で手術不能または手術を拒否する患者、臨床病期 IV 期の患者、および肉腫型または混合型の患者には、化学療法単独の治療が推奨される。PS が 3～4 の患者には支持療法が推奨される（本考察の「化学療法」と NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「化学療法の原則」および「支持療法の原則」を参照）。病勢進行（画像所見または症状に基づく進行）を認めた時点で化学療法を施行する計画の場合は、PS が 0～2 で、かつ腫瘍量がわずかで症状がみられない患者には、進行までの経過観察を考慮してもよい。胸水貯留については、タルクによる胸腔鏡下胸膜癒着術か胸腔ドレナージによって管理することができる^{53,70,74,122-124}。治療開始前の患者や積極的な治療法の適応がない患者には、胸水の除去とそれによる呼吸困難の軽減を目的とした治療/緩和目的の胸腔穿刺を施行することができる²⁵。

手術

術前の入念な患者評価が不可欠である。MPM 患者に対する外科的切除の術式としては、1) 浸潤を認める胸膜と肉眼的腫瘍のすべてを完全に切除する胸膜切除/肺剥皮術（P/D；全胸膜切除あるいは肺温存術とも呼ばれる）と、2) 浸潤を認める胸膜、肺および同側横隔膜を多くの場合は心膜も含めて一塊として切除する胸膜肺全摘術（EPP）がある（NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「手術の原則」を参照）¹²⁵。拡大 P/D とは、全胸膜切除に加えて横隔膜と心膜も切除するものを指す¹²⁵。P/D や EPP が施行される患者には、縦隔リンパ節郭清術も推奨され、少なくとも 3 ヲ所のリンパ節ステーションで施行すべきである（NCCN 非小細胞肺癌ガイ

ドラインを参照 [www.NCCN.org で入手可能]）。MPM に対する外科的治療の目標は、目視または触知可能な腫瘍をすべて切除する腫瘍細胞減量手術により肉眼的完全切除を達成することである^{126,127}。胸壁浸潤が複数の部位にみられる症例など、肉眼的完全切除が不可能な場合には、手術を中止すべきである。ただし、術後管理を容易にするために肉眼病変の大半を切除することが可能であり、そのような切除による合併症発生率への影響がごくわずかである場合は、手術を継続すべきである。

ランダム化比較試験によるデータが得られていないため、MPM に対する手術の選択肢については議論の余地がある^{4,25,53,128-135}。EPP と P/D のどちらでも R0 切除は達成できない^{4,136,137}。II～III 期の MPM（上皮型）患者では、肉眼的腫瘍のすべてを摘除するために EPP が必要となる場合が多いであろう⁶²。しかしながら、EPP の方が合併症発生率と死亡率が高く^{130,138}、EPP より P/D（すなわち肺温存手術）の方が安全である¹³⁸⁻¹⁴⁵。ある後ろ向きの解析（n=663）では、P/D の方が EPP より高い生存率を得られることが示唆されたが、この結果には症例選択によるバイアスが生じていた可能性がある^{4,143}。あるメタアナリシスでは、拡大 P/D の方が EPP より全生存期間が良好となる傾向が認められた¹³⁰。P/D などの肺温存術を選択すると、EPP と比較して周術期の死亡リスクが低下し、より進行した患者では手術以外の治療法と同等以上の長期生存が得られることが示唆される^{136,146}。

ある実施可能性試験（Mesothelioma and Radical Surgery [MARS] 試験）では、導入化学療法を受けた患者が EPP または手術なしへのランダム化を受け入れるかどうかの評価された。112 例の患者が試験に登録され、50 例がランダム化の対象となった¹⁴⁷。手術死亡率が高かったため、著者らは化学療法単独での治療と比べて EPP に有益性は認められないと結論した。しかしながら、生存期間が試験の主要評価項目ではなく、症例数が少なく、手術死亡率が予想以上に高かったことから、

この結果については結論が出せない¹⁴⁸。オーストラリアでの後ろ向き研究（540例）では、一部の患者においてEPP、外科医の経験、ペメトレキセドによる治療などを含むいくつかの因子により生存期間の延長が達成されたと報告されている¹⁴⁹。

当NCCN委員会は、P/DおよびEPPは選択された一部の患者で腫瘍細胞の肉眼的完全切除を達成するために考慮すべき妥当な外科的選択肢であると考えている^{130,143,147,150,151}。P/Dの方がEPPより安全と考えられるが、腫瘍学的にどちらの選択肢が優れているかは不明である。手術の適応がある場合、腫瘍の組織型と分布、肺予備能、外科医の経験と専門知識、術後および術中の治療戦略の利用可能性などいくつかの因子に基づいて、P/DとEPPのいずれかを選択すべきである^{9,151}。医学的に手術可能な患者に対してP/DとEPPのどちらを施行するかについては、外科的検索の完了までは決定できない。EPPに耐えられない進行MPM患者では、P/Dがより適切であろう¹³⁹。P/Dは症状緩和にも有用となりうる（肺膨張不全のある患者や胸水貯留を繰り返している患者など）²⁶。当NCCN委員会は、IV期、肉腫型または混合型のMPM患者には手術を推奨しておらず、これらの症例には化学療法が推奨される（本考察の「化学療法」とNCCN悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「治療」を参照）。さらに、N2症例に対する手術についても、専門的な経験を豊富に有する施設もしくは臨床試験での実施でない限り推奨されない。

化学療法

化学療法は、医学的に手術不能なMPM症例には単独で、医学的に手術可能なMPM症例には集学的レジメンの一環として推奨される（NCCN悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「治療」および「化学療法の原則」を参照）。医学的に手術可能なI~III期のMPM（上皮型）症例

には、術前または術後のどちらかに化学療法を施行することができる。医学的に手術不能なI~IV期症例、手術を拒否する患者、組織型が肉腫型または混合型の症例には、化学療法の単独治療が推奨される^{131,152-154}。ペメトレキセドベースの化学療法は、悪性腹膜中皮腫、心膜中皮腫および精巣鞘膜中皮腫にも使用できる^{5,155}。MPMには化学療法、手術、片側胸郭照射を併用する三者併用療法（trimodality therapy）が用いられてきた^{101-104,156-159}。三者併用療法を完了した患者では、生存期間の中央値が最長20~29ヵ月と報告されている^{102,159}。リンパ節転移の有無と化学療法に対する反応性が生存期間に影響を及ぼす可能性がある^{102,105}。EPP施行前に導入化学療法を受けていない患者では、術後治療として化学療法と片側胸郭照射の逐次併用療法が推奨される。胸腔内温熱灌流療法や光線力学療法、温熱化学療法などの術中補助療法についても研究が行われている¹⁶⁰⁻¹⁶⁹。

一次治療

シスプラチン/ペメトレキセドを使用する一次治療用の多剤併用レジメン（カテゴリー1）は、MPMに対して推奨されており、現時点でFDAがMPMについて承認している唯一のレジメンである¹⁷⁰⁻¹⁷³。手術適応のない患者を対象とした第III相ランダム化試験において、シスプラチン/ペメトレキセドとシスプラチン単剤が比較され、多剤併用レジメンにシスプラチン単剤と比べて2.8ヵ月の生存期間の延長が認められた（12.1ヵ月対9.3ヵ月、 $P=0.02$ ）¹⁷²。この試験およびFDAの承認に基づき、当NCCN委員会は、MPM患者にシスプラチン/ペメトレキセド（カテゴリー1）を推奨する。ある多施設共同ランダム化第III相試験（IFCT-GFPC-0701 MAPS）において、出血および血栓症がなく、PSが0~2の切除不能MPM患者に対するシスプラチン/ペメトレキセド（+ベバシズマブ維持療法）とシスプラチン/ペメトレキセド単剤の治療が比較された¹⁷⁴。ベバシズマブ+化学療法群では、化学療法単剤群と比較して全生存期間が2.7ヵ月長かった

(18.8 カ月対 16.1 カ月、HR=0.77、 $P=0.0167$)。Grade 3~4 の有害事象がベバシズマブレジメンの投与を受けた患者の 71% (158/222) で報告されたのに対し、シスプラチン/ペメトレキセド単独の投与を受けた患者では 62% (139/224) で報告された。3 剤併用群の患者では Grade 3 以上の高血圧 (23%対 0%)、Grade 3 の蛋白尿 (3.1%対 0%)、Grade 3~4 の血栓事象 (6%対 1%) がより多く認められた。この試験結果に基づき、当 NCCN 委員会は、ベバシズマブの投与に適切な切除不能 MPM 患者に対して、ベバシズマブ+シスプラチン/ペメトレキセドとその後のベバシズマブ維持療法を推奨する (カテゴリー1) (NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「化学療法の原則」を参照)¹⁷⁴。ベバシズマブの禁忌としては、コントロール不良の高血圧、出血または凝固のリスク、重大な心血管系の合併症などがある⁵³。

一次治療用のその他の多剤併用レジメンのうち NCCN が推奨している許容可能な選択肢としては、1) ペメトレキセド/カルボプラチン (3 件の大規模第 II 相試験で評価されており、それぞれで生存期間の中央値が 12.7 カ月、14 カ月、14 カ月)¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ と 2) ゲムシタビン/シスプラチン (複数の第 II 相試験で評価されており、生存期間中央値が 9.6~11.2 カ月)¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ がある。ゲムシタビン/シスプラチンは、ペメトレキセドの投与が不可能な症例で有用となりうる。拡大アクセス試験におけるシスプラチン/ペメトレキセドまたはカルボプラチン/ペメトレキセドによる治療を受けた医学的に手術不能な MPM 患者 1704 例の比較では、両レジメンの成績は同程度であった¹⁸¹。2018 年の更新に際して当 NCCN 委員会は、臨床試験データに基づけばカルボプラチン/ペメトレキセドレジメンは PS が良好な患者にも使用できると考えられることから、PS が不良であるか併存症がみられる症例ではカルボプラチン/ペメトレキセドがより適切な選択肢となるという注意書きを削除した¹⁸¹。一次治療用の単剤療法で許容可能な選択肢としては、プラチナベースの多剤併用療法の適応がない患者に対するペメトレキセドとビノレ

ルビンが挙げられる¹⁸²⁻¹⁸⁴。ある第 II 相試験では、切除不能 MPM 患者に対する一次治療として、カルボプラチン/ペメトレキセドへのベバシズマブ±ベバシズマブ維持療法の追加が評価された¹⁸⁵。全生存期間は 15.3 カ月となり、被験者の 34% (26/76) で部分奏効が、58% (44/76) で病勢安定が得られた。4%の被験者で大腸穿孔が発生し、8%で Grade 3~4 の疲労がみられ、治療関連死が 3 例みられた。病勢進行および/または重度の毒性を認めない患者にはベバシズマブ維持療法 (最長 1 年) が行われた。2018 年の更新において当 NCCN 委員会は、この試験の結果に基づき、切除不能 MPM 患者に対する新たな一次治療の選択肢として、カルボプラチン/ペメトレキセドへのベバシズマブ±ベバシズマブ維持療法の追加を推奨している (カテゴリー2A)。

二次以降の治療

二次以降の全身療法の指針となるデータは限られている^{169,186-189}。最近のデータは、MPM 患者に対する二次以降の全身療法として、免疫チェックポイント阻害薬が有用であることを示唆している¹⁹⁰⁻¹⁹⁷。ペムブロリズマブやニボルマブなどのヒト免疫チェックポイント阻害抗体は、活性化した細胞傷害性 T 細胞の表面に発現している受容体である PD-1 (programmed death-1) を阻害し、それにより抗腫瘍免疫を改善する¹⁹⁸。ニボルマブとペムブロリズマブは PD-1 を阻害する¹⁹⁸。二次以降の治療でニボルマブを処方するにあたって、PD-L1 の検査は不要である。

ニボルマブまたはペムブロリズマブによる治療時には、肺臓炎などの免疫関連有害事象が発生する可能性がある (NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities を参照 [www.NCCN.org で入手可能])¹⁹⁹⁻²⁰¹。免疫関連有害事象が認められた患者には、反応の重症度に応じてステロイドを高用量で静脈内投与すべきである。重度または生命を脅かす肺臓炎が認められた場合は、ニボルマブまたはペムブロリズマブの投

与を中止すべきであり、肺臓炎以外で重度または生命を脅かす免疫関連有害事象が認められた場合は、必要に応じて投与を休止または中止すべきである（添付文書を参照）。CTLA-4 は T 細胞の活動性を低下させる。イピリムマブは CTLA-4 を阻害するモノクローナル抗体であり、このため T 細胞活性を改善する。イピリムマブは、肝炎や内分泌疾患などの免疫関連有害事象を引き起こす可能性もある。

現在、第 II 相ランダム化試験（IFCT-1501 MAPS2、n=125）において、MPM 患者に対する二次以降の治療としてニボルマブが単剤またはイピリムマブとの併用で評価されている¹⁹²。この試験の最新の結果は、全生存期間の中央値がニボルマブ/イピリムマブ群で未達、ニボルマブ単剤群で 13.6 カ月というものであった（95%CI：6.7 カ月～未達）¹⁹³。12 カ月全生存率は、ニボルマブ/イピリムマブ群で 58%、ニボルマブ単剤群で 51%であった。全奏効率はニボルマブ/イピリムマブ群で 27.8%（95%CI：15.8～39.7%）であったのに対し、ニボルマブ単剤群では 18.5%（95%CI：8.2～28.9%）であった。PD-L1 陽性の程度に全生存期間との関連は認められなかった。ニボルマブ/イピリムマブ群では、ニボルマブ単剤群より Grade 3～5 の有害事象が多くみられ（16.4%対 9.5%）、ニボルマブ/イピリムマブ群では 3 例の治療関連死が報告された（各 1 例：代謝性脳症、劇症肝炎、急性腎不全）。

第 Ib 相試験（KEYNOTE-028）では、PD-L1 陽性 MPM 患者（PD-L1 発現レベル>1%）25 例に対する二次以降の治療としてペムブロリズマブが評価されている。予備的なデータから部分奏効率が 20%（5/25）（95%CI：6.8～40.7）と示唆されており、52%（13/25）の患者が病勢安定と判定された¹⁹⁰。奏効期間の中央値は 1 年（95%CI：3.7 カ月～未達）であった。Grade 3 の有害事象が 20%（5/25）の患者で報告された。同試験の最新の結果では、全生存期間の中央値が 18 カ月（95%CI：9.4 カ月～未達）、12 カ月全生存率が 62.6%と示唆されている¹⁹¹。全奏効率は 28%（7/25）であ

り、48%（12/25）の患者が病勢安定と判定された。薬剤と関連ありと判定された Grade 3～4 の有害事象が 5 例（20%）で発生した。治療関連死やペムブロリズマブの投与中止は KEYNOTE-028 試験では報告されていない。

34 例を対象とした第 II 相試験では、MPM または腹膜中皮腫患者に対する二次以降の治療としてペムブロリズマブが評価されている。PD-L1 の発現での患者の選択は行われなかった⁵³。予備的なデータから PFS の中央値が 6.2 カ月（95%CI：3.2～8.2）と示唆されており、全生存期間の中央値は未達である。部分奏効が 21%（7/34）の患者で、病勢安定は 56%（19/34）、病勢進行は 18%（6/34）で認められた。奏効と PD-L1 発現レベルの間に相関はみられなかった。早期死亡が 6%（2/34）の患者でみられ、Grade 5 の毒性は自己免疫性肝炎（3%）と不明（3%）であった。Grade 3～4 の毒性は肺臓炎（6%）、疲労（6%）、副腎不全（6%）、大腸炎（3%）、錯乱（3%）、低ナトリウム血症（3%）、好中球減少症（3%）などであった。

これらの試験結果に基づき、当 NCCN 委員会は MPM 患者に対する二次以降の免疫療法を選択肢として、1) ペムブロリズマブ（カテゴリー2A）、2) ニボルマブとイピリムマブの併用またはニボルマブ単剤（カテゴリー2B）を推奨している^{53,190-193}。2018 年の更新に際して当 NCCN 委員会は、ニボルマブとイピリムマブの併用に対する推奨度を本レジメンの毒性に基づき（カテゴリー2A から）カテゴリー2B に変更した。当 NCCN 委員会はまた、二次以降の全身療法における他の選択肢として、ペメトレキセド（一次治療で投与されていない場合）（カテゴリー1）、ビノレルビン、ゲムシタビンなども推奨している^{183,186,202-207}。一次治療でペメトレキセドに対する反応が良好であった患者にはペメトレキセドの再投与が有効であることを示唆するデータもある^{186,208}。

放射線療法

放射線療法の原則については、診療アルゴリズムに記載されているほか、本考察で概要を示す（NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインを参照）。

NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインも有用な情報源である。MPM 患者には集学的レジメンの一部として放射線療法 (RT) を用いることができるが、RT 単独での治療は推奨されない (次の段落を参照)。RT は胸痛や気管支または食道閉塞のほか、骨または脳転移など MPM に関連する他部位の症状に対する緩和療法としても用いることができる (NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインおよび NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers を参照 [www.NCCN.org で入手可能])^{25,106,209}。照射線量は治療の目的に応じて決定すべきである²¹⁰。RT を施行する最適なタイミング (すなわち、外科的介入後、化学療法との併用または単独) について集学的チームと話し合うべきである。EPP の施行後には、術後補助 RT によって局所再発率を低減できる可能性がある²¹¹⁻²¹⁴。PS、肺機能、腎機能がすべて良好である患者が RT の候補となる (NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「放射線療法の原則」を参照)。しかしながら、腫瘍の一部を切除あるいは非切除で正常な肺が残っている患者では、片側胸郭全体に対する高線量照射に有意な延命効果との関連は報告されておらず、有意な毒性がみられる¹⁰⁶。

胸膜生検や手術時の手術器具の通過経路 (以下、通過経路) での再発の予防に即時の (予防的) RT が有用かどうかについては議論がある²¹⁵⁻²²⁰。フランスの試験では予防的 RT が再発予防に有用であったと報告されたが、より最近の 2 つの試験ではそのような有益性は認められなかった^{215,219,220}。ある第 III 相ランダム化試験 (SMART 試験) では、予防的放射線療法と待機してから放射線療法が比較され、MPM に対する処置を受けたことのある患者での再発率が評価された²²¹。待機 RT 群の患者は、手術器具の通過経路への転移が明らかになるまで放射線療法を受けなかった。データから、予防的 RT 群 (9% [9/102]) と待機 RT 群 (16% [16/101]) の間に通過経路での再発に差がみられないことが示された (オッズ比 [OR] = 0.51 [95%CI : 0.19 ~ 1.32])。さらに、予防的 RT は生活の質の改善をもたらさず、胸痛の緩和や鎮痛薬の使用量の減少にもつながらなかった。しかしながら、化学療法を受けなかった患者では、予防的 RT により通過経路への転

移のリスクが低下した (OR = 0.16 [95%CI : 0.02 ~ 0.93] ; $P = 0.021$)。2018 年の更新に際して当 NCCN 委員会は、SMART 試験の結果に基づき、胸膜生検などの後の手術器具の通過経路での再発の予防を目的とする予防的 RT に対する推奨度を変更した^{103,137,214,221-224}。その推奨は、RT は胸膜生検などの後の手術器具の通過経路での再発を予防する可能性があると表現まで弱められた (以前の推奨は、再発予防のために RT を施行してもよいという表現であった (NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「放射線療法の原則」を参照)。予防的 RT の線量は慣例に過度に基づいたものであり、文献には複数のレジメンが記載されているにもかかわらず 1 つのレジメンしか採用していないと考えたことから、当委員会は予防的 RT の線量も削除した^{215,219-221}。

強度変調放射線療法 (IMRT) または従来の光子線/電子線による RT を行うときに CT シミュレーションによる治療計画を立てることはよいと^{159,211,213,225}。適応があれば、治療計画に PET を使用することもできる。リスクのある領域全体を確実にカバーするため、呼吸器外科医と共同で臨床標的体積の評価を行うべきである。総線量についてはアルゴリズムに記載されている (NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「放射線療法の原則」を参照 [www.NCCN.org で入手可能])。忍容性を確保するために隣接正常組織への線量が限度内である場合は、肉眼的残存腫瘍に対して 60Gy 以上の線量が推奨される (NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照 [www.NCCN.org で入手可能])。術後照射での照射体積には胸郭内の surgical bed を含めるべきである^{103,137,214,222-224}。緩和目的の RT における至適線量は依然として不明である^{210,226}。中皮腫による胸痛がみられる症例では、総線量 20~40Gy の照射が胸痛の軽減に有効となるようである^{25,215,216}。

IMRT は、より原体性の高い高線量照射を可能とし、リスクのある片側胸郭に対する線量分布を向上させる^{106,211,212,227,228}。IMRT、定位手術的照射または体幹部定位放射線治療を用いる治療には画像誘導放射線治療などの先

進技術を採用してもよい。NCI および ASTRO/ACR IMRT ガイドラインの参照が推奨される²²⁹⁻²³¹。ICRU-83 (International Commission on Radiation Units & Measurements Report 83) の推奨も有用な情報源である^{232,233}。対側肺に対する RT については、厳格な制限を適用しないと IMRT に伴う致死的な肺臓炎が生じうるため²³⁵⁻²³⁷、最小限にとどめるべきである^{106,212,234}。平均肺線量はできるだけ低く (8.5Gy 未満が望ましい) 抑えるべきである²³⁸。低線量照射 (5Gy など) の対象とする対側肺の体積も最小限に抑えるべきである^{239,240}。最終病理診断で III~IV 期の MPM 患者 25 例を対象として片側胸郭 IMRT とその直後に EPP を行う治療が評価され、上皮型 MPM 患者では 3 年生存率が 84%であった²²⁷。しかしながら、13 例で Grade 3 以上の手術合併症がみられ、1 例は治療により死亡した。

要約

本 NCCN ガイドラインは、中皮腫のうち最も頻度の高い MPM に焦点を当てたものである。MPM に関する本考察の文章は、例えば、アルゴリズムにおける当 NCCN 委員会の推奨を裏づける臨床試験データや他の参考文献を盛り込むことにより、アルゴリズム内の推奨をより詳細に記載している。2018 年の更新での改訂部分については、本考察に記載されているほか、アルゴリズムに概要が示されている (NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドラインの「ガイドライン更新の要約」を参照)。例えば、一次治療で推奨される多剤併用化学療法レジメンの 1 つにカルボプラチン/ペメトレキセド (カテゴリー2A) があるが、このレジメンには第 II 相試験のデータに基づいてベバシズマブ±ベバシズマブ維持療法の選択肢を追加する改訂がなされた。ニボルマブ±イピリムマブは二次以降の全身療法レジメンの選択肢であるが、これらのレジメンの推奨カテゴリーは、最新の試験データに基づいてカテゴリー2A からカテゴリー2B に変更された。MPM に対する RT の推奨度も 2018 年の更新で変更された。例えば、当 NCCN 委員会は、最

近の試験データに基づき、胸膜生検などの後の手術器具の通過経路での再発を予防するための予防的 RT に対する推奨度を弱めている。現在の本 NCCN ガイドラインでは、RT は胸膜生検などの後の手術器具の通過経路での再発を予防する可能性があるとしている。MPM の病期分類についても、2018 年 1 月 1 日に発効した AJCC の新しい病期分類ガイドラインを反映させるべく、2018 年版で更新されている。

参考文献

1. Special Section – Rare Cancers in Adults. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Available at: <https://tinyurl.com/yb4joe3c>.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
3. Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. Crit Rev Toxicol 2009;39:576-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19650718>.
4. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2009;27:2081-2090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255316>.
5. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. Lung Cancer 2009;64:211-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19042053>.
6. Mirarabshahii P, Pillai K, Chua TC, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma--an update on treatment. Cancer Treat Rev 2012;38:605-612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104079>.
7. Chekol SS, Sun CC. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: diagnostic studies and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2012;136:113-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22208496>.
8. Mazurek JM, Syamlal G, Wood JM, et al. Malignant mesothelioma mortality - United States, 1999-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66:214-218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28253224>.
9. Meyerhoff RR, Yang CF, Speicher PJ, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. J Surg Res 2015;196:23-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791825>.
10. Musk AW, Olsen N, Alfonso H, et al. Predicting survival in malignant mesothelioma. Eur Respir J 2011;38:1420-1424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21737558>.
11. Linton A, Pavlakis N, O'Connell R, et al. Factors associated with survival in a large series of patients with malignant pleural mesothelioma in New South Wales. Br J Cancer 2014;111:1860-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25188323>.
12. Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, et al. Determinants of survival in malignant pleural mesothelioma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) study of 14,228 patients. PLoS One 2015;10:e0145039. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26660351>.
13. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. J Occup Med 1992;34:718-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1494965>.
14. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. Cancer 1980;46:2736-2740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7448712>.
15. Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, et al. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. Bull World Health Organ 2011;89:716-724, 724A-724C. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22084509>.
16. Park EK, Takahashi K, Hoshuyama T, et al. Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. Environ Health Perspect 2011;119:514-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21463977>.

17. Malignant mesothelioma mortality--United States, 1999-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:393-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390506>.
18. Bang KM, Mazurek JM, Wood JM, Hendricks SA. Diseases attributable to asbestos exposure: years of potential life lost, United States, 1999-2010. Am J Ind Med 2014;57:38-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108494>.
19. Abdel-Rahman O. Global trends in mortality from malignant mesothelioma; analysis of WHO mortality database (1994-2013). Clin Respir J 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29424961>.
20. Nishikawa K, Takahashi K, Karjalainen A, et al. Recent mortality from pleural mesothelioma, historical patterns of asbestos use, and adoption of bans: a global assessment. Environ Health Perspect 2008;116:1675-1680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19079719>.
21. Larson T, Melnikova N, Davis SI, Jamison P. Incidence and descriptive epidemiology of mesothelioma in the United States, 1999-2002. Int J Occup Environ Health 2007;13:398-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085053>.
22. Price B, Ware A. Mesothelioma trends in the United States: an update based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data for 1973 through 2003. Am J Epidemiol 2004;159:107-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14718210>.
23. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al. The European mesothelioma epidemic. Br J Cancer 1999;79:666-672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10027347>.
24. Leigh J, Davidson P, Hendrie L, Berry D. Malignant mesothelioma in Australia, 1945-2000. Am J Ind Med 2002;41:188-201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920963>.
25. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Dis 2013;5:E254-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24416529>.
26. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2010;35:479-495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717482>.
27. Chang ET, Lau EC, Mowat FS, Teta MJ. Therapeutic radiation for lymphoma and risk of second primary malignant mesothelioma. Cancer Causes Control 2017;28:971-979. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28755241>.
28. Li X, Brownlee NA, Sporn TA, et al. Malignant (diffuse) mesothelioma in patients with hematologic malignancies: a clinicopathologic study of 45 cases. Arch Pathol Lab Med 2015;139:1129-1136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844559>.
29. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. Cancer Causes Control 2009;20:1237-1254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19444627>.
30. Chirieac LR, Barletta JA, Yeap BY, et al. Clinicopathologic characteristics of malignant mesotheliomas arising in patients with a history of radiation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2013;31:4544-4549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24248693>.
31. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:1489-1497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372278>.
32. Deutsch M, Land SR, Begovic M, et al. An association between postoperative radiotherapy for primary breast cancer in 11 National

Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) studies and the subsequent appearance of pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2007;30:294-296. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551308>.

33. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1354-1365. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174857>.

34. Teta MJ, Lau E, Scurman BK, Wagner ME. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma. *Cancer* 2007;109:1432-1438. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315168>.

35. De Bruin ML, Burgers JA, Baas P, et al. Malignant mesothelioma after radiation treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009;113:3679-3681. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19234144>.

36. Cavazza A, Travis LB, Travis WD, et al. Post-irradiation malignant mesothelioma. *Cancer* 1996;77:1379-1385. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8608519>.

37. Witherby SM, Butnor KJ, Grunberg SM. Malignant mesothelioma following thoracic radiotherapy for lung cancer. *Lung Cancer* 2007;57:410-413. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475364>.

38. Carbone M, Kanodia S, Chao A, et al. Consensus report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11:1246-1262. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27453164>.

39. Baumann F, Buck BJ, Metcalf RV, et al. The presence of asbestos in the natural environment is likely related to mesothelioma in young individuals and women from Southern Nevada. *J Thorac Oncol* 2015;10:731-737. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668121>.

40. Van Gosen BS, Blitz TA, Plumlee GS, et al. Geologic occurrences of erionite in the United States: an emerging national public health concern for respiratory disease. *Environ Geochem Health* 2013;35:419-430. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315055>.

41. Carbone M, Baris YI, Bertino P, et al. Erionite exposure in North Dakota and Turkish villages with mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:13618-13623. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788493>.

42. Betti M, Casalone E, Ferrante D, et al. Germline mutations in DNA repair genes predispose asbestos-exposed patients to malignant pleural mesothelioma. *Cancer Lett* 2017;405:38-45. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687356>.

43. Ohar JA, Cheung M, Talarchek J, et al. Germline BAP1 mutational landscape of asbestos-exposed malignant mesothelioma patients with family history of cancer. *Cancer Res* 2016;76:206-215. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719535>.

44. Baumann F, Flores E, Napolitano A, et al. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis* 2015;36:76-81. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25380601>.

45. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MIBAITs. *J Transl Med* 2012;10:179. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22935333>.

46. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011;43:1022-1025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21874000>.

47. Mossman BT, Lippmann M, Hesterberg TW, et al. Pulmonary endpoints (lung carcinomas and asbestosis) following inhalation exposure to asbestos. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*

2011;14:76-121. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21534086>.

48. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:1069-1079. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22566015>.

49. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2016;11:142-154. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811225>.

50. Henderson DW, Reid G, Kao SC, et al. Challenges and controversies in the diagnosis of malignant mesothelioma: Part 2. Malignant mesothelioma subtypes, pleural synovial sarcoma, molecular and prognostic aspects of mesothelioma, BAP1, aquaporin-1 and microRNA. *J Clin Pathol* 2013;66:854-861. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833051>.

51. Allen RK, Cramond T, Lennon D, Waterhouse M. A retrospective study of chest pain in benign asbestos pleural disease. *Pain Med* 2011;12:1303-1308. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21834915>.

52. Ameille J, Brochard P, Letourneux M, et al. Asbestos-related cancer risk in patients with asbestosis or pleural plaques. *Rev Mal Respir* 2011;28:e11-17. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742228>.

53. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, 3rd, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;JCO2017766394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346042>.

54. Felten MK, Khatab K, Knoll L, et al. Changes of mesothelin and osteopontin levels over time in formerly asbestos-exposed power

industry workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2014;87:195-204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423281>.

55. Casjens S, Weber DG, Johnen G, et al. Assessment of potential predictors of calretinin and mesothelin to improve the diagnostic performance to detect malignant mesothelioma: results from a population-based cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e017104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025836>.

56. Johnen G, Gawrych K, Raiko I, et al. Calretinin as a blood-based biomarker for mesothelioma. *BMC Cancer* 2017;17:386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28558669>.

57. van Meerbeeck JP, Hillerdal G. Screening for mesothelioma: more harm than good? *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:781-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18832552>.

58. Roberts HC, Patsios DA, Paul NS, et al. Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure. *J Thorac Oncol* 2009;4:620-628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357540>.

59. Pass HI, Carbone M. Current status of screening for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21:97-104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822280>.

60. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>.

61. Dyer DS, Mohammed TL, Kirsch J, et al. ACR appropriateness Criteria(R) chronic dyspnea: suspected pulmonary origin. *J Thorac Imaging* 2013;28:W64-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846109>.

62. Gadgeel S, Pass H. Malignant mesothelioma. *Commun Oncol* 2006;3:215-224. Available at:

63. Bacchus L, Shah RD, Chung JH, et al. ACR Appropriateness Criteria Review ACR Appropriateness Criteria(R) Occupational Lung Diseases. J Thorac Imaging 2016;31:W1-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26656194>.
64. Armato SG, 3rd, Coolen J, Nowak AK, et al. Imaging in pleural mesothelioma: A review of the 12th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. Lung Cancer 2015;90:148-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26298162>.
65. Armato SG, 3rd, Labby ZE, Coolen J, et al. Imaging in pleural mesothelioma: a review of the 11th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. Lung Cancer 2013;82:190-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018024>.
66. Kao SC, Yan TD, Lee K, et al. Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2011;6:602-605. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266919>.
67. Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A, et al. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. Cancer 2007;110:2248-2252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17886249>.
68. Henderson DW, Reid G, Kao SC, et al. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers. J Clin Pathol 2013;66:847-853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23814259>.
69. Paintal A, Raparia K, Zakowski MF, Nayar R. The diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology: a reappraisal and results of a multi-institution survey. Cancer Cytopathol 2013;121:703-707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24039177>.
70. Hunt BM, Farivar AS, Vallieres E, et al. Thoracoscopic talc versus tunneled pleural catheters for palliation of malignant pleural effusions. Ann Thorac Surg 2012;94:1053-1057; discussion 1057-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513274>.
71. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. Chest 2006;129:362-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478853>.
72. Schneider T, Reimer P, Storz K, et al. Recurrent pleural effusion: who benefits from a tunneled pleural catheter? Thorac Cardiovasc Surg 2009;57:42-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19169996>.
73. Zahid I, Routledge T, Bille A, Scarci M. What is the best treatment for malignant pleural effusions? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2011;12:818-823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325469>.
74. Arapis K, Caliandro R, Stern JB, et al. Thoracoscopic palliative treatment of malignant pleural effusions: results in 273 patients. Surg Endosc 2006;20:919-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738983>.
75. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30:1541-1549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412141>.
76. Schneider J, Hoffmann H, Dienemann H, et al. Diagnostic and prognostic value of soluble mesothelin-related proteins in patients with malignant pleural mesothelioma in comparison with benign asbestosis and lung cancer. J Thorac Oncol 2008;3:1317-1324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978568>.
77. Luo L, Shi HZ, Liang QL, et al. Diagnostic value of soluble mesothelin-related peptides for malignant mesothelioma: a

meta-analysis. *Respir Med* 2010;104:149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945835>.

78. Hollevoet K, Nackaerts K, Thimpont J, et al. Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:620-625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20075387>.

79. Wheatley-Price P, Yang B, Patsios D, et al. Soluble mesothelin-related peptide and osteopontin as markers of response in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2010;28:3316-3322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498407>.

80. Creaney J, Yeoman D, Demelker Y, et al. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008;3:851-857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670302>.

81. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res* 2007;13:2928-2935. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504993>.

82. Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005;353:1564-1573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16221779>.

83. Cristaudo A, Foddìs R, Vivaldi A, et al. Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:5076-5081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785560>.

84. Panou V, Vyberg M, Weinreich UM, et al. The established and future biomarkers of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2015;41:486-495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979846>.

85. Creaney J, Dick IM, Robinson BW. Comparison of mesothelin and fibulin-3 in pleural fluid and serum as markers in malignant mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:352-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26016578>.

86. Ostroff RM, Mehan MR, Stewart A, et al. Early detection of malignant pleural mesothelioma in asbestos-exposed individuals with a noninvasive proteomics-based surveillance tool. *PLoS One* 2012;7:e46091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056237>.

87. Pass HI, Levin SM, Harbut MR, et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Engl J Med* 2012;367:1417-1427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23050525>.

88. Brims FJ, Lee YC, Creaney J. The continual search for ideal biomarkers for mesothelioma: the hurdles. *J Thorac Dis* 2013;5:364-366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23825777>.

89. Churg A, Attanoos R, Borczuk AC, et al. Dataset for reporting of malignant mesothelioma of the pleura or peritoneum: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1104-1110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27031777>.

90. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:89-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28686500>.

91. Marchevsky AM, LeStang N, Hiroshima K, et al. The differential diagnosis between pleural sarcomatoid mesothelioma and spindle cell/pleomorphic (sarcomatoid) carcinomas of the lung: evidence-based guidelines from the International Mesothelioma Panel and the MESOPATH National Reference Center. *Hum Pathol* 2017;67:160-168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28782639>.

92. Arif Q, Husain AN. Malignant mesothelioma diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2015;139:978-980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26230591>.
93. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 2013;137:647-667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929121>.
94. Chirieac LR, Pinkus GS, Pinkus JL, et al. The immunohistochemical characterization of sarcomatoid malignant mesothelioma of the pleura. Am J Cancer Res 2011;1:14-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969119>.
95. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1317-1331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653732>.
96. Ordonez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. Hum Pathol 2007;38:1-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17056092>.
97. Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW, et al. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma. Complementary statement from the International Mesothelioma Interest Group, also endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology. Acta Cytol 2015;59:2-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25824655>.
98. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. Chest 2009;136:888-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19736192>.
99. Dacic S, Butnor KJ, Baker TP, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with malignant pleural mesothelioma. Based on AJCC/UICC TNM, 8th edition. Protocol web posting date: June 2017: Collage of American Pathologists; 2017. Available at: <https://tinyurl.com/yajz9bbp>.
100. Butnor KJ, Beasley MB, Cagle PT. Protocol for the Examination of Specimens from Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. Protocol web posting date: February 1, 2011.: Collage of American Pathologists; 2011. Available at:
101. de Perrot M, Feld R, Cho BCJ, 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;27:1413-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224855>.
102. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364962>.
103. Bolukbas S, Manegold C, Eberlein M, et al. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: radical pleurectomy, chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and radiotherapy. Lung Cancer 2011;71:75-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765853>.
104. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 2007;18:1196-1202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429100>.
105. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869758>.
106. Baldini EH. Radiation therapy options for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21:159-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822288>.
107. Baldini EH. External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004;14:543-548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15559061>.
108. De Paoli L, Quaia E, Poillucci G, et al. Imaging characteristics of pleural tumours. *Insights Imaging* 2015;6:729-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26475741>.
109. Grossebner MW, Arifi AA, Goddard M, Ritchie AJ. Mesothelioma--VATS biopsy and lung mobilization improves diagnosis and palliation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:619-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647830>.
110. Ahmadzadehfar H, Palmedo H, Strunk H, et al. False positive 18F-FDG-PET/CT in a patient after talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2007;58:418-421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17624474>.
111. Nguyen NC, Tran I, Hueser CN, et al. F-18 FDG PET/CT characterization of talc pleurodesis-induced pleural changes over time: a retrospective study. *Clin Nucl Med* 2009;34:886-890. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139823>.
112. Pilling J, Dartnell JA, Lang-Lazdunski L. Integrated positron emission tomography-computed tomography does not accurately stage intrathoracic disease of patients undergoing trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:215-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20514576>.
113. Rice DC, Steliga MA, Stewart J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009;88:862-868; discussion 868-869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19699913>.
114. Pilling JE, Stewart DJ, Martin-Ucar AE, et al. The case for routine cervical mediastinoscopy prior to radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:497-501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15037261>.
115. Bonomi M, De Filippis C, Lopci E, et al. Clinical staging of malignant pleural mesothelioma: current perspectives. *Lung Cancer (Auckl)* 2017;8:127-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28860886>.
116. Rusch VW, Giroux D. Do we need a revised staging system for malignant pleural mesothelioma? Analysis of the IASLC database. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1:438-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23977534>.
117. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition. New York: Springer; 2010.
118. Amin MB, Greene FL, Byrd DR. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition: Springer International Publishing; 2017:1-1024.
119. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, et al. The IASLC mesothelioma staging project: proposals for the M descriptors and for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016;11:2112-2119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687962>.
120. Wilcox BE, Subramaniam RM, Peller PJ, et al. Utility of integrated computed tomography-positron emission tomography for selection of operable malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2009;10:244-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632941>.
121. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, et al. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in

patients with malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:11-16. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12878934>.

122. Aelony Y, Yao JF. Prolonged survival after talc poudrage for malignant pleural mesothelioma: case series. Respirology 2005;10:649-655. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16268920>.

123. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, et al. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoroscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. Ann Thorac Surg 2001;71:1809-1812. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426752>.

124. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Management of recurrent malignant pleural effusions. The complementary role talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. Cancer 1995;75:801-805. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7530167>.

125. Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. J Thorac Oncol 2011;6:1304-1312. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21847060>.

126. Bolukbas S, Eberlein M, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Radical pleurectomy and chemoradiation for malignant pleural mesothelioma: the outcome of incomplete resections. Lung Cancer 2013;81:241-246. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688589>.

127. 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;40:298-303. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310625>.

128. Taioli E, van Gerwen M, Mihalopoulos M, et al. Review of malignant pleural mesothelioma survival after talc pleurodesis or surgery. J Thorac Dis 2017;9:5423-5433. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29312753>.

129. Teh E, Fiorentino F, Tan C, Treasure T. A systematic review of lung-sparing extirpative surgery for pleural mesothelioma. J R Soc Med 2011;104:69-80. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282797>.

130. Cao C, Tian D, Park J, et al. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer 2014;83:240-245. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360321>.

131. Bovolato P, Casadio C, Bille A, et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. J Thorac Oncol 2014;9:390-396. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518090>.

132. Kaufman AJ, Flores RM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. Curr Treat Options Oncol 2011;12:201-216. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21465419>.

133. Kindler HL. Surgery for mesothelioma? The debate continues. Lancet Oncol 2011;12:713-714. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21723780>.

134. Rice D. Surgical therapy of mesothelioma. Recent Results Cancer Res 2011;189:97-125. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21479898>.

135. Maziak DE, Gagliardi A, Haynes AE, et al. Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary. Lung Cancer 2005;48:157-169. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829316>.

136. Friedberg JS. The state of the art in the technical performance of lung-sparing operations for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2013;25:125-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24216529>.
137. Hasani A, Alvarez JM, Wyatt JM, et al. Outcome for patients with malignant pleural mesothelioma referred for trimodality therapy in Western Australia. *J Thorac Oncol* 2009;4:1010-1016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546819>.
138. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg* 2008;85:257-264; discussion 264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154820>.
139. Nakas A, von Meyenfeldt E, Lau K, et al. Long-term survival after lung-sparing total pleurectomy for locally advanced (International Mesothelioma Interest Group Stage T3-T4) non-sarcomatoid malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1031-1036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22219469>.
140. Bille A, Belcher E, Raubenheimer H, et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and adjuvant radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: experience of Guy's and St Thomas' hospitals. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60:289-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22453539>.
141. 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;12:812-817. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21345818>.
142. Shahin Y, Wellham J, Jappie R, et al. How successful is lung-preserving radical surgery in the mesothelioma and radical surgery-trial environment? A case-controlled analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:360-363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692844>.
143. 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;135:620-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329481>.
144. 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;128:138-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15224033>.
145. Yan TD, Boyer M, Tin MM, et al. Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: outcomes of treatment and prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:619-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19698846>.
146. Halstead JC, Lim E, Venkateswaran RM, et al. Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced malignant mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:314-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780570>.
147. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011;12:763-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21723781>.
148. Weder W, Stahel RA, Baas P, et al. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 2011;12:1093-1094; author reply 1094-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041539>.
149. Yan TD, Cao CQ, Boyer M, et al. Improving survival results after surgical management of malignant pleural mesothelioma: an Australian institution experience. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17:243-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697784>.

150. Flores RM, Riedel E, Donington JS, et al. Frequency of use and predictors of cancer-directed surgery in the management of malignant pleural mesothelioma in a community-based (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]) population. *J Thorac Oncol* 2010;5:1649-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20871264>.
151. Spaggiari L, Marulli G, Bovolato P, et al. Extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma: an Italian multicenter retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1859-1865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726598>.
152. Blomberg C, Nilsson J, Holgersson G, et al. Randomized trials of systemic medically-treated malignant mesothelioma: a systematic review. *Anticancer Res* 2015;35:2493-2501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964522>.
153. Kelly RJ, Sharon E, Hassan R. Chemotherapy and targeted therapies for unresectable malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2011;73:256-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620512>.
154. Ellis P, Davies AM, Evans WK, et al. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006;1:591-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409924>.
155. Kim JS, Lim SY, Hwang J, et al. A case report of primary pericardial malignant mesothelioma treated with pemetrexed and cisplatin. *J Korean Med Sci* 2017;32:1879-1884. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28960045>.
156. Kapeles M, Gensheimer MF, Mart DA, et al. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma: an institutional review. *Am J Clin Oncol* 2018;41:30-35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26353120>.
157. Nelson DB, Rice DC, Niu J, et al. Long-term survival outcomes of cancer directed surgery for malignant pleural mesothelioma: propensity score matching analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:3354-3362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817374>.
158. Vogl SE. Guarantee-time bias and benefits of surgery for pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2018;36:624-625. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29303626>.
159. Thieke C, Nicolay NH, Sterzing F, et al. Long-term results in malignant pleural mesothelioma treated with neoadjuvant chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol* 2015;10:267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715491>.
160. Srinivasan G, Sidhu GS, Williamson EA, et al. Synthetic lethality in malignant pleural mesothelioma with PARP1 inhibition. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:861-867. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756516>.
161. Lang-Lazdunski L, Bille A, Papa S, et al. Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine, prophylactic radiotherapy, and systemic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma: a 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:558-565; discussion 565-556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25726878>.
162. Lang-Lazdunski L, Bille A, Belcher E, et al. Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine followed by adjuvant chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011;6:1746-1752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876457>.
163. Friedberg JS, Culligan MJ, Mick R, et al. Radical pleurectomy and intraoperative photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1658-1665; discussion 1665-1657. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22541196>.

164. Sugarbaker DJ, Gill RR, Yeap BY, et al. Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:955-963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434448>.
165. Simone CB, 2nd, Cengel KA. Photodynamic therapy for lung cancer and malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2014;41:820-830. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499640>.
166. Du KL, Both S, Friedberg JS, et al. Extrapleural pneumonectomy, photodynamic therapy and intensity modulated radiation therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2010;10:425-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699634>.
167. Ried M, Potzger T, Braune N, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: perioperative management and clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:801-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22885228>.
168. de Bree E, van Ruth S, Baas P, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002;121:480-487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834661>.
169. Kotova S, Wong RM, Cameron RB. New and emerging therapeutic options for malignant pleural mesothelioma: review of early clinical trials. *Cancer Manag Res* 2015;7:51-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25670913>.
170. Kondola S, Manners D, Nowak AK. Malignant pleural mesothelioma: an update on diagnosis and treatment options. *Ther Adv Respir Dis* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873306>.
171. Raynaud C, Greillier L, Mazieres J, et al. Management of malignant pleural mesothelioma: a French multicenter retrospective study (GFPC 0802 study). *BMC Cancer* 2015;15:857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26546402>.
172. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860938>.
173. Krug LM. An overview of chemotherapy for mesothelioma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:1117-1136, vii. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16325127>.
174. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405-1414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719230>.
175. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085865>.
176. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006;24:1443-1448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549838>.
177. Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008;19:370-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156144>.
178. Arrieta O, Lopez-Macias D, Mendoza-Garcia VO, et al. A phase II trial of prolonged, continuous infusion of low-dose gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced malignant pleural mesothelioma.

Cancer Chemother Pharmacol 2014;73:975-982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687408>.

179. van Haarst JMW, Baas P, Manegold C, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer 2002;86:342-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11875695>.

180. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. Br J Cancer 2002;87:491-496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12189542>.

181. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol 2008;3:756-763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594322>.

182. Scagliotti GV, Shin D-M, Kindler HL, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003;21:1556-1561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697881>.

183. Taylor P, Castagneto B, Dark G, et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. J Thorac Oncol 2008;3:764-771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594323>.

184. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. Lancet 2008;371:1685-1694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486741>.

185. Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in

malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer 2013;109:552-558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860535>.

186. Abdel-Rahman O, Kelany M. Systemic therapy options for malignant pleural mesothelioma beyond first-line therapy: a systematic review. Expert Rev Respir Med 2015;9:533-549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366804>.

187. Zauderer MG, Krug LM. Novel therapies in phase II and III trials for malignant pleural mesothelioma. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:42-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22223868>.

188. Thomas A, Hassan R. Immunotherapies for non-small-cell lung cancer and mesothelioma. Lancet Oncol 2012;13:e301-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748269>.

189. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L, et al. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. Cancer Treat Rev 2010;36:24-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879055>.

190. Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol 2017;18:623-630. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291584>.

191. Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al. OA13.03 Long-term overall survival for patients with malignant pleural mesothelioma on pembrolizumab enrolled in KEYNOTE-028 [abstract]. J Thorac Oncol 2017;12:S294. Available at: [http://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)31543-X/fulltext](http://www.jto.org/article/S1556-0864(16)31543-X/fulltext).

192. Scherpereel A, Mazieres J, Greiller L, et al. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:Abstract LBA8507. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.18_suppl.LBA8507.

193. Zalcman G, Mazieres J, Greillier L, et al. Second or 3rd line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Updated results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial [abstract]. *Ann Oncol* 2017;28:Abstract LBA58_PR. Available at: <https://tinyurl.com/yeh67u3c>.
194. Alley EW, Molife LR, Santoro A, et al. Clinical safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients with malignant pleural mesothelioma: Preliminary results from KEYNOTE-028 [abstract]. *Cancer Research* 2015;75:Abstract CT103. Available at: <https://tinyurl.com/y9xqndc4>.
195. Alley EW, Schellens JH, Santoro A, et al. Single-agent pembrolizumab for patients with malignant pleural mesothelioma (MPM) [abstract]. World Conference on Lung Cancer. Denver, Colorado: IASCL; 2015:Abstract 3011. Available at: <https://tinyurl.com/ybrdtp2c>.
196. Marcq E, Pauwels P, van Meerbeeck JP, Smits EL. Targeting immune checkpoints: New opportunity for mesothelioma treatment? *Cancer Treat Rev* 2015;41:914-924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26433514>.
197. Calabro L, Morra A, Fonsatti E, et al. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2015;3:301-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819643>.
198. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non small cell lung cancer: two year outcomes from two randomized, open label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017;35:3924-3933. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29023213>.
199. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta analysis. *JAMA Oncol* 2016;2:1607-1616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27540850>.
200. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:709-717. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646942>.
201. Sgambato A, Casaluce F, Sacco PC, et al. Anti PD-1 and PDL-1 immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a review on toxicity profile and its management. *Curr Drug Saf* 2016;11:62-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412670>.
202. Zauderer MG, Kass SL, Woo K, et al. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;84:271-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24690410>.
203. Janne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Pemetrexed alone or in combination with cisplatin in previously treated malignant pleural mesothelioma: outcomes from a phase IIIB expanded access program. *J Thorac Oncol* 2006;1:506-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409909>.
204. van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1999;85:2577-2582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10375105>.
205. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008;26:1698-1704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375898>.
206. Stebbing J, Powles T, McPherson K, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung*

Cancer 2009;63:94-97. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486273>.

207. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005;16:923-927. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15824080>.

208. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012;75:360-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937142>.

209. Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *Oncologist* 2011;16:359-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21346022>.

210. van Thiel ER, Surmont VF, van Meerbeeck JP. Malignant pleural mesothelioma: when is radiation therapy indicated? *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:551-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504322>.

211. Gomez DR, Hong DS, Allen PK, et al. Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumonectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2013;8:238-245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247629>.

212. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1685-1692; discussion 1692-1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954086>.

213. Yajnik S, Rosenzweig KE, Mychalczak B, et al. Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1319-1326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873676>.

214. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581615>.

215. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108:754-758. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7656629>.

216. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura--a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:511-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078630>.

217. Di Salvo M, Gambaro G, Pagella S, et al. Prevention of malignant seeding at drain sites after invasive procedures (surgery and/or thoracoscopy) by hypofractionated radiotherapy in patients with pleural mesothelioma. *Acta Oncol* 2008;47:1094-1098. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18770063>.

218. Davies HE, Musk AW, Lee YC. Prophylactic radiotherapy for pleural puncture sites in mesothelioma: the controversy continues. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:326-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520267>.

219. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, et al. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007;84:18-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17588698>.

220. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ, et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004;91:9-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199394>.

221. Clive AO, Taylor H, Dobson L, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1094-1104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27345639>.
222. Gupta V, Mychalczak B, Krug L, et al. Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1045-1052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054774>.
223. Gupta V, Krug LM, Laser B, et al. Patterns of local and nodal failure in malignant pleural mesothelioma after extrapleural pneumonectomy and photon-electron radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2009;4:746-750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404212>.
224. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997;63:334-338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9033296>.
225. Chance WW, Rice DC, Allen PK, et al. Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25442335>.
226. Waite K, Gilligan D. The role of radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:182-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17359904>.
227. Cho BC, Feld R, Leighl N, et al. A feasibility study evaluating Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy: the "SMART" approach for resectable malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2014;9:397-402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445595>.
228. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1278-1283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22607910>.
229. Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guidelines for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:9-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100920>.
230. Moran JM, Dempsey M, Eisbruch A, et al. Safety considerations for IMRT: executive summary. *Med Phys* 2011;38:5067-5072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21978051>.
231. Holmes T, Das R, Low D, et al. American Society of Radiation Oncology recommendations for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1311-1318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616738>.
232. Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in intensity-modulated radiation therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15:555-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333>.
233. ICRU Report 83: Prescribing, recording, and reporting intensity modulated photon beam therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* 2010;10. Available at: <http://jicru.oxfordjournals.org/content/10/1.toc>.
234. Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:350-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17467922>.

235. Allen AM, Czerminska M, Janne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:640-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16751058>.

236. Kristensen CA, Notttrup TJ, Berthelsen AK, et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2009;92:96-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364621>.

237. Miles EF, Larrier NA, Kelsey CR, et al. Intensity-modulated radiotherapy for resected mesothelioma: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1143-1150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262369>.

238. Patel PR, Yoo S, Broadwater G, et al. Effect of increasing experience on dosimetric and clinical outcomes in the management of malignant pleural mesothelioma with intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:362-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516382>.

239. Stahel RA, Weder W, Lievens Y, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v126-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555061>.

240. Krayenbuehl J, Oertel S, Davis JB, Ciernik IF. Combined photon and electron three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiotherapy with integrated boost for adjuvant treatment of malignant pleural mesothelioma after pleuropneumectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1593-1599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931793>.