



National Comprehensive
Cancer Network®

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

2019年 第2版 — 2019年4月1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

Ankit Bharat, MD ¶
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

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

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

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

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

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

Jules Lin, MD ¶
University of Michigan
Rogel 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

Sandip P. Patel, MD ‡ † †
UC San Diego Moores Cancer Center

Karen Reckamp, MD, MS † ‡
City of Hope National Medical 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
Lydia Hammond, MBA
Miranda Hughes, PhD

Φ放射線診断学/インターベンシ ナル ラジオロジー	§ 放射線腫瘍学/放射線 療法
‡ 血液学/血液腫瘍学	¶ 外科/腫瘍外科学
† 内科学	* 考察セクション作成委 員会メンバー
† 腫瘍内科学	
≠ 病理学	

[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~IIIA期かつ上皮型または肉腫型または二相型 \(混合型\) ;](#)

[外科的評価 \(MPM-2\)](#)

[臨床病期IIIB期またはIV期もしくは医学的に手術不能 ; 治療 \(MPM-2\)](#)

[臨床病期I~IIIA期の上皮型または肉腫型または二相型 \(混合型\) 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[こちらから](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ー: 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。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®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。©2019

NCCN 悪性胸膜中皮腫ガイドライン 2019 年第 1 版から 2019 年第 2 版への更新は以下の通りである：

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 2018 年第 2 版から 2019 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：末尾に「（ポートの数は最小限に抑える）」が追加された。

MPM-2

- 臨床評価
 - ▶ 一番上のフローが変更された：「臨床病期 I~IIIA 期かつ上皮型または肉腫型または二相型（混合型）」
 - ▶ 一番下のフローが変更された：「臨床病期 IIIB 期または IV 期肉腫型または二相型（混合型）もしくは医学的に手術不能」
- 治療
 - ▶ PS 0~2 のフローが変更された：経過観察を考慮または化学療法
 - ◇ 「経過観察を考慮」の先が「進行」になり、その先が「化学療法」にされた。
- 脚注 c が追加された：早期の場合、肉腫型または二相型（混合型）に手術を考慮すべきであり、肉腫型には、導入療法で反応が得られた場合、手術を考慮すべきである。」（MPM-3 にも追加）
- 脚注 f が変更された：「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。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 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。」

MPM-3

- 臨床病期が変更された：「臨床病期 I~IIIA 期かつ上皮型または肉腫型または二相型（混合型）」
- 術後補助療法、4 番目のフローが変更された：「化学療法続いて経過観察または放射線療法を考慮（放射線療法は任意）」
- 読者を補助療法後の全身療法の原則（MPM-A）に導くため、すべてのフローが「進行」に向かうようにされた。

MPM-A 1 of 2

- 二次以降の全身療法
 - ▶ ニボルマブ±イピリムマブ：カテゴリ 2B からカテゴリ 2A に変更された。

MPM-B

- 最初の項目に以下が追加されて変更された：「手術可能となりうる患者にはドレナージが望ましいが、医学的に手術不能の患者にはドレナージと胸膜癒着術のいずれも選択肢となる。」

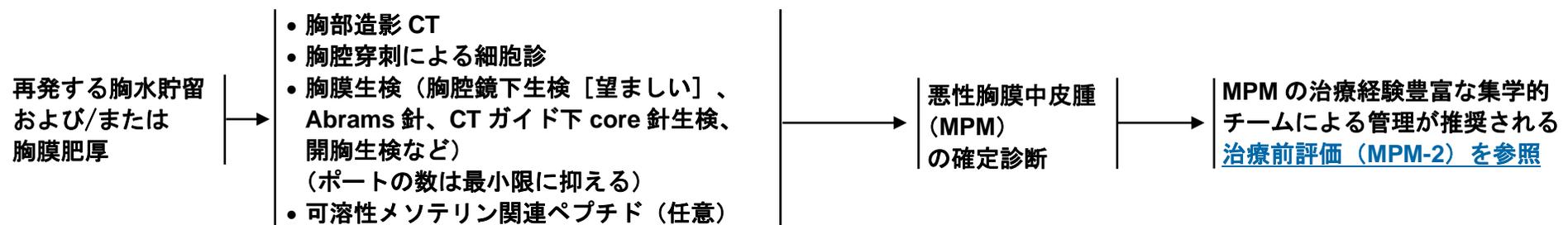
MPM-D 1 of 3

- 一般原則
 - ▶ 5 番目の項目：「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目的ではルーチンに推奨されない」
- 照射線量と照射体積
 - ▶ 2 番目の項目が変更された：「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 50.45~60Gy……」

MPM-D 2 of 3

- 切除断端が陰性の EPP 術後の放射線治療の総線量が変更された：「50.45~54Gy」

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。

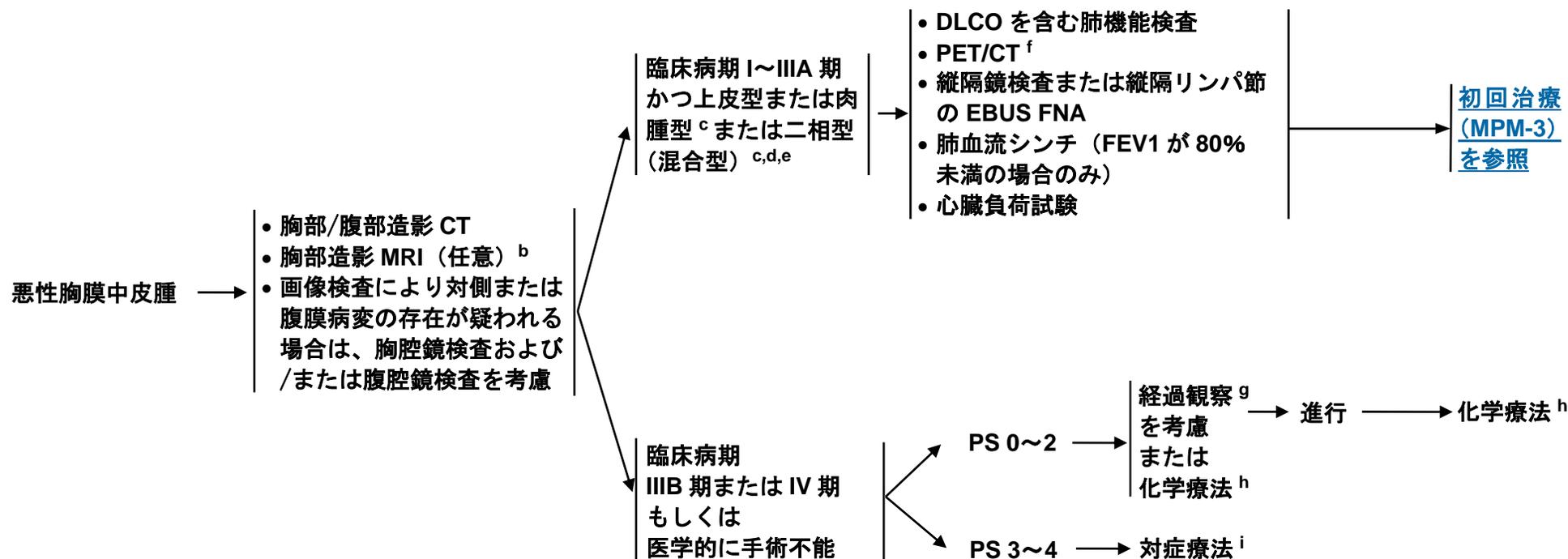
病理学的診断

治療前評価

臨床評価

外科的評価

治療^f



^b CT 所見に基づいた胸壁、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 早期の場合、肉腫型または二相型 (混合型) に手術を考慮すべきであり、肉腫型には、導入療法で反応が得られた場合、手術を考慮すべきである。

^d 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。

^e MPM 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。

^f 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 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。

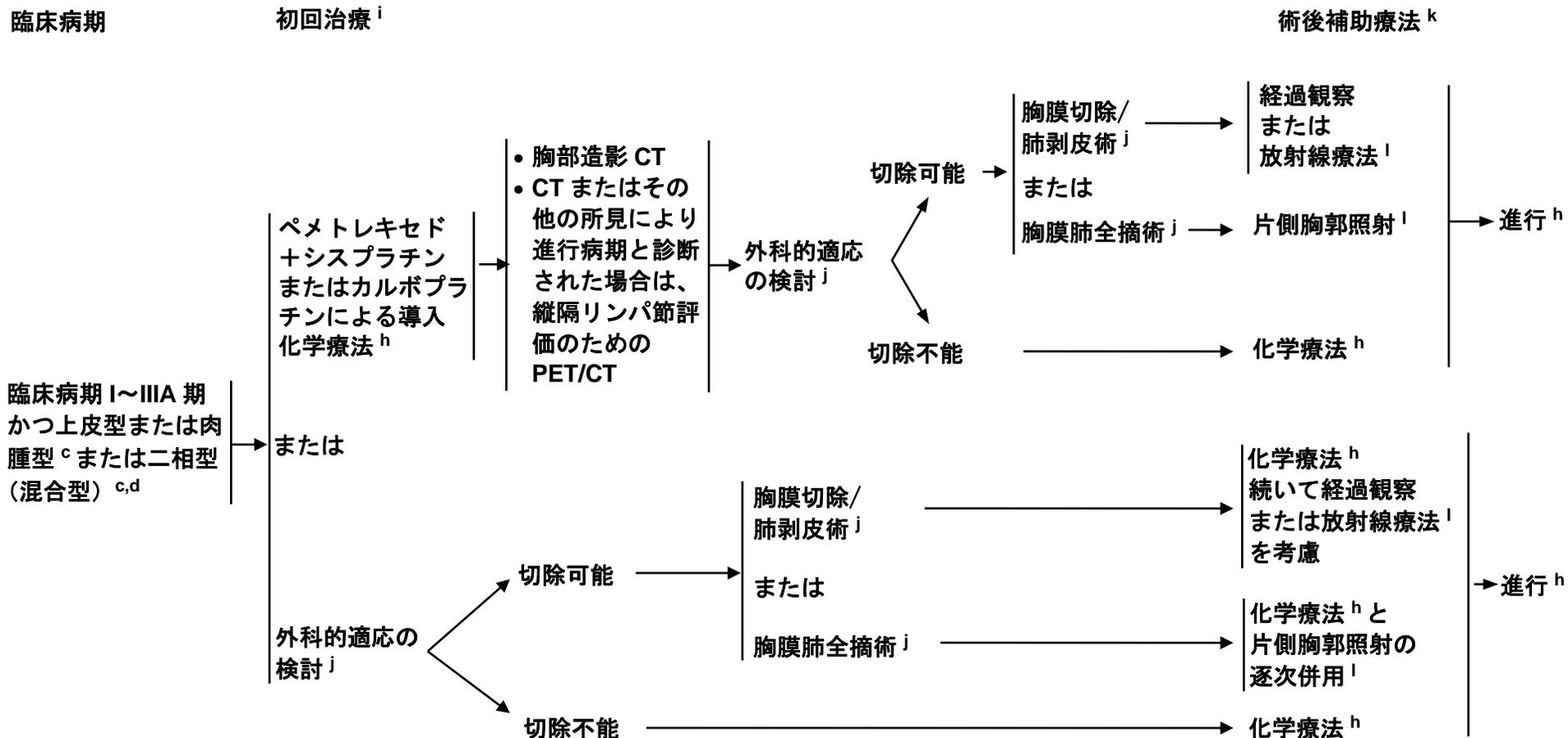
^g 症状が現れるか画像検査で病勢進行を認めた時点で化学療法を施行する計画のある場合は、腫瘍量がわずかで症状がみられない患者には経過観察を考慮してもよい。

^h [全身療法の原則 \(MPM-A\) を参照のこと。](#)

ⁱ [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 早期の場合、肉腫型または二相型（混合型）に手術を考慮すべきであり、肉腫型には、導入療法で反応が得られた場合、手術を考慮すべきである。

^d 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。

^h [全身療法の原則（MPM-A）を参照のこと。](#)

ⁱ [支持療法の原則（MPM-B）を参照のこと。](#)

^j [手術の原則（MPM-C）を参照のこと。](#)

^k NCCN Guidelines for Survivorship を参照のこと。

^l [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。

一次治療での化学療法レジメン

- 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

全身療法の原則

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¹⁷⁻¹⁹
- ペムブロリズマブ^{20,21}

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²²。

** 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 Meerbeek 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.
- ¹⁹Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, et al. Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13:1569-1576.
- ²⁰Alley 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.
- ²¹Metaxas Y, Rivalland G, Mauti LA, et al. Pembrolizumab as palliative immunotherapy in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13:1784-1791.
- ²²Carteni 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.

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。

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。手術可能となりうる患者にはドレナージが望ましいが、医学的に手術不能の患者にはドレナージと胸膜癒着術のいずれも選択肢となる。
- 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 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減量術 (complete gross cytoreduction) を達成することであり、腫瘍減量手術の目標は「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カ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、肉腫型および二相型 (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。
- 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。

¹ 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.

² 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.

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

⁴ 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.

⁵ 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.

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目的ではルーチンに推奨されない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った場合については、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、[NCCN非小細胞肺癌ガイドライン](#)の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。
- 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45~60Gy（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}。45Gy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。

放射線療法の原則

放射線療法での推奨線量

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	45～54Gy	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^{8,14}。
- 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 [ENI] : 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のマージンは、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 pleuropneumectomy. *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	原発腫瘍の評価が不可能である
T0	原発腫瘍を認めない
T1	腫瘍が同側の壁側胸膜に限局しており、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	腫瘍が同側の各胸膜面（壁側、縦隔、横隔および臓側胸膜）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、切除可能な腫瘍と考えられる。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： - 胸内筋膜への浸潤を認める - 縦隔脂肪組織への浸潤を認める - 完全に切除可能な孤在性の腫瘍巣が胸壁軟部組織まで進展している - 心膜への非貫壁性浸潤を認める
T4	局所的に進行しており、技術的に切除不能な腫瘍である。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： - 胸壁内に腫瘍のびまん性進展または多発性腫瘍を認める（肋骨破壊の有無は問わない） - 腫瘍が横隔膜を越えて腹膜に直接進展している - 腫瘍が対側胸膜に直接進展している - 腫瘍が縦隔臓器に直接進展している - 腫瘍が脊椎内に直接進展している - 腫瘍が心膜の内面を越えて進展している（心嚢水貯留や臓側心膜浸潤の有無は問わない）

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	同側の気管支肺、肺門または縦隔（内胸、横隔膜周囲、pericardial fat pad、肋間リンパ節を含む）リンパ節に転移を認める
N2	対側縦隔リンパ節もしくは同側または対側鎖骨上窩リンパ節に転移を認める
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。

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
二次以降の全身療法	MS-7
放射線療法	MS-9

概要

中皮腫は、胸膜や他の部位の中皮表面に発生するまれな悪性腫瘍であり、米国における年間発症数は約 2,500 例と推定されている¹⁻⁴。この NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン (NCCN GUIDELINES®) 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 (8%)、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^{2,8-11}。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、2019 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で構成される委員会が策定し、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^{1,15-17}。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。2 つのメタアナリシスにより、アスベストの非職業性曝露が MPM の危険因子であることが示唆されている^{38,39}。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⁴⁰⁻⁴³。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^{40,44-50}。喫煙は中皮腫の危険因子ではない⁵¹。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⁵²。喫煙は治療の妨げになる (術後の創傷治癒が遅れるなど) 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 禁煙ガイドライン®を参照 [www.NCCN.org で入手可能])⁵³。

中皮腫の組織型には上皮型 (最多)、肉腫型および二相型 (上皮型と肉腫型の混合型) がある^{4,54,55}。上皮型の患者では、二相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、強い胸痛の訴えにもかかわらず良性胸膜疾患のみを発症する^{56,57}。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 (アルゴリズムの「初回評価」を参照)、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^{26,52,58-64}。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^{26,52,65,66}。

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入手するべく、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースを選択したのは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されており、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からである。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 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、ガイドライン、メタアナリシス、ランダム化比較試験、系統的レビュー、バリデーション研究とした。

本版の考察には、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に相応しい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詳細についてはすべてを、NCCN 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、胸壁腫瘍、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]）^{25,67,68}。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、患者は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⁵⁸。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（アルゴリズムの「初回評価」を参照）^{25,26,58,69-73}。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^{74,75}。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^{58,76-85}。手術可能となりうる患者にはドレナージが望ましいが、医学的に手術不能の患者にはドレナージと胸膜癒着術のいずれも選択肢となる⁷⁶。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⁸⁶⁻⁸⁹、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^{58,90-94}。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^{59-61,95-99}。

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^{21,100-107}。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^{58,74,75,108,109}。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）^{58,74,101,104,106,110-112}。

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る⁴。臨床病期 I~IIIA 期で全身状態 (PS) が良好な患者など、医学的に手術可能な一部の患者は集学的治療の適応となる¹¹³⁻¹¹⁹。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 (アルゴリズムの「治療」を参照)^{120,121}。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^{69,70,122}。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¹²³。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¹²⁴⁻¹²⁶。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^{127,128}。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造影 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 (アルゴリズムの「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¹²⁹⁻¹³¹)。AJCC の癌病期分類 (第 8 版)

は 2018 年 1 月 1 日に有効となった¹³²。MPM の AJCC 病期分類 (第 8 版) での変更点としては、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^{58,132,133}。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^{126,134}。ただし、PET/CT は転移巣の有無の判定には有用である^{134,135}。医学的に手術可能で手術に耐えられる臨床病期 I~IIIA 期の MPM 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~IIIA 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 (アルゴリズムの「外科的評価」を参照)。また医学的に手術可能な臨床病期 I~IIIA 期の MPM 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 (アルゴリズムの「治療」を参照)。

PS が 0~2 で手術不能であるか手術を拒否する患者と臨床病期 IIIB~IV 期の MPM 患者には、組織型に関係なく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」とアルゴリズムの「全身療法の原則」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^{58,76-81,85,136-138}。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

特定の医学的に手術可能なI~IIIA期のMPM患者には手術が推奨される¹³⁹。2019年の更新(第1版)として、当NCCN委員会は現在のところ臨床病期I~IIIA期のMPM患者に対して手術を考慮すべきであると推奨しているが、手術はIIIB期またはIV期のMPM患者に対しては組織型に関係なく一般に選択肢とならない¹⁴⁰。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(アルゴリズムの「手術の原則」を参照)¹⁴¹。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¹⁴¹。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カ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減量手術により肉眼的な完全切除を達成することである^{142,143}。胸壁浸潤が複数の部位にみられる症例など、肉眼的な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^{4,25,58,139,144-152}。EPPとP/DのどちらでもR0切除は達成できない^{4,153,154}。II~IIIA期のMPM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る

う⁶⁸。しかしながら、EPPの方が合併症発生率と死亡率が高く^{148,155}、EPPよりP/D(すなわち肺温存手術)の方が安全である¹⁵⁵⁻¹⁶²。ある後ろ向き解析(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、この解析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^{4,160}。ある大規模なメタアナリシス(n=2903)では、P/Dの方がEPPより30日死亡率が良好であることが示唆されたが、2年死亡率は両群で同程度であった^{12,148}。別のメタアナリシス(n=500)では、P/Dの方がEPPより30日死亡率と合併症(特に上室性不整脈)の発生率がともに低いことが示唆された¹⁴⁵。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^{153,163}。

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¹⁶⁴。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¹⁶⁵。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¹⁶⁶。

当NCCN委員会は、P/DおよびEPPは選択された一部の患者で肉眼的な腫瘍組織の完全な除去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^{148,160,164,167,168}。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、病期、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^{9,168}。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¹⁵⁶。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、IIIB～IV期のMPM患者には組織型に関係なく総じて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」とアルゴリズムの「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、医学的に手術可能なMPM症例に対する集学的レジメンの一環として推奨される（アルゴリズムの「治療」および「全身療法の原則」を参照）。医学的に手術可能なI～IIIA期のMPM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。IIIBまたはIV期のMPM症例（PS 0～2）、医学的に手術不能なI～IV期MPM症例、および手術を拒否する患者には、化学療法単独の治療が推奨される^{149,169-171}。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^{5,172}。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^{115-118,173-176}。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^{116,176}。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^{116,119}。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¹⁷⁷⁻¹⁸⁶。

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は、現時点でFDAが承認している唯一のレジメンである¹⁸⁷⁻¹⁹⁰。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、 $P=0.02$ ）¹⁸⁹。この試験結果とFDAの承認に基づき、当NCCN委員会は、MPM患者に対してシスプラチン/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患者に対するベバシズマブ+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/ペメトレキセド単独の治療が比較された¹⁹¹。ベバシズマブ+化学療法群では、化学療法単独群と比較して全生存期間が2.7ヵ月長かった（18.8ヵ月対16.1ヵ月、 $HR=0.77$ 、 $P=0.0167$ ）。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格な切除不能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）（アルゴリズムの「全身療法の原則」を参照）¹⁹¹。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、重大な心血管合系の合併症などがある⁵⁸。

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)¹⁹²⁻¹⁹⁴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)¹⁹⁵⁻¹⁹⁷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¹⁹⁸。当 NCCN 委員会は最近、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¹⁹⁸。

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¹⁹⁹。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。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)。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²⁰⁰⁻²⁰²。

二次以降の全身療法

二次以降の治療での化学療法の指針となるデータは限られている^{186,203-206}。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 (ペムブロリズマブまたはニボルマブ±イピリムマブ)

が有用であることを示唆している²⁰⁷⁻²¹⁷。二次以降の治療での化学療法については低い奏効率 (7~20%) が報告されているが、新規の免疫療法レジメンではやや高くなっている^{207-209,218,219}。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²²⁰。ニボルマブとペムブロリズマブは PD-1 を阻害する²²⁰。MPM 患者に対する二次以降の治療でペムブロリズマブまたは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。イピリムマブは別の免疫チェックポイント CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte protein 4) を阻害するモノクローナル抗体であり、CTLA-4 が阻害されると T 細胞活性が改善することから、抗腫瘍免疫応答を増強する。ニボルマブ±イピリム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])²²¹⁻²²³。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±イピリム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)。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。

試験データ

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た^{207,212,213}。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 15.9 カ月 (95%CI: 10.7 カ月~未達)、ニボルマブ単剤群で 11.9 カ月 (95%CI: 6.7~17.7 カ月) というものであった^{207,213}。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 49%であった。全奏効率はニボルマブ/イピリムマブ群で 28% (95%CI: 16~40%) であったのに対し、ニボルマブ単剤群では 19% (95%CI: 8~29%) であった。12 週時点での疾患制御率はニボルマブ/イピリムマブ群で 52% (32/62) であったのに対し、ニボルマブ単剤群では 40% (25/63) であった²⁰⁷。PD-L1 陽性の程度に全奏効率との関連が認められ、特に PD-L1 発現レベルが 25%以上と高い場合に関連があった。しかしながら、PD-L1 発現レベルが 50%以上と非常に高かった患者は数例のみであった。最新データによると、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 3~4 の有害事象が多くみられ (26%対 14%)、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)²⁰⁷。オランダの第 II 相試験 (INITIATE) では、MPM 患者に対する二次以降の治療としてニボルマブ/イピリムマブが評価された²⁰⁸。その結果、12 週時点での疾患制御率が 68% (23/34、95%CI: 50~83%) となり、29% (10/34) が部分奏効、38% (13/34) が病勢安定であったことが示された²⁰⁸。Grade 3 の治療関連有害事象が 34% (12/35) の患者で報告され、重症度を問わない治療関連有害事象は 94% (33/34) の患者でみられた。

ある第 II 相試験では、再発 MPM 患者に対する二次以降の治療としてニボルマブ単剤が評価された²²⁴。34 例中 13 例 (39%) でニボルマブが有益であった (9 例が部分奏効、4 例が長期の病勢安定 [6 ヶ月以上にわたり腫瘍が安定])。部分奏効であった 9 例中 2 例では、肺臓炎を理由としてニボルマブ投与の中止が必要になった。生存期間の中央値は 11.8 ヶ月 (95%CI: 9.7~15.7 ヶ月) であった。客観的奏効率は 26%であった。26%の患者 (9/34) で PD-L1 発現レベルが測定されたが、成績との関連は認められなかった。Grade 3~4 の有害事象が 26% (9/34) の患者で発生し、1 例が治療関連の肺臓炎により死亡した。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²¹⁰。奏効期間の中央値は 1 年 (95%CI: 3.7 ヶ月~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 ヶ月 (95%CI: 9.4 ヶ月~未達)、12 ヶ月全生存率が 62.6%と示唆されている²¹¹。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⁵⁸。予備的なデータから無増悪生存期間 (PFS) の中央値が 6.2 ヶ月 (95%CI: 3.2~8.2 ヶ月) 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。

別の第 II 相試験で、48 例の MPM 患者に対する二次治療の単剤療法としてペムブロリズマブが評価された²⁰⁹。PS が 0~1 の患者における全奏効率は 37%となり、高レベルおよび中レベルの PD-L1 発現に、PD-L1 発現陰性との比較で奏効率改善との関連が認められた (44%対 42%対 11%、 $P=0.01$)。ほとんどの患者は PD-L1 陰性で、PD-L1 高発現の患者は 14%のみであった。全生存期間の中央値は 10.2 ヶ月であった。

NCCN の推奨

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の選択肢として、1) ペムブロリズマブ単剤療法（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 2A）を推奨している^{58,210-213}。2019 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またはニボルマブ単剤に対する推奨度を最近の臨床試験データに基づき（カテゴリー 2B から）カテゴリー 2A に変更した^{207,208,224}。当 NCCN 委員会はまた、二次以降の化学療法における選択肢として、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^{201,203,225-230}。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^{203,219}。

放射線療法

放射線感受性が高い部位（肺や心臓など）に損傷を与えることなく胸膜面全体に正確かつ安全に放射線を照射することは非常に難しい課題であり、特に肺が正常な場合はさらに困難となる²³¹。MPM に対する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（アルゴリズムを参照）。NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインも有用な情報源である（「放射線療法の原則」を参照）。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。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（アルゴリズムおよび NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers を参照 [www.NCCN.org で入手可能]）^{25,120,232}。照射線量は治療の目的に応じて決定すべきである²³³。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²³⁴⁻²³⁷。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（アルゴリズムの「放射線療法の原則」を参照）。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通常の照射法によ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^{120,238}。

第 II 相試験である IMPRINT 試験（n=27）では、導入化学療法と手術が施行された MPM 患者を対象とした片側胸郭に対する強度変調放射線療法（IMRT）の安全性が評価された²³⁹。放射線肺臓炎が 30%（95%CI：14～50%）の患者で報告され（6 例が Grade 2、2 例が Grade 3）、ステロイドで改善可能であった。大半の患者が III 期または IV 期の MPM であり、評価可能例の大半が部分的な P/D を受けていた。腫瘍が切除可能であった患者における 2 年全生存率は 59%であった。縦隔リンパ節再発が 22%（27 例中 6 例）、遠隔転移による病勢進行が 48%（27 例中 13 例）の患者で認められた。この試験結果に基づき当 NCCN 委員会は、特定の MPM 患者においては、経験豊富な施設で施行する場合、導入化学療法および P/D の施行後に片側胸郭に対する IMRT を考慮することができると推奨している。

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²⁴⁰⁻²⁴⁵。フランスで実施された比較的古い試験では予防的 RT が再発予防に有用であったと報告されたが、別の 2 つの試験ではそのような有益性は認められなかった^{240,244,245}。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²⁴⁶。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

ツズ比 [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)。2019 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 をルーチンに行うことを推奨しないことにした (アルゴリズムの「放射線療法の原則」を参照)^{117,154,237,238,246-249}。予防的 RT については文献でいくつかの線量が記載されている^{240,244-246}。

IMRT または従来の X 線/電子線による放射線療法を行うにあたっては、CT シミュレーションによる治療計画を立てるのが望ましい^{176,234,236,250}。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 (アルゴリズムの「放射線療法の原則」を参照)。2019 年の更新において、EPP 施行後の術後 RT における線量が切除断端の状態に応じて 45~60Gy (1 回線量 1.8~2.0Gy) に変更された。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、これらの正常組織への線量制約が最近変更されたことに注意すること)¹¹⁴。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^{117,154,237,238,248,249}。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^{233,251}。MPM 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^{25,240,241}。

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^{114,120,234,235,239,252-255}。IMRT または helical tomotherapy (HT)、定位手術的照射もしく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^{231,256}。

NCI および ASTRO/ACR IMRT ガイドラインの参照が推奨される²⁵⁷⁻²⁵⁹。ICRU-83 (International Commission on Radiation Units & Measurements Report 83) の推奨も有用な情報源である^{260,261}。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るため²⁶³⁻²⁶⁵、最小限にとどめるべきである^{120,235,262}。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²⁶⁶。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^{267,268}。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²⁵⁴。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。2019 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 (「ガイドライン更新の要約」を参照)。2019 年 (第 1 版) の更新により、当 NCCN 委員会は臨床病期 I~IIIA 期の MPM 患者に手術を考慮することを推奨しており、IIIB 期または IV 期の MPM 患者には組織型に関係なく手術が選択肢とならないことを明記している¹⁴⁰。また当 NCCN 委員会は、最近の試験データに基づき、二次以降の治療におけるニボルマブ±イピリムマブの推奨度を (カテゴリー 2B から) カテゴリー 2A に変更した^{207,208,224}。

参考文献

1. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
2. Special Section – Rare Cancers in Adults. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Available at: <https://tinyurl.com/yb4joe3c>.
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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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;12(6):2090-2100. 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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475364>.
38. Xu R, Barg FK, Emmett EA, et al. Association between mesothelioma and non-occupational asbestos exposure: systematic review and meta-analysis. *Environ Health* 2018;17:90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30567579>.
39. Marsh GM, Riordan AS, Keeton KA, Benson SM. Non-occupational exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2017;74:838-846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935666>.
40. 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>.
41. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668121>.
42. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315055>.
43. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788493>.
44. Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM, et al. Comprehensive study of the clinical phenotype of germline BAP1 variant-carrying families worldwide. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1328-1341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30517737>.
45. Pastorino S, Yoshikawa Y, Pass HI, et al. A subset of mesotheliomas with improved survival occurring in carriers of BAP1 and other germline mutations. *J Clin Oncol* 2018;JCO2018790352. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376426>.
46. 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>.
47. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719535>.
48. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25380601>.
49. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs. *J*

Transl Med 2012;10:179. Available at:

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

50. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. Nat Genet 2011;43:1022-1025. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21874000>.

51. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21534086>.

52. Kato K, Gemba K, Ashizawa K, et al. Low-dose chest computed tomography screening of subjects exposed to asbestos. Eur J Radiol 2018;101:124-128. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29571785>.

53. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22566015>.

54. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811225>.

55. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833051>.

56. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21834915>.

57. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742228>.

58. 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>.

59. 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>.

60. 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>.

61. 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>.

62. van Meerbeeck JP, Hillerdal G. Screening for mesothelioma: more harm than good? Am J Respir Crit Care Med 2008;178:781-782. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18832552>.

63. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357540>.

64. Pass HI, Carbone M. Current status of screening for malignant pleural mesothelioma. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2009;21:97-104. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822280>.

65. Baas P, Fennell D, Kerr KM, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v31-39. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26223247>.

66. 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:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>.

67. 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:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846109>.

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

69. 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:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26656194>.

70. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26298162>.

71. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018024>.

72. 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:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266919>.

73. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17886249>.

74. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23814259>.

75. 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:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24039177>.

76. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of malignant pleural effusions. an official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:839-849. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30272503>.

77. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis on hospitalization days in patients with malignant pleural effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;318:1903-1912. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164255>.

78. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. N Engl J Med 2018;378:1313-1322. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29617585>.

79. Feller-Kopman D, Light R. Pleural disease. N Engl J Med 2018;378:1754. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29719174>.

80. Boshuizen RC, Vd Noort V, Burgers JA, et al. A randomized controlled trial comparing indwelling pleural catheters with talc pleurodesis (NVALT-14). Lung Cancer 2017;108:9-14. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28625655>.

81. 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:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513274>.

82. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunneled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. *Chest* 2006;129:362-368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478853>.
83. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19169996>.
84. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325469>.
85. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738983>.
86. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412141>.
87. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978568>.
88. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945835>.
89. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20075387>.
90. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498407>.
91. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670302>.
92. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504993>.
93. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16221779>.
94. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785560>.
95. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979846>.
96. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26016578>.
97. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056237>.

98. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23050525>.

99. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23825777>.

100. 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>.

101. 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>.

102. 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>.

103. Arif Q, Husain AN. Malignant mesothelioma diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:978-980. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26230591>.

104. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929121>.

105. Chiriac 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969119>.

106. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653732>.

107. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17056092>.

108. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25824655>.

109. Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. *Chest* 2009;136:888-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19736192>.

110. Chapel DB, Churg A, Santoni-Rugiu E, et al. Molecular pathways and diagnosis in malignant mesothelioma: A review of the 14th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer* 2019;127:69-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30642555>.

111. 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>.

112. 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:

113. Frick AE, Nackaerts K, Moons J, et al. Combined modality treatment for malignant pleural mesothelioma: a single-centre long-term survival analysis using extrapleural pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30535191>.

114. Shaikh F, Zauderer MG, von Reibnitz D, et al. Improved outcomes with modern lung-sparing trimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2017;12:993-1000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341225>.

115. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224855>.

116. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364962>.

117. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765853>.

118. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429100>.

119. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869758>.

120. Baldini EH. Radiation therapy options for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21:159-163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822288>.

121. Baldini EH. External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004;14:543-548. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15559061>.

122. De Paoli L, Quaia E, Poillucci G, et al. Imaging characteristics of pleural tumours. *Insights Imaging* 2015;6:729-740. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26475741>.

123. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647830>.

124. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17624474>.

125. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139823>.

126. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20514576>.

127. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19699913>.

128. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15037261>.

129. 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>.

130. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23977534>.

131. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition. New York: Springer; 2010.

132. Amin MB, Greene FL, Byrd DR. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition: Springer International Publishing; 2017:1-1024.

133. 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>.

134. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632941>.

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

136. Aelony Y, Yao JF. Prolonged survival after talc poudrage for malignant pleural mesothelioma: case series. *Respirology* 2005;10:649-655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16268920>.

137. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, et al. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1809-1812. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426752>.

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

139. Kaufman AJ, Flores RM. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2011;12:201-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21465419>.

140. Kim S, Bull DA, Garland L, et al. Is there a role for cancer-directed surgery in early-stage sarcomatoid or biphasic mesothelioma? *Ann Thorac Surg* 2019;107:194-201. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30278171>.

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

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

143. 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:

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

144. Abdel-Rahman O, Elsayed Z, Mohamed H, Eltobgy M. Radical multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. Cochrane Database Syst Rev 2018;1:CD012605. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29309720>.

145. van Gerwen M, Wolf A, Liu B, et al. Short-term outcomes of pleurectomy decortication and extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. J Surg Oncol 2018;118:1178-1187. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30293239>.

146. 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>.

147. 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:

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

148. 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:

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

149. 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:

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

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

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

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

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

152. 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:

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

153. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24216529>.

154. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546819>.

155. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154820>.

156. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22219469>.

157. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22453539>.

158. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21345818>.

159. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692844>.

160. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18329481>.

161. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15224033>.

162. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19698846>.

163. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780570>.

164. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21723781>.

165. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041539>.

166. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697784>.

167. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20871264>.

168. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726598>.

169. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964522>.

170. Kelly RJ, Sharon E, Hassan R. Chemotherapy and targeted therapies for unresectable malignant mesothelioma. Lung Cancer 2011;73:256-263.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620512>.

171. 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:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409924>.

172. 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>.

173. 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>.

174. 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>.

175. 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>.

176. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715491>.

177. 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>.

178. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25726878>.

179. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876457>.

180. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22541196>.

181. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434448>.

182. Simone CB, 2nd, Cengel KA. Photodynamic therapy for lung cancer and malignant pleural mesothelioma. Semin Oncol 2014;41:820-830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499640>.

183. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699634>.

184. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22885228>.

185. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834661>.

186. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25670913>.

187. Kondola S, Manners D, Nowak AK. Malignant pleural mesothelioma: an update on diagnosis and treatment options. Ther Adv Respir Dis 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873306>.

188. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26546402>.

189. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860938>.

190. Krug LM. An overview of chemotherapy for mesothelioma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:1117-1136, vii. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16325127>.

191. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719230>.

192. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085865>.

193. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549838>.

194. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156144>.

195. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687408>.

196. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11875695>.

197. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12189542>.

198. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594322>.

199. 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>.

200. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697881>.

201. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594323>.

202. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486741>.

203. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366804>.

204. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22223868>.
205. Thomas A, Hassan R. Immunotherapies for non-small-cell lung cancer and mesothelioma. *Lancet Oncol* 2012;13:e301-310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748269>.
206. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L, et al. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2010;36:24-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879055>.
207. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:239-253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30660609>.
208. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:260-270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30660511>.
209. Metaxas Y, Rivalland G, Mauti LA, et al. Pembrolizumab as palliative immunotherapy in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13:1784-1791. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30142389>.
210. 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>.
211. 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: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)31543-X/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)31543-X/fulltext).
212. 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: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.18_suppl.LBA8507.
213. 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>.
214. 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>.
215. 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>.
216. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26433514>.
217. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819643>.
218. Buikhuisen WA, Hiddinga BI, Baas P, van Meerbeeck JP. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Lung Cancer* 2015;89:223-231. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26162564>.

219. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937142>.

220. 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>.

221. 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>.

222. 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>.

223. 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>.

224. Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, et al. Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13:1569-1576. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908324>.

225. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24690410>.

226. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409909>.

227. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10375105>.

228. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375898>.

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

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

231. Ashton M, O'Rourke N, Currie S, et al. The role of radical radiotherapy in the management of malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Radiother Oncol* 2017;125:1-12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859932>.

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

233. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504322>.

234. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247629>.

235. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954086>.

236. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873676>.

237. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581615>.

238. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054774>.

239. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325859>.

240. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7656629>.

241. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078630>.

242. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18770063>.

243. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520267>.

244. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17588698>.

245. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199394>.

246. 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>.

247. Stewart SA, Clive AO, Maskell NA, Penz E. Evaluating quality of life and cost implications of prophylactic radiotherapy in mesothelioma: Health economic analysis of the SMART trial. *PLoS One* 2018;13:e0190257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29401495>.

248. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404212>.
249. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9033296>.
250. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25442335>.
251. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17359904>.
252. Jhavar S, Pruszynski J, Gowan A, et al. Intensity modulated radiation therapy after extra-pleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma is feasible without fatal pulmonary toxicity and provides good survival. Asia Pac J Clin Oncol 2018;14:e88-e94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28371288>.
253. Krayenbuehl J, Dimmerling P, Ciernik IF, Riesterer O. Clinical outcome of postoperative highly conformal versus 3D conformal radiotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. Radiat Oncol 2014;9:32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24456714>.
254. Cho BC, Feld R, Leigh 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445595>.
255. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22607910>.
256. Miller AC, Miettinen M, Schrupp DS, Hassan R. Malignant mesothelioma and central nervous system metastases. Report of two cases, pooled analysis, and systematic review. Ann Am Thorac Soc 2014;11:1075-1081. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079105>.
257. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100920>.
258. Moran JM, Dempsey M, Eisbruch A, et al. Safety considerations for IMRT: executive summary. Med Phys 2011;38:5067-5072. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21978051>.
259. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616738>.
260. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333>.
261. ICRU Report 83: Prescribing, recording, and reporting intensity modulated photon beam therapy (IMRT). Journal of the ICRU 2010;10. Available at: <https://jicru.oxfordjournals.org/content/10/1.toc>.
262. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17467922>.
263. Allen AM, Czermanska 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16751058>.



264. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364621>.

265. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262369>.

266. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516382>.

267. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555061>.

268. 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: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931793>.