

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

МЕЗОТЕЛІОМА ПЛЕВРИ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2022

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови.....	3
Список скорочень	4
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.....	5
Анотація	6
Список літератури.....	55

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Ярема Роман Романович	доцент кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, заступник робочої групи з клінічних питань
Войтко Олександр Володимирович	заступник головного лікаря з питань експертизи якості медичної допомоги комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою)
Качарян Арман Володимирович	державний експерт експертної групи з питань високотехнологічної медичної допомоги Директорату високотехнологічної медичної допомоги та інновацій Міністерства охорони здоров'я України
Копецький В'ячеслав Ігорьович	лікар-хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії Національного інституту раку

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
-------------------------	---

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Шпарик Ярослав Васильович	завідувач відділення хіміотерапії Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, к.м.н., доц.
Максимовський В'ячеслав Євгенович	асистент кафедри онкології Одеського національного медичного університету, хірург-онколог вищої категорії, к.м.н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік

Список скорочень

БВН - багат шарова вуглецева нанотрубка
 VATX - відеоасистована торакоскопична хірургія
 ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
 ВР - відношення ризиків
 ДІ – довірчий інтервал
 ЕПП - екстраплевральна пневмектомія
 ЕУС - ендоскопічна ультрасонографія
 ЗВ – загальна виживаність
 ЗМП – злоякісна мезотеліома плеври
 ЗПВ - злоякісний плевральний випіт
 ІГХ - імуногістохімія
 КТ – комп'ютерна томографія
 МДП - метастази в ділянці процедури
 МРТ – магнітнорезонансна томографія
 НПТ - належна підтримуюча терапія
 ОГП – органи грудної порожнини
 П/Д - плевректомія/декортикація
 ПЕТ - позитронно-емісійна томографія
 РБВ - рівень безрецидивної виживаності
 СРБ - С-реактивний білок
 ТУС - торакальна ультрасонографія
 Цис/пем – цисплатин+пеметрексед
 ЧП - часткова плевректомія
 CALGB - Група Б по дослідженню Раку та Лейкозів
 EACTS - Європейська асоціація кардіо-торакальної хірургії
 EBUS - ендобронхіальне ультразвукове дослідження
 EORTC - Європейська Організація по Дослідженню та Лікуванню Раку
 ERS - Європейське респіраторне товариство
 ESTRO - Європейське товариство радіотерапії та онкології
 ESTS - Європейське товариство торакальних хірургів
 IMRT - прискорений курс високодозової геміторакальної променевої терапії з модульованою інтенсивністю
 IASLC - Міжнародна Асоціація Дослідження Раку Легень
 MAPS - дослідження III фази (Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study)
 RECIST - критерії оцінки об'єктивної відповіді при солідних пухлинах
 SUV_{max} – показник стандартизованого значення максимального накопичення
 TNM - пухлина, вузол, метастази

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі клінічної настанови *ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma* <https://erj.ersjournals.com/content/55/6/1900953>

Адаптація клінічної настанови передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Анотація

Європейське респіраторне товариство (ERS)/Європейське товариство торакальних хірургів (ESTS)/Європейська асоціація кардіо-торакальної хірургії (EACTS)/Європейське товариство радіотерапії та онкології (ESTRO) зібрали експертів для оновлення попередніх рекомендацій ERS/ESTS 2009 року про лікування злоякісної мезотеліоми плеври (ЗМП), рідкісного раку з поганим результатом у всьому світі, після систематичного огляду літератури 2009–2018 років. Докази були оцінені з використанням підходу оцінки рекомендацій, оцінки, розвитку та оцінки підходу. Ця мультидисциплінарна група експертів обговорила синтез доказів та сформулювали рекомендації.

Діагноз: біопсія плеври залишається золотим стандартом для підтвердження діагнозу, що зазвичай проводиться за допомогою торакоскопії, але іноді за допомогою черезшкірної голкової біопсії під контролем зображення у випадках плеврального симфізу або поганого загального стану.

Патологія: стандартних процедур фарбування недостатньо в ~10% випадків, що виправдовує використання специфічних маркерів, включаючи *VAP-1* і *CDKN2A (p16)* для відділення атипової проліферації мезотелію від ЗМП.

Стадіювання: за відсутності єдиної, надійної та перевіреної системи визначення стадій, ми радимо використовувати найновішу класифікацію 8-ї TNM (пухлина, вузол, метастази) 2016 року з алгоритмом попередньої оцінки.

Моніторинг: стан працездатності пацієнта, гістологічний підтип та об'єм пухлини є основними прогностичними факторами, що мають клінічне значення при рутинному лікуванні ЗМП. Інші потенційні параметри слід реєструвати на початковому етапі та повідомляти в клінічних дослідженнях.

Лікування: (хіміо)терапія має обмежену ефективність у пацієнтів з ЗМП, і лише окремі пацієнти є кандидатами на радикальне хірургічне втручання. Було розглянуто нові перспективні таргетні методи лікування, імунотерапія та переглянуті стратегії. Через обмежені дані щодо найкращого комбінованого лікування, ми наголошуємо, що пацієнти, які розглядаються кандидатами на мультимодальний підхід, включаючи радикальну хірургію, слід розглядати як частину клінічних випробувань у спеціалізованих центрах з лікування ЗМП.

Вступ

Злоякісна мезотеліома плеври (ЗМП) – це рідкісна пухлина, що через несприятливий прогноз та зростання рівнів захворюваності, головним чином у зв'язку з попереднім впливом азбесту, чинить значне навантаження на всесвітню систему охорони здоров'я. Однак, за останні роки, завдяки значному поглибленню знань щодо патогенезу ЗМП, було розроблено низку новітніх потенційно-ефективних лікарських засобів та стратегій^{1,2}. Більш того, результати нещодавніх досліджень щодо комбінованого лікування або інноваційних ліків, таких як таргетні лікарські засоби або імунотерапія, відкрили можливість вдосконалення підходів до лікування пацієнтів із ЗМП³.

Оптимальної стратегії лікування ЗМП до тепер не було чітко встановлено. В нещодавно опублікованих клінічних настановах Британської Торакальної Спілки⁴, Американської Спілки Клінічних Онкологів⁵, Національної Онкологічної Мережі⁶ та Європейської Спілки Клінічних Онкологів⁷ розглядалися одні й ті ж самі опубліковані дані, в результаті чого були зроблені різні висновки та рекомендації. Дана робоча група була організована Європейською Спілкою Спеціалістів з Дихальної Системи [European Respiratory Society (ERS)] в колаборації з Європейською Спілкою Торакальних Хірургів [European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)], Європейською Спілкою Кардіо-Торакальної Хірургії [European Society for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)] та Європейською Спілкою Радіотерапії та Онкології [European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)]. Задля оновлення попередніх рекомендацій було зібрано експертів з питань мезотеліоми з різних наукових галузей⁸, з метою надати клініцистам зрозумілі, вичерпні та сучасні положення щодо ведення пацієнтів із ЗМП.

Методи

Завданням даних клінічних рекомендацій є оновлення попередніх рекомендацій ERS/ESTS щодо лікування ЗМП⁸ та надання доказових рекомендацій для спеціалістів, які проводять пацієнтам лікування, що може включати проведення променевої терапії, хірургічного втручання, (хіміо)терапії (перша лінія або резервна) або комбінацію усіх цих методів. Було окреслено потенційні напрямки подальшої дослідницької діяльності та висвітлено питання епідеміології, етіології, біомаркерів та скринінгу популяції, яка зазнала впливу азбесту, клінічної та патоморфологічної діагностики та визначення стадії ЗМП.

Співголовами даної робочої групи об'єднаної ERS/ESTS/EACTS/ESTRO були AS, IO, PMP та GC, та було включено 28 спеціалістів кваліфікованих в декількох напрямках досліджень та лікування ЗМП та одного представника Європейського пульмонологічного фонду (JB). Методолог (DR) забезпечував дотримання усіх методичних вимог. Співголови та учасники робочої групи обговорювали фактичні дані та виносили відповідні рекомендації; методолог не

брав участі в розробці рекомендацій. Усі члени групи повинні були повідомити про конфлікт інтересів.

В листопаді 2016 року було здійснено перший літературний пошук за допомогою системи Ovid MEDLINE. Даний пошук здійснювався досвідченим в пошуку наукових та медичних публікацій науковим бібліотекарем та лікарями, які спеціалізуються на лікуванні пухлин грудної порожнини та володіють принципами доказової медицини. Пошук в базі даних Ovid MEDLINE здійснювався за допомогою програмного забезпечення OvidSP. Для пошуку основних положень запитань використовувалась модель запитань “Population, Intervention, Comparison, Outcome” (PICO), що викладено в додатковому матеріалі⁹. Критерії пошуку було перекладено на відповідні поняття за допомогою Каталогу та тезаурусу медичної тематики (додатковий матеріал). Здійснювався пошук публікацій з 2009 року до теперішнього моменту. Обмежити пошук починаючи з 2009 року було оптимальним стратегічним рішенням з метою викладення лише актуальних даних, оскільки в попередніх рекомендаціях ERS/ESTS здійснювався пошук літератури до 2008 року. З метою усунення повторних даних та покращення процесу відбору літератури, посилання з MEDLINE були перевірені у програмному забезпеченні управління посиланнями та бібліографією (EndNote). Усі публікації виявлені бібліотекарем були перевірені на достовірність двома авторами відповідно до назви та резюме роботи, та завершальним етапом було ознайомлення з повним об’ємом публікації, після чого приймалось консенсусне рішення про її включення. Даний пошук доповнювався відбором посилань вибіркових публікацій та іншої літератури, що відомі експертам.

З метою виявлення рандомізованих клінічних досліджень щодо клінічних питань даних рекомендацій, пошук літератури було оновлено у січні 2019 року. В додатковій таблиці S1 наведена схема-алгоритм пошуку літератури.

Для забезпечення доказовості даних та формулювання, написання та встановлення ступеня рекомендацій ми використовували підхід Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Для розробки характеристик доказовості на основі яких були сформовані положення щодо кожного питання та створено параметри для оцінки якості доказовості використовувалось програмне забезпечення GRADEpro Guideline Development Tool software (McMaster University, 2015; розроблено Evidence Prime, Hamilton, ON, Canada)⁹.

Характеристики доказовості було розіслано на огляд експертам робочої групи. Консенсусний процес був багатоетапним та здійснювався індивідуально під час дистанційних конференцій або через листування в електронній пошті, після чого рекомендації були сформульовані з врахуванням наступних положень: рівновага між бажаними (переваги) та небажаними наслідками (навантаження,

побічні наслідки та вартість) втручань, якість доказовості, прийнятність та доступність.

Сильна рекомендація передбачає, що більшість добре проінформованих пацієнтів обере відповідне лікування/процедуру, в той час, як при звичайній рекомендації добре проінформовані пацієнти можуть прийняти різні рішення щодо запропонованого лікування/процедури.

З метою оновлення попередніх Європейських рекомендацій⁸, на основі ґрунтовного пошуку літератури (2009-2019) на тему ЗМП автори відповіли на низку питань щодо даного виду раку, що включали наступні питання PICO:

Хірургічне лікування

Чи повинна виконуватись часткова плевректомія замість талькового плевродезу в якості паліативного лікування у пацієнтів із симптоматичною ЗМП?

Чи повинні у пацієнтів із ЗМП виконуватись радикальні хірургічні втручання (включно з екстраплевральною пневмектомією або пневмектомія/декортікація)?

Променева терапія

Чи повинна променева терапія використовуватися з метою полегшення больового синдрому у пацієнтів із ЗМП?

Чи повинна застосовуватися ад'ювантна променева терапія у пацієнтів із ЗМП?

Чи повинна застосовуватися променева терапія з метою попередження розповсюдження метастазів через шляхи виконаних процедур (парієтальна дисемінація через ділянку дронування) у пацієнтів із ЗМП?

Медикаментозне лікування

Чи повинна застосовуватися (хіміо)терапія препаратами платини в комбінації з пеметрекседом у пацієнтів із ЗМП?

Чи варто додавати бевацизумаб до першої лінії стандартної (хіміо)терапії у пацієнтів із ЗМП?

Чи варто додавати препарати таргетної терапії до першої лінії стандартної (хіміо)терапії у пацієнтів із ЗМП?

Чи повинна застосовуватися імунна терапія в якості резервної терапії у пацієнтів із ЗМП при неефективності першої лінії стандартної (хіміо)терапії?

Мультиmodalний підхід

Чи повинен застосовуватися мультиmodalний підхід лікування (який включає більш ніж один метод лікування раку: хірургічний метод, (хіміо)терапія, променева терапія) замість лише (хіміо)терапії у пацієнтів із ЗМП?

Епідеміологія мезотеліоми

Рівні захворюваності

З публікацій на тему поширеності мезотеліоми у світі стає зрозумілим, що існує брак даних щодо рівнів захворюваності та смертності від даної нозології серед великої частини світової популяції¹⁰⁻¹², особливо серед регіонів, де досі використовується азбест, таких як країни Східної Європи, Азії, Північної Америки та більша частина Африки¹³. Згідно з доступними публікаціями, дані щодо рівнів захворюваності/смертності від мезотеліоми є досить суперечливими та суттєво варіюють в залежності від країни (додаткова таблиця S1)^{10-12, 14-43}.

Характер розповсюдженості мезотеліоми тісно корелює з характером імпорту та використання азбесту^{14,44} із затримкою між впливом азбесту та розвитком ЗМП в близько 40 років через тривалий латентний період. Було встановлено, що пік захворюваності в Західній Європі буде досягнуто приблизно до 2020 року, та епідеміологічні дані свідчать на користь даних передбачень⁴⁵. Нижчі рівні захворюваності в деяких країнах Азії та Центральної або Східної Європи можуть бути пов'язані з нижчою якістю даних щодо встановлення діагнозу та реєстрації пацієнтів⁴⁶ та вищим рівнем захворюваності від інших причин. Більш того, зважаючи на тривалий латентний період, епідемія мезотеліоми в цих країнах швидше за все тільки розпочинається^{13,14}.

Експерти робочої групи вважають за доцільне впровадження систем тривалого спостереження на національному рівні з ретельною реєстрацією усіх випадків мезотеліоми.

Етіологія мезотеліоми

Вплив азбесту

Азбест є головним етіологічним чинником ЗМП. Азбест – це шість силікатних мінералів, які здатні формувати дуже тонкі волокна. Виділяють серпентинову групу (хризотил) та амфіболову групу (кріодоліт, амозит, антофіліт, тремоліт та актиноліт). Хризотил характеризується меншою біологічною персистенцією в легенях, у порівнянні з амфіболами. Хризотил, амозит та кріодоліт широко застосовувалися в індустріальному виробництві.

На сьогодні немає нових даних, які б спростували попередні рекомендації⁸: 1) було продемонстровано дозозалежний зв'язок між дією азбесту та розвитком мезотеліоми⁴⁷; 2) хоча, досі неможливо встановити порогові значення загальної дози, нижче яких ризик відсутній, у зв'язку з чим, усі особи, які піддавались впливу азбесту розглядаються як популяція ризику; та 3) середній латентний період між виникненням ЗМП та дією азбесту становить 40 (15-67) років⁴⁸.

Вплив азбесту на робочому місці становить > 80% випадків мезотеліоми серед чоловіків (додаткова таблиця S2)⁴⁹⁻⁵². Різниця в атрибутивному ризику для чоловіків та жінок ймовірно пов'язана з впливом азбесту на побутовому рівні та в умовах довкілля (додаткова таблиця S3)^{51,52,55-74}.

Вплив інших волокнистих мінералів

Інші волокнисті мінерали, такі як ерионіт або флюоро-еденіт, також можуть бути етіологічними чинниками злоякісної мезотеліоми (додаткова таблиця S4)⁷⁵⁻⁹⁴ та потенційно можуть чинити негативний вплив в умовах довкілля в різних країнах, такі як Туреччина, США та Мексика⁹⁵⁻⁹⁷.

Згідно з доступної літератури, професійний вплив вогнетривких керамічних волокон не асоціюється з виникненням ЗМП^{88,89}. Однак, в деяких дослідженнях було висловлено гіпотезу щодо синергічного ефекту одночасного впливу азбесту та інших синтетичних волокон, а саме вогнетривких керамічних волокон та волокон мінеральної вати^{51,98-100}.

У 2014 році, через брак клінічних даних, Міжнародним Агентством по Дослідженню Раку [International Agency for Research on Cancer (IARC)] багатопорову вуглецеву нанотрубку (БВН)-7 було класифіковано як можливий людський канцероген (група 2В), в той час, як інші види вуглецевих нанотрубок не були віднесені до групи канцерогенів (група 3)^{90,94}. У нещодавніх експериментальних дослідженнях було продемонстровано початок розвитку ЗМП після інтратрахеальної інстиляції БВН в легені щура^{101,102}.

Генетична схильність

При дослідженні зосереджених у родині випадків мезотеліоми було повідомлено про підвищений ризик у осіб, які мають батьків, братів або сестер з діагностованою мезотеліомою¹⁰³⁻¹⁰⁵. Дані спостереження призвели до пошуку генетичного компоненту, який пояснюватиме підвищений ризик розвитку мезотеліоми в таких родинах¹⁰⁶⁻¹¹², однією з яких, стала мутація в BRCA1-

асоційованому білку-1 (BAP - BRCA1-associated protein) – ген-супресор пухлини залучений в процеси модуляції, транскрипції та репарації ДНК. В інших дослідженнях були спроби ідентифікувати нові локуси, що можуть бути асоційовані з мезотеліомою^{111, 113-120}.

У значної частини пацієнтів наявна спадкова мутація в генах схильності до раку, особливо у випадках перитонеальної мезотеліоми, мінімального впливу азбесту, молодого віку та діагнозу другої злоякісної пухлини в анамнезі^{121,122}.

Наведені дані свідчать на користь проведення досліджень на спадкові мутації для окремих пацієнтів зі злоякісною мезотеліомою та обґрунтують доцільність пошуку нових генетичних шляхів залучених у патогенез злоякісної мезотеліоми.

Інші фактори ризику

Іонізуюче випромінювання (головним чином випромінювання в терапевтичних цілях) є фактором ризику для мезотеліоми^{123,124}, хоча становить незначну кількість випадків мезотеліоми в порівнянні з впливом азбесту¹³.

Були дещо суперечливі дані щодо ролі вірусу SV40 в патогенезі ЗМП. У 2014 році, IARC було постановлено, що SV40 не належить до групи людських канцерогенів (група 3)¹²⁵. Варто зазначити, що тютюнопаління не належить до факторів ризику ЗМП.

Експерти робочої групи визнають, що національні та міжнародні органи влади повинні приймати активну участь в процесі остаточної заборони використання азбесту в усьому світі, та запроваджувати активний нагляд за іншими потенційними факторами ризику ЗМП.

Біомаркери та скринінг популяції яка зазнала впливу азбесту

Зі скринінгом на ЗМП пов'язана низка питань, які стосуються цільової популяції, найбільш ефективного методу скринінгового дослідження, та, в першу чергу, доцільності проведення скринінгу досить рідкісного виду злоякісних пухлин.

Плевральні бляшки та ЗМП

Гіпотеза про асоціацію плевральних бляшок з ЗМП виникла на основі декількох консенсусних положень про вищу поширеність плевральних бляшок серед випадків мезотеліоми, у порівнянні з усіма іншими випадками¹²⁶⁻¹²⁸. Однак,

зважаючи на те, що наявність плевральних бляшок відносять до маркерів дії азбесту, дана асоціація не є дивною. Досить важко об'єктивно визначити асоціацію між плевральними бляшками та ЗМП, враховуючи, що попередній вплив азбесту виявляється практично в усіх випадках мезотеліоми. В той час як в більшості досліджень плевральні бляшки виявлялися на рентгенограмах органів грудної порожнини (ОГП), нещодавно, позитивна та статистично значуща асоціація між плевральними бляшками та ЗМП була підтверджена при аналізі знімків комп'ютерної томографії (КТ) при пов'язаному з професійною діяльністю впливі азбесту¹²⁹. Однак, деякі автори допускають, що неможливо виключити факт наявності плевральних бляшок як маркеру впливу азбесту¹²⁸.

Плевральні бляшки швидше є лише маркером попереднього впливу азбесту; експерти робочої групи вважають проведення інвазивних діагностичних процедур у зв'язку з їх наявністю недоцільним. Однак, на діагностичних знімках КТ можливо виявити (доброякісні) захворювання легень асоційовані з азбестом у відповідних контингентах осіб, що може бути підґрунтям для виплати компенсацій згідно з національними положеннями, але також може бути маркером підвищеного ризику ЗМП.

Пріоритетний дослідницький напрямок: взаємозв'язок між плевральними бляшками та ЗМП має бути підтверджено в масштабних міжнародних епідеміологічних дослідженнях. Ефективність скринінгу популяції, що зазнала впливу азбесту, за допомогою КТ необхідно встановити в клінічних дослідженнях, дизайн яких буде належної якості.

Діагностичні біомаркери

Було запропоновано декілька сироваткових біомаркерів для скринінгу, діагностики, прогнозу або контролю лікування ЗМП. Результати досліджень, присвячених застосуванню біомаркерів з діагностичною метою, наведені в додатковій таблиці S5¹³⁰⁻¹⁵². Дані щодо діагностичної цінності відповідних біомаркерів, застосованих окремо або в комбінації, було проаналізовано та систематизовано в оглядових публікаціях¹⁵²⁻¹⁵⁷. В мета-аналізі щодо діагностичної цінності розчинного мезотеліну у >4000 пацієнтів, чутливість та специфічність даного біомаркеру становили 47% та 95%, відповідно¹³⁵. У декількох дослідженнях щодо використання мезотеліну в якості скринінгового дослідження в популяції, яка зазнала впливу азбесту (додаткові таблиці S6 та S7) не було продемонстровано будь-яких переваг його застосування¹⁵⁸⁻¹⁶⁴. При моделюванні використання біомаркерів (додаткова таблиця S8) в умовах реального світу було

zareєстровано дуже високу кількість хибнопозитивних випадків, навіть в популяціях з високим рівнем впливу азбесту. Наразі в декількох центрах досліджується роль мезотеліну та інших біомаркерів в якості моніторингу відповіді на протипухлинне лікування.

Пріоритетний дослідницький напрямок: наразі відсутні обґрунтування для рутинного використання раніше запропонованих біомаркерів при ЗМП для діагностики, оцінки прогнозу або контролю захворювання. Таким чином, вкрай необхідними є подальші дослідження щодо ролі біомаркерів у клінічних умовах.

Методи оцінки впливу азбесту

З моменту публікації рекомендацій ERS/ESTS у 2019 році, не було помічено суттєвих змін в даному питанні⁸.

Компенсація ЗМП

Оскільки вплив азбесту на робочому місці суттєво пов'язаний з розвитком мезотеліоми, деякі країни впровадили програми компенсації, визнаючи ЗМП професійним захворюванням^{18, 165-167} та/або впровадили компенсації від фондів постраждалих від азбесту¹⁶⁷. При аналізі літератури виявляється неповна компенсація випадків ЗМП^{18, 165-167}.

Експерти робочої групи звертають увагу на те, що варто забезпечувати розповсюдження інформації про права на компенсацію при ЗМП відповідно до чинних положень різних країн серед клініцистів та пацієнтів.

Діагноз ЗМП

Клінічна картина

Відповідно до опублікованих в 2009-2017 роках літературних даних, рекомендації ERS/ESTS за 2019 рік залишаються чинними⁸.

Клінічна маніфестація ЗМП зазвичай неспецифічна та раптова і не повинна виступати єдиним діагностичним критерієм у випадках попереднього впливу азбесту.

На рентгенограмі ОГП зазвичай виявляється унілатеральний плевральний випіт та/або стоншення плеври. Рентгенограма ОГП не повинна використовуватися для постановки діагнозу ЗМП. По знімках КТ ОГП також не

можливо чітко встановити діагноз ЗМП, але дифузне або вузлове стоншення плеври свідчить на користь даного діагнозу, особливо при залученні медіастинальної плеври. Методом вибору для первинного обстеження пацієнтів з підозрою на ЗМП є КТ ОГП з внутрішньовенним контрастуванням (контрастна речовина придатна для оцінки стану плеври). Позитронна емісійна томографія (ПЕТ)-КТ може надати інформацію про функціональний стан утворень плеври, якщо попередньо не виконувався тальковий плевродез, навіть при недостатній специфічності даного методу при рутинній діагностиці ЗМП. В таких ситуаціях та в інших складних для діагностики випадках може виконуватись функціональна магнітно-резонансна томографія (МРТ). Дані щодо діагностичної цінності МРТ є багатообіцяючими, але наразі не підтвердженні проспективно. Візуальні методи досліджень відіграють вирішальну роль при виборі ділянки біопсії.

Коментар робочої групи: Застосування ПЕТ-КТ в Україні обмежено у зв'язку з недостатньою кількістю обладнання, і є опціональною процедурою.

Який метод біопсії плеври є найкращим у випадках підозри на мезотеліому?

Тораскопічні біопсії (що виконуються під загальною або місцевою анестезією) є золотим стандартом дослідження недіагностованих плевральних випотів, коли диференціальний діагноз включає мезотеліому. Однак, інші методи біопсії є менш інвазивними та можуть бути використані в окремих випадках. Трепан-біопсії під візуальним контролем характеризуються високою діагностичною точністю та особливо корисні у пацієнтів із потовщенням плеври без асоційованого плеврального випоту або у слабких пацієнтів, яким не бажано виконувати торакоскопію. Торакальна ультразвукографія (ТУС) є найкращим методом візуального контролю, завдяки якому лікар та радіолог можуть більш точно та безпечно виконати біопсію плеври без зайвого променевого навантаження.

Сліпі закриті голкові біопсії

Чутливість біопсії Абрамса при злоякісних новоутвореннях становить від 27% до 60%¹⁶⁸⁻¹⁷² та є набагато меншою при діагностиці мезотеліоми. В найбільшому огляді 2893 зразків Абрамса злоякісне захворювання було діагностовано лише в 57% зразків¹⁷¹. У зв'язку з низькою діагностичною цінністю даного методу біопсії, його широке використання зменшується в більшості

розвинених країн та не може бути рекомендовано в якості дослідження першої лінії при діагностиці ЗМП.

Біопсія плеври під візуальним контролем

Дані щодо чутливості біопсії під візуальним контролем було опубліковано в низці обсерваційних досліджень, та діагностична точність була вищою як при ультразвуковому контролі, так і при КТ-контролі, у порівнянні зі сліпою біопсією плеври^{173,174}. При порівнянні трепан-біопсії під КТ-контролем та біопсії Адамса в проспективному рандомізованому дослідженні, чутливість трепан-біопсій щодо виявлення злоякісного процесу була на 40% вищою¹⁷⁵. При біопсії під КТ-контролем було виявлено 87% випадків, у той час, як при біопсії Адамса – 47% ($p=0.02$), при цьому перевагою трепан-біопсії була менша кількість проходжень голки через пухлину. Останнє є важливим у випадках підозри на мезотеліому, коли є ризик дисемінації пухлини вздовж каналу біопсії.

Згідно з нещодавно опублікованою публікацією, біопсія плеври під ультразвуковим контролем є ефективною і як планова процедура у слабких пацієнтів, яким неможливо виконати торакоскопію, так і як вторинний «резервний» метод при невдалій торакоскопії¹⁷⁶. Діагноз було встановлено у 47 (94%) з 50 пацієнтів. За допомогою біопсії під ультразвуковим контролем остаточний діагноз злоякісного процесу було встановлено в 13 (87%) з 15 пацієнтів.

Відеоасистована торакоскопічна хірургія та медична торакоскопія

При постановці діагнозу ЗМП, відеоасистована торакоскопічна хірургія (ВАТХ) та медична торакоскопія відіграють важливу роль. Водночас із забезпеченням матеріалу для встановлення патоморфологічного діагнозу¹⁷⁷, завдяки цим методам також можливо усунути симптоматичний плевральний випіт або виконати плевродез з використанням талькової пудри¹⁷⁸. Крім цього, можливо оцінити стан плевральної порожнини з метою визначення стадії захворювання, а саме стан вісцеральної плеври та наявність/відсутність інвазії плеври в діафрагму, що є важливими прогностичними факторами¹⁷⁹.

Торакоскопія під місцевим знеболенням або медична торакоскопія

Медична торакоскопія має високу діагностичну ефективність при виявленні злоякісних утворень плеври. При зведенні результатів 1369 пацієнтів з 22 досліджень типу серії випадків загальна діагностична чутливість даного методу

становила 92%¹⁸⁰. Було продемонстровано, що за допомогою медичної торакоскопії можливо частіше успішно встановити діагноз в порівнянні зі сліпою або під візуальним контролем біопсією Адамса¹⁸¹⁻¹⁸³, та в одному невеликому рандомізованому дослідженні, діагностична точність медичної торакоскопії була вищою ніж при біопсії під контролем КТ¹⁸⁴. При даній процедурі спостерігається дуже мала частота ускладнень. При аналізі 47 досліджень, до яких загалом було включено 4756 пацієнтів, рівень смертності становив 0,34%, серйозні ускладнення та ускладнення легкого ступеня було зареєстровано в 1,8% та в 7,8% випадків, відповідно¹⁸⁰.

BATX

Чутливість та специфічність при біопсії плеври за допомогою VATX становлять 95% та 100%, відповідно, негативне предиктивне значення – 94%. Ці дані не відрізняються від показників діагностичної точності медичної торакоскопії, хоча відсутні рандомізовані дослідження, в яких обидві процедури порівнювалися б прямо. Додатковою перевагою VATX є те, що завдяки даній процедурі можливо виконати більш інвазивні хірургічні втручання водночас із діагностичним етапом, такі як резекція легені або циторедукція. Важливо зазначити, що VATX може проводитись під місцевою анестезією у неінтубованого пацієнта¹⁸⁵.

Розповсюдження пухлини на резековані попередні грудні шляхи та рубці є поширеним явищем і було визначено як негативний прогноз для довгострокового виживання^{186,187}. Таким чином, розрізи VATX (або медичної торакоскопії) загалом повинні відповідати можливим майбутнім розрізам при торакотомії¹⁸⁸. Це дозволяє провести резекцію VATX (або медичної торакоскопії) трактів під час майбутньої операції, щоб уникнути рецидиву пухлини в цих областях^{189,190}.

Відкрита біопсія плеври

Інколи, у зв'язку з вторинною облітерацією плеврального простору через місцеве розповсюдження захворювання, виконання VATX неможливе. В таких випадках, в міжреберному проміжку може бути виконано невеликий міжреберний доступ зі збереженням м'язу (з та без супутньої часткової резекції ребра), що дозволяє провести відкриту біопсію. Іншим методом діагностики в даних ситуаціях може бути трепан-біопсія під контролем КТ або ТУС. Відповідно, торакотомія зазвичай не є обов'язковим методом діагностики ЗМП.

Патоморфологічні дослідження

Діагноз мезотеліоми встановлюється виключно гістологічно при дослідженні достатньої кількості зразків тканини та згідно з міжнародною доказовою вичерпною класифікацією, яка узгоджена експертами з усього світу. Гістологічну класифікацію Всесвітньої організації охорони здоров'я було оновлено у 2015 році¹⁹¹. Питання гістологічної характеристики ЗМП не розглядалося в даних клінічних рекомендаціях, тому що, на думку експертів Європейської робочої групи, в даному контексті є актуальними рекомендації Міжнародного Співробітництва щодо Звітності про Рак та нещодавно оновлене консенсусне заключення Міжнародної Групи з питань Мезотеліоми^{192,193}.

Для належного встановлення діагнозу патоморфологу повинні бути надані клінічні дані пацієнта, оскільки це може вплинути на початкову гіпотезу щодо діагнозу, підготовку зразків та додаткові дослідження (імуногістохімія (ІГХ), вибір антитіл, флюоресцентна гібридизація in situ (fluorescence in situ hybridization – FISH), секвенування РНК, матриксна порівняльна гібридизація геному та інші).

Коментар робочої групи: Застосування секвенування РНК та матриксної гібридизації геному в Україні обмежено у зв'язку з недостатньою кількістю обладнання, і є опціональною процедурою.

Гістологічне дослідження зразка відповідно до клінічної картини ЗМП

Часто першим діагностичним дослідженням при ЗМП є цитологія, оскільки зазвичай плевральний випіт є першою клінічною ознакою захворювання. Однак, в більшості випадків, випіт наявний при епітеліоїдному типі, оскільки при саркоматоїдному типі клітини зазвичай не розповсюджуються в серозну порожнину¹⁹⁴. Тільки за допомогою цитологічного дослідження виключити злякисний плевральний випіт може бути неможливим, тому що відсутня субплевральна інвазія в жирову тканину, що є найважливішим критерієм злякисності. Однак, корисним може бути застосування новітніх методик, що дозволяють оцінити молекулярні порушення. При підозрі на мезотеліому за результатами цитологічного дослідження, наступним етапом повинно бути підтвердження діагнозу на зразках тканини.

Згідно з рекомендаціями Міжнародної Групи з питань Мезотеліом, рецидив захворювання та метастази можуть бути підтверджені лише за допомогою цитологічного дослідження¹⁹³. Однак, відповідно до останніх рекомендацій, діагноз ЗМП у пацієнтів, яким неможливо виконати біопсію плеври може бути

встановлено лише на основі цитології при використанні додаткових технік досліджень, що може бути так само надійним методом діагностики, як і біопсія плеври, навіть якщо чутливість залишається низькою (30-75%). Таким чином, хоча й для точної постановки діагнозу первинної ЗМП, цитологічне дослідження плеврального випоту не рекомендується, даний метод може мати місце при диференціації ЗМП з іншими більш розповсюдженими злоякісними пухлинами, наприклад, з раком легень. Цитологічне дослідження є більш надійним якщо плевральний ексудат зберігається в клітинних блоках та виконуються додаткові дослідження (ІГХ або генетичне дослідження, наприклад, делеція p16 за допомогою FISH)^{193,195}.

Оскільки, не в усіх центрах виготовляються клітинні блоки, експерти вважають за потрібне наголосити на необхідності виготовлення клітинних блоків зі зразків плеврального випоту.

Постановка діагнозу ЗМП на основі результатів тонкогілкової аспіраційної біопсії характеризується тими ж обмеженнями, що й діагностика ЗМП при цитологічному дослідженні, та має низьку чутливість (30%)^{196,197}. Остаточний діагноз може бути встановлено лише якщо матеріал містить клітини пухлини та наявний в достатній кількості для проведення ІГХ та FISH досліджень відповідно до належних клінічних, рентгенологічних та/або хірургічних даних¹⁹⁸.

Макроскопічне дослідження

Макроскопічні характеристики мезотеліоми залежать від особливостей росту та розвитку пухлини. Відповідно, топографія пухлини відіграє важливе значення при встановленні патоморфологічної стадії захворювання. Запідозрити дифузну форму ЗМП можливо при прогресуванні мезотеліоми, коли пухлина з вистилаючих тканин здавлює легені. Тим не менш, при інших первинних та вторинних пухлинах можуть спостерігатися хибні псевдомезотеліомні характеристики росту. Коректне визначення типу та підтипу дифузної ЗМП може залежати від виду біопсії. Крім цього, важливо чи пухлина локалізована чи дифузна, головним чином тому, що при локалізованій ЗМП доцільно виконувати хірургічну резекцію¹⁹⁴.

Мікроскопічне дослідження

Експерти робочої групи вважають за доцільне використання класифікації ВООЗ 2015 року, оскільки в цій класифікації наведені для порівняння дані щодо

діагностики, прогнозу та тактики лікування пацієнта. Однак, добре вивченим є той факт, що деякі епітеліоїдні підтипи мезотеліоми характеризуються кращим прогнозом (папілярний, ацинарний, трабекулярний), в той час як, прогноз інших підтипів є гіршим (солідний). Більш того, наявність певних стромальних реакцій (надмірна міксоїдна строма або рідкісний лімфогістіоцитарний варіант) також має прогностичне значення. Деякі цитологічні характеристики асоціюються з гіршим прогнозом (плеоморфний або перехідний варіанти). Сучасне визначення двофазної мезотеліоми включає наявність $\geq 10\%$ як епітеліоїдного, так і саркоматоїдного компонентів. Загальноприйнятим є положення про те, що наявність $< 80\%$ саркоматоїдного компоненту при двофазній мезотеліомі корелює з кращим прогнозом. Відсоткове визначення саркоматоїдного компоненту повинно здійснюватися лише на зразках видаленої пухлини (основний операційний матеріал) та не повинно оцінюватися на менших зразках тканини¹⁹⁹.

Значення ІГХ

Завдяки ІГХ можливо з відносно високою діагностичною точністю віддиференціювати різні підтипи ЗМП від інших злоякісних утворень та плевральних метастазів, використовуючи різноманітні види антитіл (додаткові таблиці S9-S11). Крім антитіл, клаудин 4 нещодавно став одним із найбільш ефективних маркерів при диференціюванні мезотеліоми (клаудин 4-негативний) від аденокарциноми (клаудин 4-позитивний), наприклад, при метастазах раку молочної залози¹⁹³. Більш того, саркоматоїдний підтип мезотеліоми в 5% випадків може бути цитокератин-негативним та в 10% випадків, якщо наявні гетерологічні елементи; в таких ситуаціях, діагноз може бути встановлено лише за наявності належних клінічних, радіологічних та/або хірургічних даних¹⁹⁴.

При ЗМП виділяють три чітко визначені генетичні альтерації – втрата *нейрофіброматозу 2 (Nf2)* внаслідок мутації або гетерологічної або гомологічної делеції, що спостерігається в 45-50% випадків; гомозиготна делеція гену *SKN2A (p16)* розташованого в локусі 9p21, що реєструється в 100% випадків саркоматоїдної мезотеліоми²⁰⁰; та втрата (відсутність ядерного фарбування, коли на предметному склі є позитивний внутрішній контроль зразка) *ВАР-1* (ген-супресор пухлини розташований на локусі 3p21) внаслідок мутації, біалельної делеції або делеції/інсерції, що виявляється в 45-100% випадків дифузної ЗМП, головним чином епітеліоїдного підтипу. В той час як не було продемонстровано користі від рутинного визначення *Nf2* при ІГХ [201], втрата *ВАР-1* на фіксованих у парафіні зразках тканини або зразках клітинних блоків є достовірним маркером

та асоціюється з кращим прогнозом. Втрата CDKN2A (p16) виявлена за допомогою FISH на фіксованих у формаліні або парафіні зразках тканини, так само як і в клітинних блоках, асоціюється з гіршим прогнозом та спостерігається з 50% чутливістю, що є вищою при саркоматоїдному типі мезотеліоми. Наявність гомологічної делеції CDKN2A (p16) при FISH дослідженні має важливе значення, особливо коли відсутня субплевральна інвазія в жирову тканину або паренхіму легень, та свідчить про діагноз злоякісної пухлини при високій ймовірності даного діагнозу відповідно до клінічної картини та радіологічних характеристик пухлинного процесу плеври. Однак, потрібно враховувати, що втрати VAP-1 та p16 не специфічні для мезотеліоми на 100%.

Втрата експресії VAP-1 та/або гомологічна делеція CDKN2A (p16) можуть свідчити на користь ЗМП, аніж доброякісних утворень плеври. Зважаючи на прогностичне та терапевтичне значення втрати VAP-1, VAP-1 може спочатку визначатися за допомогою ІГХ.

Електронна мікроскопія є трудо- та ресурсомістким методом дослідження та з впровадженням ІГХ та FISH досліджень не несе додаткового клінічного значення. Немає необхідності в рутинному заморожуванні зразків тканини пухлини, але це може мати важливе академічне та дослідницьке значення. В тих випадках, коли виконується заморожування зразків пухлини необхідно провести контроль зразка та отримати інформовану згоду пацієнта відповідно до етичних положень зберігання біологічних зразків.

Визначення стадії та прогнозу захворювання

Класифікація TNM 8-го перегляду

Експертами проекту стадіювання мезотеліоми Міжнародної Асоціації Дослідження Раку Легень (International Association for the Study of Lung Cancer – IASLC) було оновлено початкові рекомендації²⁰², для чого використовувалися проспективні дані >3500 пацієнтів, які отримували як хірургічне, так і нехірургічне лікування²⁰³. Дані рекомендації^{204,205} будуть використанні при доповненні системи класифікації стадії мезотеліоми TNM Американського Об'єднаного Комітету по вивченню Раку/Міжнародного Союзу по боротьбі з Раком, що викладені в даному документі.

Визначення клінічної стадії

T стадія

Стадії T1a (парієтальна плевра) та T1b (вісцеральна плевра) було об'єднано у класифікацію T1, до якої належать пухлини із залученням лише парієтальної або вісцеральної плеври на боці ураження. T2 класифікація найчастіше включала в себе випадки з інвазією в легені або із залученням щілин легень. Стадія T4 зазвичай визначалася при дифузній інвазії в грудну стінку, діафрагму або при дифузній трансмуральній інвазії в перикард. Неможливість оцінити поодинокі ділянки інвазії в грудну стінку або перикард була головним обмеженням клінічного стадіювання мезотеліоми. В таких випадках, стадія збільшувалася після хірургічного втручання.

Згідно з результатами аналізу даних, величина абсолютної товщини пухлини плеври корелює з прогнозом. При вимірюванні максимальної товщини верхньої (від верхівки легені до нижнього краю дуги аорти), середньої (між верхньою та нижньою) та нижньої (нижче лівого передсердя) ділянок, максимальна товщина на будь-якому рівні або сума товщини в усіх ділянках мали прогностичне значення. Товщина плеври (максимальна або сума) корелює з T стадією та позитивним статусом лімфатичних вузлів²⁰⁴.

Пріоритетний дослідницький напрямок: заохочується проспективний збір даних щодо вимірювання товщини або об'єму пухлини.

N стадія

У проекті IASLC не було продемонстровано різниці в прогнозі між клінічними стадіями N0, N1, та N2²⁰⁶. При визначенні клінічного N статусу, стадія по даному показнику збільшилася після хірургічного втручання в 33% випадків та зменшилася в 6% випадків. Не було продемонстровано кореляцію між розміром лімфатичних вузлів та їх метастатичним ураженням²⁰⁷. N стадію можливо передбачити за об'ємом пухлини. У пацієнтів з максимальною товщиною пухлини <5.1 мм ризик метастатичного ураження лімфатичних вузлів становив 14%, в той час, як у пацієнтів з максимальною товщиною пухлини >5.1 мм даний ризик збільшився до 38% (p <0.0001)²⁰⁴.

Визначення стадії медіастинальних лімфатичних вузлів інвазивними методами за допомогою ендобронхіального ультразвукового дослідження (endobronchial ultrasound – EBUS) або за допомогою медіастиноскопії може бути

допоміжним дослідженням при визначенні клінічної стадії, однак, клініцисти повинні зважати на те, що при цих методах може бути неможливим оцінити залучення усіх лімфатичних вузлів екстремедіастинальних ділянок (наприклад, внутрішні грудні лімфатичні вузли), перидіафрагмальних та міжреберних ділянок.

Коментар робочої групи: Застосування EBUS в Україні обмежено у зв'язку з недостатньою кількістю обладнання, і є опціональною процедурою.

Експерти робочої групи вважають, що за допомогою неінвазивних методів візуалізації не можна чітко встановити наявність чи відсутність метастатичного ураження лімфатичних вузлів, та навіть за допомогою біопсії не завжди можна виключити наявність окультного ураження лімфатичних вузлів. Таким чином, клініцисти повинні звертати увагу на наявність даних обмежень при складанні прогнозу захворювання перед початком лікування.

M стадія

У проекті IASLC було розглянуто лише 84 випадки cM стадії, прогноз яких був тим не менш суттєво гірший в порівнянні з випадками cT4 стадії, у зв'язку з чим, cM слід розглядати як єдиний критерій для IV стадії захворювання. При аналізі даних було виявлено можливу різницю в прогнозі при одиночних та множинних ділянках метастазування у cM1 випадках²⁰⁵.

У зв'язку із суттєво гіршим прогнозом при IV стадії, експерти робочої групи звертають увагу на важливість виключення окультних віддалених метастазів в тих випадках, коли планується радикальне лікування.

Визначення патоморфологічної стадії

T стадія

Не було встановлено різниці в прогнозі між pT1, pT2 та pT3 стадіями, але відмінності в рівнях виживаності спостерігалися між pT3 та pT4 стадіями (відношення ризиків (ВР) 1,34, $p < 0.0005$)²⁰⁴. Стадія pT3 в більшості випадків встановлювалась при поверхневій інвазії в перикард, стадія pT4 – при дифузному залученні грудної стінки. До інших факторів, що можуть мати прогностичне значення належать залучення пухлиною ділянки попередньої біопсії або ділянки оперативного доступу^{186,208} та маса видаленої пухлини²⁰⁹.

Належне маркування анатомічних структур (перикард, ділянки біопсії на грудній стінці) при резекційному втручанні дозволяє правильно оцінити операційний матеріал та чітко визначити патоморфологічну стадію, особливо при оперативних втручаннях зі збереженням легень. Усі ділянки попередньої біопсії повинні бути в усіх випадках висічені та скеровані на гістологічне дослідження.

N стадія

Шляхи лімфатичного відтоку від плеври та паренхіми легень різні; перш ніж буде залучено паренхіму легень, середостінні лімфатичні вузли можуть бути першою ділянкою розповсюдження метастазів. Відповідно, стадія pN2 може передувати стадії pN1.

У проєкті IASLC, різниці в прогнозі між pN1 та pN2 не було продемонстровано. У зв'язку з цим, клінічні та патологічні стадії N1 та N2 було об'єднано в єдину категорію N1, що включає усі метастази у внутрішньогрудні лімфатичні вузли на боці ураження. Метастази в контралатеральні або усі позагрудні лімфатичні вузли відносять до стадії N2²⁰⁶.

Через брак даних, значення метастазів в екстремедіастинальні вузли міжреберної та перидіафрагмальної ділянок залишається невідомим. Було встановлено, що відношення залучених та незалучених нормальних лімфатичних вузлів має більше прогностичне значення, в порівнянні з їх анатомічною локалізацією²¹⁰.

Методи досліджень для визначення стадії захворювання до початку лікування

Від стадії захворювання залежить чи буде лікування скероване на злоякісний процес (з метою подовження онкоспецифічної виживаності), чи головним чином буде проводитися симптоматична терапія з паліативною метою. Рішення про об'єм діагностичних заходів повинно прийматися відповідно до можливостей проведення хірургічного або (хіміо)терапевтичного лікування, що залежить від стану здоров'я пацієнта. До інших факторів належать гістологічний тип пухлини (епітеліодний або неепітеліодний) та TNM стадія.

Неінвазивні методи визначення стадії

Дані щодо неінвазивних методів стадіювання коротко викладені в Схемі 1.

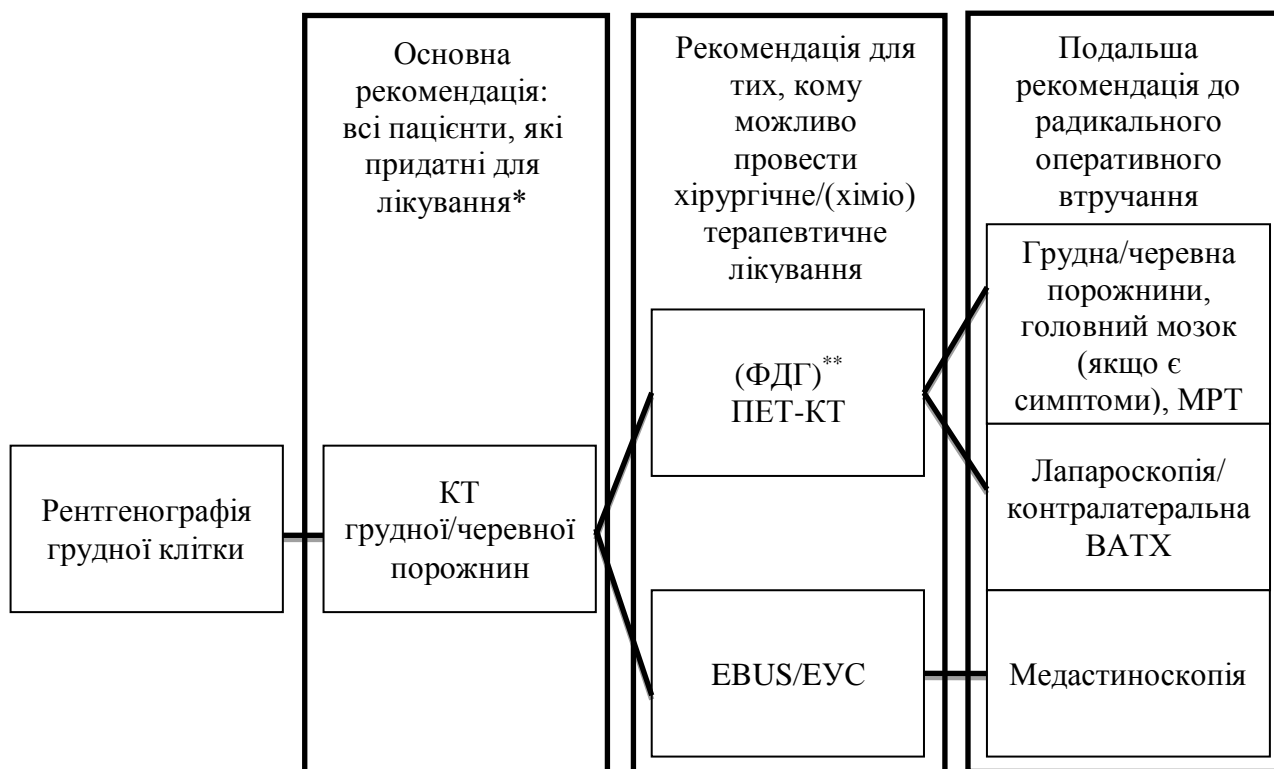


Схема 1. Узагальнений алгоритм визначення стадії захворювання у пацієнтів із злоякісною мезотеліомою плеври.

*: пацієнтам, яким не можливо провести ніяке лікування відповідно до стану здоров'я доцільно виконати комп'ютерну томографію (КТ) з метою проведення паліативного лікування (плевродез) або для обґрунтування компенсації; **: після талькового плевродезу позитронна емісійна томографія (ПЕТ)-КТ є менш чутливою, ніж функціональна магнітно-резонансна томографія (МРТ). ФДГ: фтордезоксиглюкоза; EBUS: endobronchial ultrasound - ендобронхіальне ультразвукове дослідження; EUS – ендоскопічне ультразвукове дослідження; VATS – відеоасистована торакокопічна хірургія.

Було продемонстровано кореляцію об'єму пухлини та стадій pTN при підрахунку об'єму пухлини напівавтоматичним методом при КТ ОГП²¹¹.

Використання ПЕТ з фтордезоксиглюкозою (ФДГ) має обмежене застосування при визначенні статусу лімфатичних вузлів через близькість розташування ураженої плеври, що екранує накопичення препарату. Більш того, попередній хімічний плевродез може впливати на процес накопичення ФДГ та спотворювати показник стандартизованого значення максимального накопичення (SUV_{max}). Однак, дане дослідження може мати місце при виявленні прихованих віддалених метастазів. Чутливість ПЕТ-КТ низька при стадіях захворювання N1 (38%) та T4 (67%)¹⁷⁷. В порівнянні із КТ, ПЕТ-КТ володіє вищою специфічністю при II (77% проти 100%, $p < 0.01$) та III (75% проти 100%, $p < 0.01$) стадіях

захворювання²¹². SUV_{max} може мати прогностичне значення навіть при нерезектабельному захворюванні²¹³.

МРТ може бути доцільною при оцінці країв пухлини з метою встановлення її нерезектабельності: верхівка легень біля підключичних судин, нижня ділянка поряд із діафрагмою та при виявленні мультифокальної інвазії в грудну стінку¹⁷⁷. МРТ володіє вищою діагностичною цінністю при виявленні метастазів в головний мозок та залученні кісток, однак, даний метод був не гіршим за КТ при виявленні метастатичного ураження лімфатичних вузлів ($p=0.85$) та пухлин вісцеральної плеври ($p=0.64$). При визначенні стадії захворювання ПЕТ-МРТ може володіти щонайменше такою ж точністю як і ПЕТ-КТ²¹⁴, при цьому радіологам було значно легше визначити стадію по знімках ПЕТ-МРТ, ніж ПЕТ-КТ, використовуючи відповідні параметри візуалізації. Також застосування функціональної МРТ наразі здійснюється лише в рамках дослідницької діяльності²¹⁵.

Інвазивні методи визначення стадії

Було описано техніку виконання біопсії медіастинальних лімфатичних вузлів за допомогою медіастиноскопії²¹⁶.

В той час як екстремедіастинальні лімфатичні вузли розташовані в недоступних анатомічних ділянках, може бути доцільним виключення метастатичного ураження верхніх медіастинальних вузлів, оскільки їх ураження пов'язано з гіршим прогнозом, ніж ураження вузлів нижніх екстремедіастинальних ділянок²⁰⁸.

Було виявлено, що при оцінці статусу лімфатичних вузлів при мезотеліомі, EBUS характеризується вищою чутливістю та негативним предиктивним значенням, ніж медіастиноскопія. Однак, з використанням EBUS показники однаково становили $<60\%$ ²¹⁷. Частота додаткового виявлення ураження лімфатичних вузлів за допомогою EBUS теоретично становила 26%, за відсутнього суттєво гіршого рівня середньої виживаності у випадках виконання лише медіастиноскопії. Прогноз захворювання був суттєво кращим у випадках метастатичного ураження лише екстремедіастинальних лімфатичних вузлів, в порівнянні з ураженням будь-якої вищеперерахованої групи²¹⁸.

При EBUS/ендоскопічній ультрасонографії (EUS) з наступною одночасною розширеною трансцервікальною медіастинальною лімфаденектомією та

лапароскопічним/перитонеальним лаважем було виявлено лише невелику кількість невиявлених при EBUS/ЕУС метастазів лімфатичних вузлів, та в більшості випадків позитивних знахідок під час лапароскопії також виявлялися позитивні медіастинальні вузли. В даний алгоритм не було включено виконання ПЕТ-КТ²¹⁹.

Важко дати оцінку більш інвазивним методам, таким як контралатеральна торакоскопія та лапароскопія, оскільки вони використовувалися нечасто²²⁰. Було продемонстровано доцільність даних методів при виявленні прихованих ознак ІV стадії захворювання, які не візуалізуються при ПЕТ-КТ.

Експерти робочої групи вважають алгоритм наведений в схемі 1 прийнятним підходом до визначення стадії захворювання перед початком лікування. Однак, даний алгоритм не є чіткою рекомендацією до застосування в клінічній практиці.

Пріоритетний дослідницький напрямок: заохочується проспективне використання програмних забезпечень з об'ємними методами оцінки.

Які інші прогностичні фактори мають важливе значення?

Чітко встановлено, що гістологічний тип ЗМП має суттєве прогностичне значення та при епітеліоїдних підтипах спостерігаються вищі показники виживаності в порівнянні з неепітеліоїдними підтипами.

Тактика лікування може залежати від низки показників непов'язаних з особливостями анатомічної локалізації пухлини, до яких належить біль в грудях, втрата ваги та задишка, що призводять до погіршення загального стану пацієнта, анемії, лейкоцитозу та тромбоцитозу²²¹. Декількома організаціями, включно з Європейською Організацією по Дослідженню та Лікуванню Раку (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC)²²² та Групою Б по дослідженню Раку та Лейкозів (Cancer and Leukemia Group B – CALGB)²²³, було розроблено комбіновані прогностичні критерії для розрахунку прогнозу захворювання для стратифікації пацієнтів та прийняття рішень щодо стратегій лікування. Також було розроблено специфічні прогностичні шкали, що можуть використовуватися при резектабельному захворюванні, при яких використовуються такі ж показники: об'єм пухлини до (хіміо)терапії, рівні С-реактивного білка (СРБ), неепітеліоїдний гістологічний підтип та прогресія захворювання після індукційної (хіміо)терапії відповідно до модифікованих

Критеріїв оцінки об'єктивної відповіді при солідних пухлинах (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST)²²⁴.

Іншою простою та клінічно-значимою моделлю являється шкала Брімса²²⁵, що була запропонована з метою визначення прогнозу для пацієнта за допомогою рутинних, доступних на момент постановки діагнозу показників. При даній моделі визначається чотири групи із суттєвою різницею в показниках виживаності ($p < 0.0001$). Втрата маси тіла мала найбільше прогностичне значення. В групу ризику 1 було включено пацієнтів із найкращими показниками виживаності за 18 місяців (86.7% живі, рівень середньої ЗВ становив 34.0 місяці); у пацієнтів даної групи не було втрати маси тіла, гемоглобін становив >153 г/л, рівень сироваткового альбуміну був >43 г/л⁻¹. Прогноз був найгіршим в групі ризику 4d (0% живі, середня виживаність – 7,5 місяці); у пацієнтів була наявна втрата маси тіла, статус загального стану 0 або 1 та саркоматоїдний тип гістологічний підтип ЗМП.

Також нещодавно було представлено шкалу PROMISE в якості прогностичної шкали в когорті пацієнтів зі злоякісним плевральним випотом, в частини з яких була мезотеліома²²⁶.

Експерти робочої групи вважають, що в процесі прийняття рішень щодо стратегій лікування прогностичні фактори та шкали можуть бути допоміжними засобами, але самі по собі вони зазвичай не можуть використовуватися поза межами клінічних досліджень, оскільки їх застосування з цією метою не затверджено.

Пріоритетний дослідницький напрямок: заохочується рутинне використання шкали Брімса в комбінації з іншими шкалами в межах клінічних досліджень з метою їх проспективної валідації.

Згідно з даними нещодавнього огляду літератури, в майбутньому, показники результативності лікування, що повідомляються пацієнтами, потенційно можуть покращити стратегію лікування ЗМП²²⁷. Також існує потреба у встановленні предиктивних факторів для призначення (хіміо)терапії.

Лікування ЗМП

Хірургічне лікування пацієнтів із ЗМП

Чи повинна виконуватись часткова плевректомія замість талькового плевродезу в якості паліативного лікування у пацієнтів із симптоматичною ЗМП?

В нашому систематичному огляді було виявлено одне рандомізоване контрольоване дослідження (MesoVAST trial)²²⁸, в якому порівнювалась часткова плевректомія (ЧП) за допомогою VATX проти талькового плевродезу у пацієнтів із ЗМП. MesoVAST trial було відкритим рандомізованим контрольованим дослідженням в яке було включено 12 центрів Великобританії. За первинний клінічний результат було взято рівень ЗВ за 1 рік. Між групами не було різниці у рівнях ЗВ ані через 1 рік (ВР 95% довірчий інтервал (ДІ) 0.76-1.42), ані через 6 місяців спостереження. Рівень післяопераційних ускладнень був суттєво вищим після VATX-ЧП, ніж після талькового плевродезу. Ускладнення було зареєстровано у 24 (31%) в 78 пацієнтів, яким було виконано VATX-ЧП та в 10 (14%) з 73 пацієнтів, яким було виконано тальковий плевродез ($p=0.019$). Середня (міжквартильний інтервал) тривалість госпіталізації була довшою у пацієнтів, яким було виконано VATX-ЧП та становила 7 (5-11) діб в порівнянні з 3 (2-5) днями у пацієнтів, яким було виконано тальковий плевродез ($p<0.0001$). Однак, частка випадків розриву плеврального випоту була набагато вищою в групі пацієнтів із ЧП, ніж у групі талькового плевродезу через 1 місяць після лікування (37% проти 59%), але не через 3 місяці (60% проти 60%) або через 12 місяців (77% проти 70%), хоча, на дані результати суттєво вплинуло зменшення когорти пацієнтів спостереження (додаткова таблиця S14). Більш того, переваги VATX (краща якість життя, короткотривале зменшення плеврального випоту) є не рівноцінними до його недоліків (більше ускладнень, висока вартість). Наведені дані не свідчать на користь зміни теперішньої практики.

Рекомендація: ми рекомендуємо введення тальку за допомогою торакоскопії з метою контролю повторних випотів при ЗМП в якості методу першого вибору для досягнення плевродезу у пацієнтів зі збільшеними в розмірах легеньми (сильна рекомендація, низький рівень доказовості).

Ми допускаємо можливість виконання паліативної VATX-ЧП з метою контролю плеврального випоту при наявності симптомів у пацієнтів, які можуть перенести оперативне втручання та, які не отримують переваг (або при невдалих

спробах) від хімічного плевродезу або постійного катетеру (слабка рекомендація, низький рівень доказовості).

Чи повинні у пацієнтів із ЗМП виконуватись радикальні хірургічні втручання (включно з екстраплевральною пневмектомією або пневмектомія/декортикація)?

Радикальні хірургічні втручання з приводу ЗМП передбачають наявність макроскопічно повної резекції, що досягається при екстраплевральній пневмектомії (ЕПП), що включає видалення плеври, легені, перикарду та діафрагми єдиним блоком разом із системною медіастинальною лімфодисекцією або при (розширеній) плевректомії/декортикації (П/Д) та системній медіастинальній лімфодисекції. П/Д – це резекція усієї парієтальної та вісцеральної плеври зі збереженням перикарду та гемідіафрагми, в той час, як розширена П/Д включає резекцію перикарду та гемідіафрагми, коли це необхідно та з метою повного видалення макроскопічного захворювання²²⁹.

Попри те, що у популяційних та онкологічних реєстрах систематично повідомляється про кращу виживаність у випадках хірургічного лікування пацієнтів, при цьому не вноситься поправка на прогностичні фактори, або вноситься частково, що, відповідно, упереджує процес відбору пацієнтів²³⁰⁻²³⁵.

В нашому систематичному огляді було виявлено одне рандомізоване контрольоване дослідження (Мезотеліома та Радикальне Хірургічне лікування – MARS trial)²³⁶ та два обсерваційні дослідження^{237,238}, в яких порівнювалися хірургічний та нехірургічний підходи до лікування пацієнтів із ЗМП. MARS trial являло собою дослідження клініко-економічної доцільності з недостатньою потужністю для виявлення будь-яких переваг (або їх відсутність) при виконанні ЕПП. Було включено малу кількість пацієнтів та кількість взятих на облік випадків була дуже обмежена; через ці фактори, ступінь впевненості експертів щодо отриманих результатів суттєво знизився. У дослідженні було продемонстровано, що скореговане ВР щодо рівнів ЗВ між групою ЕПП та групою, в якій ЕПП не виконувалась, становило 2.75 (95% ДІ 1.21-6.26). Під час середнього терміну спостереження в 24.7 місяці від моменту рандомізації, померло 30 із 50 пацієнтів (ЕПП n=17; без ЕПП n=13); у зв'язку з чим, в аналіз показників виживаності було включено лише 30 смертей. 12-ти місячний рівень безрецидивної виживаності становив 34.8% в групі ЕПП (95% ДІ 16.6–53.7%), в порівнянні з 42.3% в групі, в якій ЕПП не виконувалась (95% ДІ 23.5–60.0%), хоча різниця не була статистично значущою. Не було статистично значущої різниці між пацієнтами обох груп, які завершили опитування щодо якості життя

(ЕПП n=12; без ЕПП n=19), хоча середні показники якості життя представлялися нижчими в групі ЕПП, в порівнянні з групою без ЕПП. За період дослідження було зареєстровано 12 ускладнень важкого ступеня тяжкості: 10 в групі ЕПП та два в групі без ЕПП. Критиці також підлягає той факт, що загальна кількість пацієнтів, які отримали трьохкомпонентне лікування була дуже низькою, та те, що значному числу пацієнтів з групи без ЕПП було виконано ЕПП (додаткова таблиця S15).

Наведені дані відрізняються від результатів масштабного ретроспективного аналізу щодо ефективності лікування ЗМП у 1365 пацієнтів, згідно з якими, в групі пацієнтів зі сприятливими прогностичними факторами (які включають вік <70 років, епітеліальний гістологічний підтип) рівень виживаності однаковий, як у випадку лише медикаментозного лікування, так і у разі виконання П/Д або ЕПП²³⁷ (додаткова таблиця S16).

В іншому ретроспективному дослідженні, серед 150 пацієнтів було продемонстровано незначну тенденцію до кращої загальної та безрецидивної виживаності в тих випадках, коли виконувалось резекційне оперативне втручання (П/Д або ЕПП)²³⁸.

Єдиним недоліком ретроспективних досліджень є те, що вибір між П/Д та ЕПП головним чином залежать від клінічного досвіду лікувального закладу щодо виконання даних оперативних втручань, оскільки дані щодо смертності, післяопераційних ускладнень, якості життя та загальної і безрецидивної виживаності є досить варіабельними. Відповідно, у зв'язку із суперечливими результатами різних досліджень та недостатньою впевненістю в їх доказовості, експерти робочої групи не наважуються надати рекомендації щодо даного питання до моменту появи більш достовірних даних. Наразі у Великобританії триває набір пацієнтів у мультицентрове рандомізоване дослідження, в якому порівнюватиметься підхід без хірургічного лікування та хірургічний підхід із виконанням розширеної П/Д (MARS-2 trial)²³⁹. Результати даного дослідження очікуються з нетерпінням.

Пріоритетний дослідницький напрямок: пацієнти, які підлягають радикальному хірургічному лікуванню повинні бути однаково включені в проспективні рандомізовані контрольовані клінічні дослідження або в національні/міжнародні хірургічні реєстри.

Зауваження: хірургічне лікування можливе лише у ретельно відібраній когорті пацієнтів. В більшості випадків виконується розширена П/Д, ніж ЕПП, через меншу кількість післяопераційних ускладнень з боку дихальної системи та збереження якості життя при П/Д, що виконується у кваліфікованих центрах, як складова мультимодального лікування. Поза межами клінічних досліджень, пацієнти із саркоматоїдним або переважно саркоматоїдним гістологічними підтипами, зі стадією захворювання N2 (згідно в класифікацією TNM 8-го перегляду) та/або IV стадією не повинні розглядатися як кандидати до хірургічного лікування. Однак, варто використовувати прогностичні шкали, що включають різні прогностичні фактори, оскільки відсутній єдиний прогностичний фактор, який впливатиме на вибір тактики лікування (див. розділи щодо визначення стадії та тактики лікування).

Променева терапія при ЗМП

Чи повинна променева терапія використовуватися з метою полегшення больового синдрому у пацієнтів із ЗМП?

Відсутні доказові дані рандомізованих досліджень щодо застосування паліативної променевої терапії при ЗМП. В проспективному неконтрольованому мультицентровому дослідженні²⁴⁰, в якому 40 пацієнтам проводилось опромінення болісних ділянок дозою в 20 Гр за п'ять фракцій, було продемонстровано, що променева терапія може бути ефективним методом лікування болю у певних пацієнтів із мезотеліомою (кількість пролікованих хворих на одного вилікуваного = 2). Не дивлячись на суттєвий брак даних відносно ЗМП, ефективність променевої терапії щодо контролю болю при інших солідних пухлинах доведена та схвалено її застосування в клінічній практиці²⁴¹⁻²⁴³.

Рекомендація: ми допускаємо, що проведення паліативної променевої терапії як методу зменшення больового синдрому може розглядатися при наявності больових ділянок захворювання, спричинених місцевою інфільтрацією нормальних структур (рекомендація середнього ступеня, низький рівень доказовості).

Чи повинна застосовуватися променева терапія з метою попередження розповсюдження метастазів через шляхи виконаних процедур (парієтальна дисемінація через ділянку дронування) у пацієнтів із ЗМП?

Результати рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності профілактичного опромінення ділянки дронування при ЗМП є суперечливими. Попередньо, BOUTIN et al. продемонстрували, що опромінення в 21 Гр за 3 фракції за три послідовних доби через 4 тижні після дронування або торакоскопії попереджує розвиток підшкірних метастазів навколо ділянки проходження дренажної трубки або доступів для торакоцентезу. Однак, надалі було опубліковано результати рандомізованого дослідження, в якому в одній когорті пацієнтів променева терапія не застосовувалась, а в іншій – ділянка дронування опромінювалась у дозі 21 Гр одразу після процедури (загалом було включено 61 пацієнта, які отримували лікування з 1998 по 2004 роки), згідно з якими, між групами не було зареєстровано різниці в частоті рецидивів метастазів в ділянці процедури^{245,246}. O'ROURKE et al.²⁴⁵ дійшли до висновку, що, на відміну від результатів попередніх досліджень, при профілактичному опроміненні ділянки дронування при ЗМП, частота дисемінації пухлини не зменшується^{247,248}.

З моменту публікації останніх рекомендацій, було проведено ще два рандомізованих дослідження, в яких не було доведено доцільність профілактичного опромінення ділянки процедури. В мультицентровому дослідженні III фази²⁴⁹ променева терапія одразу після процедури (21 Гр за три фракції впродовж 42 діб після маніпуляції на плеврі) порівнювалась із відтермінованою променевою терапією (така ж доза впродовж 35 діб з моменту виявлення метастазів в ділянці процедури (МДП)); було рандомізовано 203 пацієнтів. Не було суттєвої різниці в частоті МДП, болю в грудях, якості життя, потребі в знеболенні або в рівнях виживаності. Однак, було виявлено можливу ефективність при аналізі в підгрупах, а саме в групі пацієнтів з виключно епітеліоїдним гістологічним підтипом та в групі тих, хто не отримував (хіміо)терапію (додаткова таблиця S17).

Наведені дані не можуть бути застосовані на практиці через малий розмір вибірки, в зв'язку з чим, можливо доцільно провести наступні дослідження в даних підгрупах. В іншому мультицентровому рандомізованому дослідженні III фази 375 пацієнтів було рандомізовано в групу без променевої терапії та в групу профілактичного опромінення (21 Гр за три фракції впродовж 42 діб після маніпуляції на плеврі). Через 12 місяці, частота рецидивів в ділянці опромінення становила 10.1% проти 8.1%, відповідно ($p=0.59$)²⁵⁰. При променевій терапії не було зареєстровано статистично значущого зменшення ризику рецидиву в ділянці процедури. Загальний відносний ризик становив 0.64 (95% ДІ 0.27–1.51).

В той час як результати двох наведених масштабних контрольованих досліджень можна вважати протилежними до попередніх та менших досліджень проведених у період до впровадження (хіміо)терапії, обмежена ефективність профілактичної променевої ділянки дренажу продемонстрована в даних дослідженнях III фази, не дозволяє стверджувати щодо доцільності застосування даної процедури в рутинній практиці.

Рекомендація: ми не рекомендуємо профілактичне опромінення ділянки дренажу в рутинній клінічній практиці (сильна рекомендація, помірний рівень доказовості).

Чи повинна застосовуватися ад'ювантна променева терапія у пацієнтів із ЗМП?

В 17/04 SAKK trial (Neo-adjuvant Chemotherapy and Extrapleural Pneumonectomy of MPM With or Without Hemithoracic Radiotherapy – неоад'ювантна хіміотерапія та екстраплевральна пневмектомія ЗМП з або без геміторакальною променевою терапією) було рандомізовано 54 пацієнтів після ЕПП в групу спостереження та в групу ад'ювантної променевої терапії (мінімальна доза 50 Гр з добовою дозою в 1.8-2 Гр)²⁵¹. Дослідження було завершено раніше запланованого терміну через слабкий набір пацієнтів. Променева терапія асоціювалась з дещо вищою середньою локо-регіонарною безрецидивною виживаністю (9.4 місяці проти 7.6 місяців); однак, дана різниця не була статистично значущою (додаткова таблиця S18).

У дослідженні I/II фази була продемонстрована можливість проведення короткого прискореного курсу високодозової геміторакальної променевої терапії з модульованою інтенсивністю (IMRT) з наступною ЕПП²⁵². Пацієнти впродовж 1 тижня отримували 25 Гр за п'ять добових фракцій на всю ділянку гемітораксу на боці ураження з наступним опроміненням збільшеною дозою (5 Гр) ділянок ризику, після чого, ЕПП виконувалась впродовж 1 тижня після неоад'ювантної IMRT. У пацієнтів з епітеліоїдним підтипом рівень 3-річної виживаності становив 84% через 23 місяці спостереження. Оскільки дані результати є обнадійливими, необхідні подальші дослідження на цю тему, та на даний момент такий підхід вважається експериментальним. Іншим підходом, при якому спостерігаються багатообіцяючі дані щодо прогнозу, є проведення променевої терапії після оперативного втручання зі збереженням легень²⁵³.

У дослідженні II фази²⁵⁴ було продемонстровано, що геміторакальна IMRT плеври при ЗМП може бути безпечною процедурою з прийнятним рівнем побічних реакцій. При її комбінації з (хіміо)терапією та П/Д формується новий напрямок лікування пацієнтів із місцево-поширеною ЗМП, при якому можливо зберегти легеню, але, для впровадження даного підходу у рутинну клінічну практику необхідні рандомізовані дослідження.

Пріоритетний дослідницький напрямок: променева терапія після плевректомії±декортикації або після ЕПП повинна проводитись лише в межах клінічних досліджень та/або повинна бути включена у національні/міжнародні реєстри.

Системна терапія при ЗМП

З моменту публікації рекомендацій ERS/ESTS 2019 року, було завершено декілька досліджень II та III фази²⁵⁵, дані яких представлені в додаткових таблицях S12²⁵⁶⁻²⁷⁴ та S13^{256,259,260,275-290}.

Чи повинна застосовуватися (хіміо)терапія препаратами платини в комбінації з пеметрекседом у пацієнтів із ЗМП?

З 2009 року не було обґрунтовано застосування інших лікарських засобів при ЗМП²⁵⁵.

Рекомендації (не змінені з попередніх рекомендацій⁸): в якості першої лінії (хіміо)терапії ми рекомендуємо застосування комбінації препарату платини та пеметрекседу (з фолієвою кислотою та вітаміном В12 в якості підтримуючої терапії) у пацієнтів, які можуть перенести (хіміо) терапію (задовільний загальний стан, статус ECOG 0-2, відсутні протипокази) (сильна рекомендація, низький рівень доказовості).

Зауваження: курс (хіміо)терапії не варто відкладати та слід проводити до появи клінічних ознак функціональних порушень (або ознак неефективності лікування). При прогресуванні захворювання, побічних реакціях 3-4 ступеня тяжкості або кумулятивних токсичних дозах варто зупинити курс хіміотерапії, але варто продовжити терапію до 6 циклів при наявності клінічної відповіді або стабільності захворювання.

Пріоритетний дослідницький напрямок: пацієнти, в яких тривалий час відсутні симптоми та зберігається об'єктивна відповідь можуть отримати

повторне лікування за тим же режимом у випадку рецидиву захворювання. В усіх інших випадках, заохочується включення пацієнтів у клінічні дослідження.

Чи варто додавати бевацизумаб або інші препарати таргетної терапії до першої лінії стандартної (хіміо)терапії у пацієнтів із ЗМП?

У 2009 році, в рекомендаціях робочої групи було зазначено, що препарати таргетної, імунної терапії та вакцини не повинні застосовуватися при лікуванні ЗМП поза межами клінічних досліджень. З того часу було оцінено ефективність багатьох препаратів таргетної терапії при ЗМП (огляд в^{2,3}), головним чином антиангіогенних препаратів та інгібіторів інших факторів росту.

У масштабному (n=448) дослідженні III фази (Mesothelioma Avastin Cisplatin Remetrexed Study (MAPS)) була продемонстрована ефективність додавання бевацизумабу до першої лінії хіміотерапії в подвійному режимі цисплатин (цис)/пеметрексед (пем)²⁷¹, завдяки чому, в групі бевацизумабу суттєво збільшився рівень ЗВ (первинна кінцева точка) (ВР 0.67 95% ДІ 0.61-0.94; p=0.015) та на 2 місяці збільшився рівень безрецидивної виживаності (РБВ) (ВР 0.61, 95% ДІ 0.50-0.74; p<0.0001) при лише помірному та керованому зростанні частоти побічних реакцій без негативного впливу на якість життя. У даному дослідженні було висунуто можливість впровадження нового стандарту лікування пацієнтів із непрезектабельною ЗМП, який було включено в деякі рекомендації США (NCCN) та Франції. Однак, на даний момент, Управлінням по контролю якості харчових продуктів США або Європейським агентством по оцінці лікарських засобів не було схвалено застосування бевацизумабу при ЗМП, тому що MAPS було академічним дослідженням, в якому початково не передбачалась оцінка ефективності лікарського засобу з метою його схвалення (додаткова таблиця S20).

В рандомізованих дослідженнях III фази наразі не було продемонстровано ефективності інших антиангіогенних препаратів або інгібіторів тирозинкінази³. У третій фазі LUME-Meso trial не було продемонстровано переваг від застосування лікарського засобу, що інгібує 1-3 рецептори судинного ендотеліального фактора росту, а-/b-рецептори тромбоцитарного фактора росту та 1-3 рецептори фактора росту фібробалстів²⁹¹, на відміну від суттєвого покращення РБВ (ВР 0.54) та рівня ЗВ (ВР 0.77) при порівнянні даної схеми із лише режимом цис/пем в якості плацебо в рандомізованому дослідженні II фази²⁹² (додаткова таблиця S21).

В масштабному рандомізованому дослідженні III фази²⁸⁴ не було продемонстровано ефективності вориностату, який належить до інгібіторів гістонових деацетилаз, при його порівнянні з плацебо в якості другої або третьої лінії терапії. В II фазі COMMAND trial (NCT01870609) не було досягнуто кінцевих точок дослідження (середній РБВ та середній рівень ЗВ) при порівнянні інгібітора кінази фокальної адгезії VS-6063/дефацитиніб із плацебо в якості наступної терапії після першої лінії цис/пем²⁹³. До інших лікарських засобів із багатообіцяючою ефективністю належить пегильована дезаміназа аргініну (ADI-PEG 20) в комбінації із цис/пем, яка впливає на пухлини з дефіцитом аргінінсукцинат синтази-1, до яких належать такі гістологічні підтипи ЗМП як двофазний (змішаний) або саркоматоїдний підтипи²⁹⁴; чутливість таргетних лікарських засобів, що впливають на метаболічний шлях EZH2 може підвищуватись при втраті VAP-1.

Коментар робочої групи: станом на 01.06.2022 року лікарські засоби вориностат, дефацитиніб в Україні не зареєстровані.

Рекомендація: ми допускаємо, що бевацизумаб, якщо доступний, може бути застосовано в комбінації із цисплатином/пеметрекседом в якості першої лінії терапії у пацієнтів, які здатні перенести бевацизумаб- та цисплатин-вмісну терапію, але не повинен застосовуватися з метою виконання макроскопічно повної резекції (рекомендація низького ступеня, помірний рівень доказовості).

Чи повинна застосовуватися імунна терапія в якості резервної терапії у пацієнтів із ЗМП при неефективності першої лінії стандартної (хіміо)терапії?

З 2009 року, було досліджено ефективність декількох препаратів імунної терапії при ЗМП, а саме інгібіторів імунних контрольних точок, таких як анти-CTLA4 (іпілімумаб, тремелімумаб), анти-PD-1 (пембролізумаб, ніволумаб) та анти-PD-L1 (дурвалумаб, авелумаб). В дослідженні III фази не було продемонстровано покращення прогнозу при застосуванні тремелімумабу в якості другої лінії терапії при його порівнянні з плацебо²⁸⁹ (додаткова таблиця S22). Згідно з попередніми даними невеликих рандомізованих досліджень, загальний рівень клінічної відповіді збільшується при застосуванні антитіл проти PD-1 та PD-L1 у порівнянні з традиційними режимами хіміотерапії другої або третьої лінії^{3,295}. Завершився набір пацієнтів у III фазу дослідження PROMISE MESO (NCT02991482), де буде оцінюватися ефективність пембролізумаба проти або вінорельбіну, або гемцитабіну. Триває III фаза подвійно-засліпленого рандомізованого дослідження CONFIRM (NCT03063450) щодо ефективності

ніволумаба проти плацебо^{3,296}. Більш того, при застосуванні лише ніволумаба або при комбінації ніволумаба з іпілімумабом в умовах резервної терапії в II фазі рандомізованого дослідження суттєво покращився контроль захворювання після 12 тижнів терапії та рівень ЗВ²⁹⁷. Також ефективність даної комбінації в якості другої або третьої лінії терапії ЗМП була продемонстрована в II фазі дослідження непорівняльного типу²⁹⁸. Згідно з даними першого дослідження, застосування дурвалумабу в комбінації з тремелімумабом також може мати терапевтичне значення при ЗМП²⁹⁹. Зрештою, багатообіцяючими є попередні результати щодо комбінації першої лінії (хіміо)терапії з інгібіторами PD-1 або PD-L1³⁰⁰.

Коментар робочої групи: станом на 01.06.2022 лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами іпілімумаб, тремелімумаб, ніволумаб, авелумаб в Україні не зареєстровані.

Триває декілька досліджень³⁰¹ щодо ефективності імунної терапії як в якості монотерапії, так і при комбінації з (хіміо)терапією та/або таргетними лікарськими засобами (антиангіогенні, епігенетичні препарати) в якості першої лінії терапії або резервного лікування. Досить примітним є той факт, що наразі також триває набір пацієнтів у дослідження щодо ефективності клітинної терапії (дендритними клітинами, Т-клітинами з химерними антигенними рецепторами) або генетичної терапії при ЗМП.

Пріоритетний дослідницький напрямок: останні результати досліджень щодо ефективності імунної терапії є багатообіцяючими, але необхідна більша кількість даних на дану тему та остаточні рекомендації щодо застосування даної групи лікарських засобів в рутинній клінічній практиці зможуть бути винесені по результатам триваючих досліджень III фази. Наполегливо рекомендується включення пацієнтів у дані дослідження.

Які критерії оцінки ефективності системної терапії повинні використовуватись при ЗМП?

З моменту публікації попередніх рекомендацій не було опубліковано суттєво нові дані²⁵⁵. Ефективність лікування може бути оцінена на основі клінічних критеріїв (усунення симптомів, якість життя), візуальних даних (знімки КТ, знімки ПЕТ) та показників виживаності (час до прогресії захворювання, ЗВ).

Рівень ЗВ не єдиний показник, що використовується в якості критерію оцінки ефективності системної терапії в клінічних дослідженнях. З метою оцінки

клінічних результатів лікування (ефективність/переносимість) захворювань з несприятливим прогнозом, для яких ефективність лікування чітко не встановлена або є сумнівною, рекомендується враховувати якість життя пацієнта та оцінювати контроль симптомів. Окрім модифікованої версії Шкали Симптомів при Раку Легень адаптованої для пацієнтів зі злоякісною мезотеліомою, відсутні рекомендації щодо застосування специфічних шкал для оцінки якості життя.

В клінічній практиці основні труднощі ведення пацієнтів із ЗМП пов'язані з вимірюванням розмірів пухлини та оцінкою ефективності лікування. З метою оптимізації цих процесів, а також спрощення створення клінічних досліджень та інтерпретації їх результатів в 2004 році було запропоновано використовувати модифіковані критерії RECIST. Однак, при застосуванні даних критеріїв на практиці спостерігались випадки неправильної інтерпретації та суперечливі результати оцінки відповіді пухлини на лікування. У зв'язку з чим, нещодавно, було запропоновано модифіковані до застосування при мезотеліомі критерії RECIST 1.1³⁰², що містять оновлені критерії оцінки клінічної відповіді з врахуванням принципів при ЗМП параметрів, таких як мінімальні прояви захворювання, що підлягають вимірюванню, утворення, що підлягають вимірюванню, прийнятна ділянка вимірювання або захворювання плеври, що не підлягає вимірюванню. Крім цього, на основі даних критеріїв можливо краще оцінити ураження не пов'язані з плеврою, лімфатичні вузли з ознаками метастатичного ураження, білатеральну ЗМП та виявити прогресування захворювання.

Навіть за відсутніх проспективних даних щодо застосування даних критеріїв, експерти робочої групи вважають, що при вимірюванні розмірів пухлини та оцінці відповіді на лікування по КТ знімках перевагу слід надавати оновленим модифікованим критеріям RECIST 1.1. Якщо виконувався тальковий плевродез, наполегливо рекомендується повторити КТ грудної порожнини перед (хіміо)терапією для кращої оцінки відповіді на лікування. При усуненні плеврального випоту можливо більш точно оцінити утворення плеври, що в свою чергу впливає на коректність оцінки прогнозу пацієнта. Наразі місце ПЕТ знімків та біологічних маркерів при оцінці відповіді на лікування ЗМП продовжує досліджуватись.

Чи повинен застосовуватися мультимодальний підхід лікування (який включає більш ніж один метод лікування раку: хірургічний метод, (хіміо)терапія, променева терапія) замість лише (хіміо)терапії у пацієнтів із ЗМП?

Для встановлення ролі мультимодального лікування ЗМП було висунути наступні питання. Чи являється мультимодальний підхід більш ефективною стратегією лікування, ніж лише (хіміо)терапія? Яка схема лікування кожного з методів є найбільш оптимальною? Якою повинна бути оптимальна послідовність лікувальних заходів при комбінації декількох методі терапії? Однак, з 2009 року, при нашому систематичному огляді, так само, як і у двох інших оглядах^{303,304}, на дану тему було виявлено лише два рандомізованих клінічних дослідження: MARS та SAKK 17/04^{236,251}. Результати кожного з цих досліджень було наведено в інших розділах даних рекомендацій (радикальне хірургічне лікування та післяопераційна променева терапія), в яких не зазначалось про оцінку ефективності мультимодального підходу в даних дослідженнях, а експертами робочої групи було винесено лише пріоритетні дослідницькі напрямки. В зазначених дослідженнях наявна низка недоліків. Наприклад, в дослідженні MARS досліджувалась клініко-економічна доцільність та не було набрано початково зазначену кількість пацієнтів²³⁶; мультимодальний підхід порівнювався із безперервним онкологічним лікуванням, що включало (хіміо)терапію та паліативну променеву терапію²³⁶ або (хіміо)терапію та хірургічне лікування²⁵¹. Середній рівень ЗВ зареєстрований в обох дослідженнях був меншим за очікуваний при порівнянні з даними інших обсерваційних досліджень; частковим поясненням таких результатів може бути включення пацієнтів із несприятливим прогнозом. В загальному, в дані дослідження було включено недостатню кількість пацієнтів та були отримані широкі 95% довірчі інтервали, що включали можливість як ефективності досліджуваного підходу, так і достатню його небезпеку (додаткові таблиці S15 та S18).

Таким чином, так само як зазначається в інших нещодавніх оглядах^{303,304} або клінічних рекомендаціях⁴⁻⁶, літературні дані щодо мультимодального підходу при ЗМП залишаються суперечливими та відсутні дані достатнього рівня доказовості, що б дозволили стверджувати про ефективність конкретної комбінації методів лікування або регламентів їх проведення.

Пріоритетний дослідницький напрямок: ми продовжуємо рекомендувати належне інформування пацієнтів, яким було запропоновано мультимодальний підхід про пов'язані з даним підходом труднощі та скерування таких пацієнтів у спеціалізовані центри з метою включення їх у проспективні (рандомізовані) клінічні дослідження та/або реєстрації в базі даних спеціалізованого закладу.

Вибір тактики лікування

Дане питання, так само як і узагальнені дані щодо лікування пацієнтів із ЗМП, висвітлено в алгоритмі який наведено в схемі 2. Не дивлячись на розробку більш деталізованої класифікації стадій TNM^{200,305,306}, вдосконалення методів визначення стадії та поглиблення знань щодо природи пухлини, вирішення з пацієнтом питань щодо найбільш оптимальної та ефективної стратегії лікування за якої можна досягти найкращого прогнозу захворювання зі збереженою якістю життя залишається непростим завданням. На відміну від більшості інших злоякісних пухлин, розбіжність між клінічною та патоморфологічною стадіями ЗМП досить часто призводить до недоцільного скерування пацієнтів до мультимодального лікування, що включає проведення радикального хірургічного втручання. В тих випадках, коли планується проведення радикального хірургічного лікування (зазвичай П/Д), необхідно провести оцінку клінічного та функціонального статусу пацієнта відповідно до наведених вище положень, що принаймні включатиме спірометрію, об'єм дифузії та оцінку стану серцево-судинної системи. КТ, ПЕТ-КТ та/або МРТ використовуються для виключення наявності віддалених метастазів та для оцінки резектабельності пухлини. Відповідно, при прийнятті рішення щодо доцільності оперативного лікування необхідно враховувати низку різних аспектів. В різних дослідженнях²¹¹ було продемонстровано, що за розмірами пухлини на доопераційних знімках КТ можна дати попередню оцінку щодо pT/pN стадії та загального прогнозу. Загальний прогноз можна також оцінити за такими факторами як наявність метастатичного ураження медіастинальних лімфатичних вузлів або гістологічний підтип пухлини, що встановлений при доопераційному обстеженні (див. підрозділ щодо визначення стадії). Не дивлячись на поглиблення знань щодо молекулярних маркерів та їх діагностичного та прогностичного значень, наразі дана інформація не може бути використана при виборі стратегії лікування. Було розроблено декілька прогностичних шкал для прийняття рішення щодо тактики ведення пацієнта, адже не дивно, що у даному питанні недостатньо керуватися лише певними окремими факторами. Для кращої ідентифікації пацієнтів, яким доцільно призначати (хіміо)терапію було розроблено шкали EORTC та CALGB^{222,223}. Для стратифікації пацієнтів оцінювалась ефективність прогностично значущих "CORE" показників (стадія, стать, вік, гістологічний тип та вид операції)²²¹. За допомогою комплексної прогностичної шкали, що включає об'єм пухлини, гістологічний тип, рівень СРБ на момент постановки діагнозу, статус лімфатичних вузлів та відповідь на (хіміо)терапію можливо визначити пацієнтів, прогноз яких буде несприятливим не дивлячись на мультимодальну терапію²²⁴.

Підсумовуючи, для прийняття рішень щодо стратегії лікування пацієнтів із ЗМП було запропоновано декілька прогностичних шкал. Однак, на сьогодні, не було обґрунтовано доцільність широкого практичного використання з даною метою ані окремого показника, ані певної шкали.

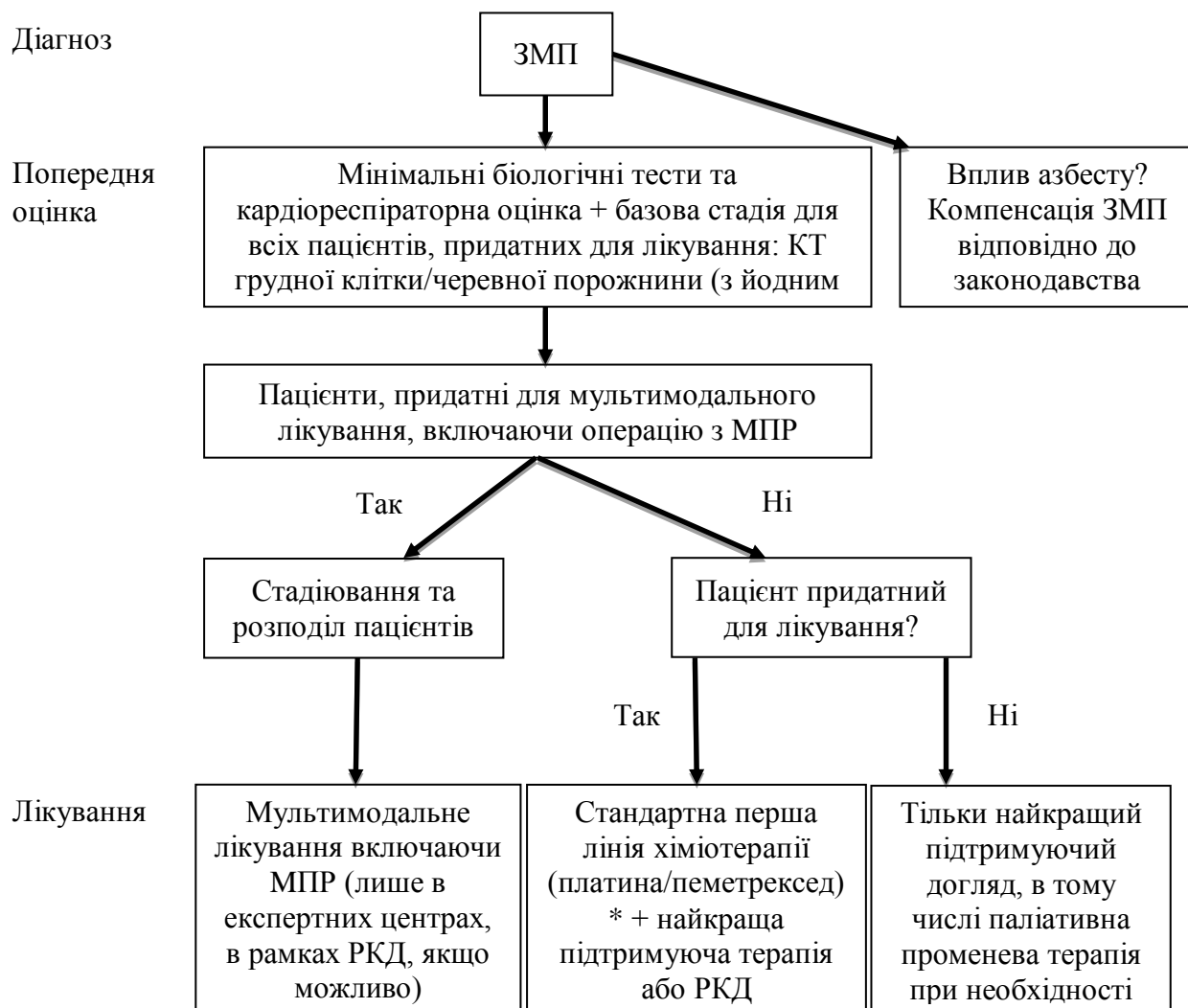


Схема 2. Спрощений алгоритм ведення пацієнтів із злоякісною мезотеліомою плеври (ЗМП).

Скорочення: РКД - рандомізоване контрольоване дослідження; МПР - макроскопічно повна резекція. *: ±бевацизумаб, якщо доступний та немає протипоказань.

Пріоритетний дослідницький напрямок: ефективність вже розроблених та наступних шкал для вибору тактики лікування, рішення щодо якої завжди приймаються на мультидисциплінарних засіданнях, повинна бути оцінена в проспективних мультицентрових дослідженнях.

Паліативне лікування

В даних рекомендаціях не наводилась детальна інформація щодо усунення злоякісного плеврального випоту (ЗПВ), оскільки дане питання повністю викладено в нових клінічних рекомендаціях ERS/EACTS щодо лікування ЗПВ³⁰⁷.

Якісне паліативне лікування пацієнтів із ЗМП має надзвичайно важливе значення, оскільки за період лікування більшість з них певною мірою потребуватиме симптоматичного контролю. Наразі немає доступних результатів великих рандомізованих контрольованих досліджень щодо контролю симптомів лише у пацієнтів із ЗМП. У невеликому проспективному рандомізованому (1:1) дослідженні II фази ефективність проведення (хіміо)терапії в ранній або відтермінований період від моменту появи симптомів прогресії після належної підтримуючої терапії (НПТ) оцінювалась лише в 43 пацієнтів зі стабілізацією симптомів після усунення плеврального випоту³⁰⁸. На відміну від групи відтермінованого періоду, при ранньому застосуванні (хіміо)терапії спостерігалось подовження середнього терміну до появи симптомів прогресії (25 проти 11 тижнів, $p=0.1$) та тенденція до покращення прогнозу (рівень середньої ЗВ становив 14 місяців проти 10 місяців, $p=0.1$).

Існує дві особливі проблеми, що зустрічаються лише серед пацієнтів із мезотеліомою: 1) підвищена пітливість: відсутні рандомізовані контрольовані дослідження на дану тему, але у частини пацієнтів із мезотеліомою це залишається суттєвою проблемою. Не дивлячись на те, що відсутні якісні дані, пероральне застосування преднізолону може бути досить ефективним при усуненні даного симптому; 2) нестерпний унілатеральний грудний біль: в серії випадків 53 пацієнтів із ЗМП та асоційованим персистуючим болем не дивлячись на пероральне знеболення було виконано цервікальну хордектомію³⁰⁹. Після процедури у більшості пацієнтів біль з'явився повторно; однак, необхідні подальші, більш методологічно якісні дослідження.

Дані на тему численних маніпуляцій паліативного характеру не розглядалися в даних клінічних рекомендаціях. У зв'язку з чим, при вирішенні питань щодо усунення болю у пацієнтів, експерти робочої групи заохочують дотримуватися існуючих міжнародних рекомендації щодо паліативної допомоги.

Експерти робочої групи наголошують, що відомим є той факт, що пацієнти з мезотеліомою зазнають важкого психологічного навантаження, й хоча бракує

кількісних даних, це підтверджено в низці систематичних оглядів та публікацій в яких оцінювалась ступінь якості даних³¹⁰.

Подальше спостереження після основного лікування

Відсутні доказові рекомендації щодо подальшого спостереження за пацієнтами з мезотеліомою, яким було проведено відповідне лікування, головним чином (хіміо)терапія. Не дивлячись на те, що було доведено ефективність (хіміо)терапії, відсутні обґрунтовані дані на основі яких можливо б було дати відповідь на питання щодо оптимальної тривалості (хіміо)терапії та розробки плану подальшого спостереження за пацієнтом після завершення лікування. З даних причин, поява таких симптомів як задишка та/або біль в грудях свідчить про необхідність проведення КТ з метою виявлення прогресування захворювання^{308,311,312}. До інших симптомів належить кашель (часто у зв'язку з плевральним випотом), анорексія, втрата ваги, слабкість, пітливість, дисфагія та психологічний стрес. Відсутні дані щодо ролі ПЕТ або МРТ при подальшому спостереженні за пацієнтами із ЗМП. З впровадженням найближчим часом препаратів таргетної та імунної терапії, тактику подальшого спостереження за пацієнтами з мезотеліомою швидше за все буде адаптовано³¹³. На сьогодні відсутні достатньо доказові дані щодо доцільності рутинного використання біомаркерів, таких як сироватковий мезотелін та інші, як при попередній оцінці відповіді на лікування, так і при оцінці прогнозу пацієнта.

Пріоритетний дослідницький напрямок: роль періодичних візуальних методів обстежень (КТ грудної/черевної порожнин, МРТ або ПЕТ) при спостереженні за пацієнтами, в яких було завершено основне лікування ЗМП, повинна бути встановлена в клінічних дослідженнях.

Зауваження: контроль прогресування захворювання повинен здійснюватися на основі ознак та симптомів, що виникають під час клінічного спостереження. Однак, експерти робочої групи допускають можливість доповнення клінічного спостереження проведенням КТ грудної/черевної порожнин кожні 3-6 місяці після завершення основного лікування ЗМП на момент очікування подальших результатів клінічних досліджень.

Перспективні напрямки при ЗМП

Через десять років, впродовж яких системна терапія мезотеліоми залишалась на пологій частині кривої клінічної ефективності³¹⁴, успішні результати клінічних

досліджень III фази, що ефективність лікування може бути вдосконалена за рахунок впровадження новітніх лікарських засобів, наприклад, при додаванні бевацизумабу²⁷¹ [271], але не нінтеданібу (NCT01907100) при додаванні якого, в III фазі дослідження було отримано негативні результати, не дивлячись на успішні результати II фази рандомізованого дослідження²⁹². В наступні декілька років роль агресивного місцевого контролю за допомогою розширеної плевректомії/декортикації буде більш зрозумілою, але, відповідно до успішних результатів вже опублікованих досліджень, надалі може постати питання про радикальність хірургічного підходу.

Не дивлячись на останні успіхи та очікувані результати досліджень щодо хірургічного лікування ЗМП, таких як MARS2 (NCT02040272), головною проблемою залишається тактика лікування рецидиву захворювання, в умовах якого наразі відсутні рекомендовані стандарти лікування.

Відповідно, результати міждисциплінарних та клінічних досліджень можуть суттєво вплинути на прогноз захворювання після його прогресування. Не дивлячись на невдалі результати застосування при мезотеліомі лікарських засобів імунної терапії, що пригнічують CTLA-4²⁸⁹, перспективні дані щодо ефективності анти-PD-1 інгібітора в якості монотерапії та при комбінації таргетних лікарських засобів, що впливають на PD-1 (або PD-L1)/CTLA-4 [297], свідчать про можливу ефективність даної терапії в умовах рецидиву та потенційно в якості першої лінії терапії, як це було продемонстровано при інших видах раку, таких як меланома^{2,3}. Однак, в дослідженні MAPS-2, при комбінації ніволумабу/іпілііумабу частота побічних реакцій 3-4 ступеня важкості була суттєвою вищою, ніж при застосуванні лише ніволумабу (26.2% проти 12.7%), та навіть було зареєстровано три випадки смерті через токсичність терапії³¹⁵. При оцінці клінічного значення нових лікарських засобів при ЗМП варто враховувати труднощі пов'язані з їх токсичністю та звертати увагу на некоректність кінцевих точок досліджень, таких як РБВ замість рівня ЗВ³¹⁶.

Таким чином, головною загальною проблемою буде те, яким чином можливо передбачити ефективність препаратів імунної терапії як в якості монотерапії, так і при їх комбінації. Дане питання є особливо важливим з точки зору економічної ефективності лікування, як задля доступності терапії, так і для надання її тим, у кого вона буде ефективною. При роботі над цими питаннями варто буде оцінити ефективність не тільки існуючих біомаркерів, таких як PD-L1, а й інших показників, що можуть мати предиктивне значення, таких як рівень

лімфоплазмозитарної інфільтрації³¹⁷, рівень експресії цитокінів³¹⁸ та мутаційне навантаження пухлини^{319,320}, що в ідеальній перспективі повинно буде здійснюватися в клінічних дослідженнях III фази. Застосування абскопального ефекту також може підвищити ефективність імунної терапії та потребує подальших досліджень³²¹.

Наразі дослідження щодо комбінації (хіміо)терапії з новітніми препаратами знаходяться на стадії розробки³⁰¹ (приклад: кіназа фокальної адгезії³²², бевацизумаб³²³). Завдяки стрімкому розвитку фундаментальних та міждисциплінарних наук та появи гіпотез щодо лікування ЗМП, що висуваються відповідно до розуміння особливостей природи мезотеліоми, яке включає перебудову метаболічних шляхів під впливом генів, в майбутньому, можливе впровадження комбінацій імунної терапії нового покоління, приклад: індоламін 2,3-деоксигеназа³²⁴/інгібітори імуноглобуліну Т-клітин муцину-3³²⁵/вакцини та інші.

Стратифікація системної терапії відповідно до генетичних порушень докорінно змінила стратегії лікування інших захворювань, таких як рак легень та рак молочної залози. Лікування мезотеліоми залишається поза даним напрямком, частково через відсутність онкогенних мутацій на які можливо вплинути таргетними препаратами². Однак, згідно з останніми даними, даний підхід все ж таки може бути ефективним. Нещодавно було продемонстровано можливість впливу на ауксотрофію по аргініну^{294,326,327}, що виникає внаслідок втрати аргініноскуциніл синтетазі, ферменту, що конвертує цитрулін до аргініну, що буде досліджуватись в якості першої лінії терапії в III фазі дослідження, в яке наразі триває набір пацієнтів. Інші найбільш вразливі метаболічні фактори можуть бути виявлені при перегляді нещодавно оприлюднених масштабних даних генетичних досліджень, що може покласти початок розробки нових синтетичних засобів.

При мезотеліомі розповсюдженою є втрата генів супресорів пухлини, що може мати практичне значення до впровадження таргетної терапії. Наприклад, для перевірки гіпотези щодо посиленої експресії EZH2 при втраті супресора пухлини VAP1³²⁸ та щодо пошкодження процесу репарації гомологічної ДНК³²⁹ було розроблено низку досліджень II фази. На основі інших доклінічних даних висувається питання про зміну чутливості до цитотоксичних лікарських засобів під впливом VAP1, що, в майбутньому може мати значення при стратифікації пацієнтів для вдосконалення існуючих стандартів лікування³³⁰. Значний

дослідницький потенціал мають останні дані щодо високої ефективності комбінації CDKN2A та NF2.

Мікро-РНК (MiРНК) широко регулюють транскриптом мезотеліоми та можуть сприяти резистентності до лікування і бути причиною агресивного фенотипу. Нещодавно було встановлено, що MiРНК16 потенційно може виступати в якості супресора пухлини на який можна вплинути за допомогою так званих targoMiРНК. VAN ZANDWIJK et al.³³¹ продемонстрували, що можливо введення targoMiРНК в клінічних умовах, що сприяє появі клінічної відповіді при рецидиві мезотеліоми, в зв'язку з чим, було висунуто припущення про можливий терапевтичний потенціал даного підходу в майбутньому.

Через очевидно особливий та резистентний до лікування молекулярний профіль мезотеліоми, існує потреба у проведенні достатньо змістовних доклінічних дослідженнях, за результатами яких можливо буде краще зрозуміти природу мезотеліоми. Потенційні галузі дослідження включають взаємодію мікросередовища та пухлини, керований генами метаболізм^{329,332} та з'ясування механізмів загибелі клітин. Доклінічні дослідження повинні використовувати точні моделі, такі як органоїди, ксенотрансплантати, отримані від пацієнта, первинні клітини та свіжі тканини, а також гуманізовані моделі мишей для вивчення імунної відповіді. Зрештою, у рандомізованих клінічних дослідженнях проспективних методів лікування повинні використовуватися сильні первинні кінцеві точки, такі як ЗВ у порівнянні з результатами поточної стандартної терапії. На клінічному рівні пацієнтів слід стратифікувати на основі надійних даних генетичного та клітинно-біологічного доклінічного аналізу клітин мезотеліоми.

З врахуванням викладених проблемних питань, разом із поглибленням знань щодо генетики та природи мезотеліоми, стане можливим примножити наші шанси досягти дійсного покращення результатів лікування пацієнтів.

Таблиця 1. Узагальнення запитань та рекомендацій

Епідеміологія	
Скринінг ЗМП	Пріоритетний дослідницький напрямок: взаємозв'язок між плевральними бляшками та ЗМП має бути підтверджено в масштабних міжнародних епідеміологічних дослідженнях. Ефективність скринінгу популяції, що зазнала впливу азбесту, за допомогою КТ необхідно встановити в клінічних дослідженнях, дизайн яких буде належної якості.
Біомаркери при ЗМП	Пріоритетний дослідницький напрямок: наразі відсутні обґрунтування для рутинного використання раніше запропонованих біомаркерів при ЗМП для діагностики, оцінки прогнозу або контролю захворювання. Таким чином, вкрай необхідними є подальші дослідження щодо ролі біомаркерів в перерахованих клінічних умовах.
Визначення стадії	
Клінічна стадія	Пріоритетний дослідницький напрямок: заохочується проспективний збір даних щодо вимірювання товщини або об'єму пухлини.

Обстеження для визначення стадії перед початком лікування	Пріоритетний дослідницький напрямок: заохочується проспективне використання програмних забезпечень з об'ємними методами оцінки.
Які інші прогностичні фактори мають важливе значення?	Пріоритетний дослідницький напрямок: заохочується рутинне використання шкали Брімса в комбінації з іншими шкалами в межах клінічних досліджень з метою їх проспективної валідації.
Хірургічне лікування	
Чи повинна виконуватись часткова плевректомія замість тального плевродезу в якості паліативного лікування у пацієнтів із симптоматичною ЗМП?	<p>Рекомендація: ми рекомендуємо введення тальку за допомогою торакоскопії з метою контролю повторних випотів при ЗМП в якості методу першого вибору для досягнення плевродезу у пацієнтів зі збільшеними в розмірах легенями (сильна рекомендація, низький рівень доказовості).</p> <p>Ми допускаємо можливість виконання паліативної VATX-ЧП з метою контролю плеврального випоту при наявності симптомів у пацієнтів які можуть перенести оперативне втручання та які не отримують переваг (або при невдалих спробах) від хімічного плевродезу або постійного катетеру (слабка рекомендація, низький рівень доказовості).</p>

Чи повинні у пацієнтів із ЗМП виконуватись радикальні хірургічні втручання (включно з екстраплевральною пневмектомією або пневмектомія/декортикація)?

Пріоритетний дослідницький напрямок: пацієнти які підлягають радикальному хірургічному лікуванню повинні бути однаково включені в проспективні рандомізовані контрольовані клінічні дослідження або в національні/міжнародні реєстри.

Зауваження: хірургічне лікування можливе лише у ретельно відібраній когорті пацієнтів. В більшості випадків виконується розширена П/Д, а не ЕПП, через меншу кількість післяопераційних ускладнень з боку дихальної системи та збереження якості життя при П/Д, яка виконується у кваліфікованих центрах, як складова мультимодального лікування. Поза межами клінічних досліджень, пацієнти із саркоматоїдним або переважно саркоматоїдним гістологічними підтипами, зі стадією захворювання N2 (згідно в класифікацією TNM 8-го перегляду) та/або IV стадією не повинні розглядатися як кандидати до хірургічного лікування. Однак, варто використовувати прогностичні шкали які включають різні прогностичні фактори, оскільки відсутній єдиний прогностичний показник який впливатиме на вибір тактики лікування (див. розділи щодо визначення стадії та тактики лікування).

Променева терапія

<p>Чи повинна променева терапія використовуватися з метою полегшення больового синдрому у пацієнтів із ЗМП?</p>	<p>Рекомендація: ми допускаємо, що питання про проведення паліативної променевої терапії з метою зменшення больового синдрому може розглядатися при наявності больових ділянок захворювання спричинених місцевою інфільтрацією нормальних структур (рекомендація середнього ступеня, низький рівень доказовості).</p>
<p>Чи повинна застосовуватися променева терапія з метою попередження розповсюдження метастазів через шляхи виконаних процедур (парієтальна дисемінація через ділянку дронування) у пацієнтів із ЗМП?</p>	<p>Рекомендація: ми не рекомендуємо профілактичне опромінення ділянки дронування в рутинній клінічній практиці (сильна рекомендація, помірний рівень доказовості).</p>
<p>Чи повинна застосовуватися ад'ювантна променева терапія у пацієнтів із ЗМП?</p>	<p>Пріоритетний дослідницький напрямок: променева терапія після плевректомії±декортикації або після ЕПП повинна проводитись лише в межах клінічних досліджень та/або пацієнт повинен бути включений у національні/міжнародні реєстри.</p>
<p>Системна терапія</p>	

<p>Чи повинна застосовуватися (хіміо)терапія препаратами платини в комбінації з пеметрекседом у пацієнтів із ЗМП?</p>	<p>Ми рекомендуємо застосування комбінації препарату платини та пеметрекседу (з фолієвою кислотою та вітаміном В12 в якості підтримуючої терапії) в якості першої лінії (хіміо)терапії у пацієнтів які можуть перенести (хіміо) терапію (задовільний загальний стан, статус ECOG 0-2, відсутні протипокази) (сильна рекомендація, низький рівень доказовості).</p> <p>Пріоритетний дослідницький напрямок: пацієнти в яких тривалий час відсутні симптоми та зберігається об'єктивна відповідь можуть отримати повторне лікування за тим же режимом у випадку рецидиву захворювання. В усіх інших випадках, заохочується включення пацієнтів у клінічні дослідження.</p>
<p>Чи варто додавати бевацизумаб або інші препарати таргетної терапії до першої лінії стандартної (хіміо)терапії у пацієнтів із ЗМП?</p>	<p>Рекомендація: ми допускаємо, що бевацизумаб, якщо доступний, може бути застосовано в комбінації із цисплатином/пеметрекседом в якості першої лінії терапії у пацієнтів які здатні перенести бевацизумаб- та циспалтин-вмісну терапію, але не повинен застосовуватися з метою виконання макроскопічно повної резекції (рекомендація низького ступеня, помірний рівень доказовості).</p>

<p>Чи повинна застосовуватися імунна терапія в якості резервної терапії у пацієнтів із ЗМП при неефективності першої лінії стандартної (хіміо)терапії?</p>	<p>Пріоритетний дослідницький напрямок: останні результати досліджень щодо ефективності імунної терапії є багатообіцяючими, але необхідна більша кількість даних на цю тему та остаточні рекомендації щодо застосування даної групи препаратів в рутинній клінічній практиці зможуть бути винесені за результатами досліджень III фази які наразі тривають. Включення пацієнтів у дані дослідження наполегливо рекомендується.</p>
<p>Мультимодальний підхід лікування</p>	
<p>Чи повинен застосовуватися мультимодальний підхід лікування (який включає більш ніж один метод лікування раку: хірургічний метод, (хіміо)терапія, променева терапія) замість лише (хіміо)терапії у пацієнтів із ЗМП?</p>	<p>Пріоритетний дослідницький напрямок: ми продовжуємо рекомендувати належне інформування пацієнтів яким було запропоновано мультимодальний підхід про пов'язані з даним підходом труднощі та скерування таких пацієнтів у спеціалізовані центри з метою включення їх в проспективні (рандомізовані) клінічні дослідження та/або реєстрації в базі даних спеціалізованого закладу.</p>
<p>Вибір тактики лікування ЗМП</p>	<p>Пріоритетний дослідницький напрямок: ефективність вже розроблених та наступних шкал для вибору тактики лікування, рішення щодо якої завжди приймаються на мультидисциплінарних засіданнях, повинна бути оцінена в</p>

	<p>проспективних мультицентрових дослідженнях.</p>
<p>Подальше спостереження за пацієнтами після основного лікування ЗМП</p>	
<p>Яким повинно бути подальше спостереження після завершення основного лікування?</p>	<p>Пріоритетний дослідницький напрямок: роль періодичних візуальних методів обстежень (КТ грудної/черевної порожнини, МРТ або ПЕТ) при спостереженні за пацієнтами в яких було завершено основне лікування ЗМП повинна бути встановлена в клінічних дослідженнях.</p> <p>Зауваження: контроль прогресування захворювання повинен здійснюватися на основі ознак та симптомів які виникають під час клінічного спостереження. Однак, на момент очікування подальших результатів клінічних досліджень, експерти робочої групи допускають можливість доповнення клінічного спостереження проведенням КТ грудної/черевної порожнини кожні 3-6 місяці після завершення основного лікування ЗМП.</p>

Список літератури

1. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet* 2016; 48: 407–416.
2. Yap TA, Aerts JG, Popat S, et al. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 475–488.
3. Scherpereel A, Wallyn F, Albelda S, et al. Novel medical therapies for malignant pleural mesothelioma: a review. *Lancet Oncol* 2018; 19: e161–e172.
4. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2018; 73: Suppl. 1, i1–i30.
5. 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; 36: 1343–1373.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Malignant Pleural Mesothelioma Guidelines Version 2.2018. NCCN, 2018. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm_blocks.pdf
7. 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–v39.
8. 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.
9. Sackett DL. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. New York, Edinburgh, Churchill Livingstone, 2000.
10. Bianchi C, Bianchi T. Global mesothelioma epidemic: trend and features. *Indian J Occup Environ Med* 2014; 18: 82–88.
11. Delgermaa V, Takahashi K, Park E-K, 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.
12. Odgerel C-O, Takahashi K, Sorahan T, et al. Estimation of the global burden of mesothelioma deaths from incomplete national mortality data. *Occup Environ Med* 2017; 74: 851–858.
13. Røe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 115–131.

14. Kameda T, Takahashi K, Kim R, et al. Asbestos: use, bans and disease burden in Europe. *Bull World Health Organ* 2014; 92: 790–797.
15. Soberg MJ, van Zandwijk N. Incidence of malignant mesothelioma in New Zealand and Australia: a global snapshot. *N Z Med J* 2015; 128: 68–71.
16. Le GV, Takahashi K, Park EK, et al. Asbestos use and asbestos-related diseases in Asia: past, present and future. *Respirology* 2011; 16: 767–775.
17. Fazzo L, De Santis M, Minelli G, et al. Pleural mesothelioma mortality and asbestos exposure mapping in Italy. *Am J Ind Med* 2012; 55: 11–24.
18. Marinaccio A, Binazzi A, Marzio DD, et al. Pleural malignant mesothelioma epidemic: incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *Int J Cancer* 2012; 130: 2146–2154.
19. Korda RJ, Clements MS, Armstrong BK, et al. Mesothelioma trends in the ACT and comparisons with the rest of Australia. *Public Health Res Pract* 2016; 26: 2641646.
20. Soeberg MJ, Creighton N, Currow DC, et al. Patterns in the incidence, mortality and survival of malignant pleural and peritoneal mesothelioma, New South Wales, 1972–2009. *Aust N Z J Public Health* 2016; 40: 255–262.
21. Soeberg MJ, Leigh J, Driscoll T, et al. Incidence and survival trends for malignant pleural and peritoneal mesothelioma, Australia, 1982–2009. *Occup Environ Med* 2016; 73: 187–194.
22. Krupoves A, Camus M, De Guire L. Incidence of malignant mesothelioma of the pleura in Québec and Canada from 1984 to 2007, and projections from 2008 to 2032. *Am J Ind Med* 2015; 58: 473–482.
23. Van den Borre L, Deboosere P. Asbestos in Belgium: an underestimated health risk. The evolution of mesothelioma mortality rates (1969–2009). *Int J Occup Environ Health* 2014; 20: 134–140.
24. Tomasson K, Gudmundsson G, Briem H, et al. Malignant mesothelioma incidence by nationwide cancer registry: a population-based study. *J Occup Med Toxicol* 2016; 11:37.
25. Schonfeld SJ, McCormack V, Rutherford MJ, et al. Regional variations in German mesothelioma mortality rates: 2000–2010. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 615–624.
26. Lehnert M, Kraywinkel K, Heinze E, et al. Incidence of malignant mesothelioma in Germany 2009–2013. *Cancer Causes Control* 2017; 28: 97–105.
27. Zadnik V, Primic Zakelj M, Jarm K, et al. Time trends and spatial patterns in the mesothelioma incidence in Slovenia, 1961–2014. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26: S191–S196.

28. Glynn ME, Keeton KA, Gaffney SH, et al. Ambient asbestos fiber concentrations and long-term trends in pleural mesothelioma incidence between urban and rural areas in the United States (1973-2012). *Risk Anal* 2018; 38: 454–471.
29. Henley SJ, Larson TC, Wu M, et al. Mesothelioma incidence in 50 states and the District of Columbia, United States, 2003-2008. *Int J Occup Environ Health* 2013; 19: 1–10.
30. Mokdad AH, Dwyer-Lindgren L, Fitzmaurice C, et al. Trends and patterns of disparities in cancer mortality among US counties, 1980-2014. *JAMA* 2017; 317: 388–406.
31. Helland A, Solberg S, Brustugun OT. Incidence and survival of malignant pleural mesothelioma in Norway: a population-based study of 1686 cases. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1858–1861.
32. Kielkowski D, Nelson G, Bello B, et al. Trends in mesothelioma mortality rates in South Africa: 1995-2007. *Occup Environ Med* 2011; 68: 547–549.
33. Jennings CJ, Walsh PM, Deady S, et al. Malignant pleural mesothelioma incidence and survival in the Republic of Ireland 1994-2009. *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 35–41.
34. Le Stang N, Belot A, Gilg Soit Ilg A, et al. Evolution of pleural cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005. *Int J Cancer* 2010; 126: 232–238.
35. Skammeritz E, Omland Ø, Hansen J, et al. Regional differences in incidence of malignant mesothelioma in Denmark. *Dan Med J* 2013; 60: A4592.
36. Järholm B, Burdorf A. Emerging evidence that the ban on asbestos use is reducing the occurrence of pleural mesothelioma in Sweden. *Scand J Public Health* 2015; 43: 875–881.
37. Zhao J, Zuo T, Zheng R, et al. Epidemiology and trend analysis on malignant mesothelioma in China. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 361–368.
38. Algranti E, Saito CA, Carneiro APS, et al. The next mesothelioma wave: mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: 687–692.
39. Jung SH, Kim HR, Koh SB, et al. A decade of malignant mesothelioma surveillance in Korea. *Am J Ind Med* 2012; 55: 869–875.
40. Kwak KM, Paek D, Hwang SS, et al. Estimated future incidence of malignant mesothelioma in South Korea: projection from 2014 to 2033. *PLoS One* 2017; 12: e0183404.
41. Lee HY, Hyun SH, Lee KS, et al. Volume-based parameter of 18F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2787–2794.

42. Tse LA, Yu IT, Goggins W, et al. Are current or future mesothelioma epidemics in Hong Kong the tragic legacy of uncontrolled use of asbestos in the past? *Environ Health Perspect* 2010; 118: 382–386.
43. López-Abente G, García-Gómez M, Menéndez-Navarro A, et al. Pleural cancer mortality in Spain: time-trends and updating of predictions up to 2020. *BMC Cancer* 2013; 13: 528.
44. Lin RT, Takahashi K, Karjalainen A, et al. Ecological association between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis. *Lancet* 2007; 369: 844–849.
45. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666–672.
46. Trama A, Marcos-Gragera R, Sánchez Pérez MJ, et al. Data quality in rare cancers registration: the report of the RARECARE data quality study. *Tumori* 2017; 103: 22–32.
47. Berman DW, Crump KS. A meta-analysis of asbestos-related cancer risk that addresses fiber size and mineral type. *Crit Rev Toxicol* 2008; 38: Suppl. 1, 49–73.
48. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992; 34: 718–721.
49. Aguilar-Madrid G, Robles-Perez E, Juárez-Pérez CA, et al. Case-control study of pleural mesothelioma in workers with social security in Mexico. *Am J Ind Med* 2010; 53: 241–251.
50. Rushton L, Bagga S, Bevan R, et al. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010; 102: 1428–1437.
51. Lacourt A, Gramond C, Rolland P, et al. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2014; 69: 532–539.
52. Ferrante D, Mirabelli D, Tunesi S, et al. Pleural mesothelioma and occupational and non-occupational asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment. *Occup Environ Med* 2016; 73: 147–153.
53. Liu B, van Gerwen M, Bonassi S, et al. Epidemiology of environmental exposure and malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 1031–1045.
54. Marsh GM, Benson SM. Response to: ‘Pleural mesothelioma and occupational and non-occupational asbestos exposure: a case-control study with quantitative risk assessment’ by Ferrante et al. *Occup Environ Med* 2017; 74: 156–157.
55. Baumann F, Maurizot P, Mangeas M, et al. Pleural mesothelioma in New Caledonia: associations with environmental risk factors. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 695–700.

56. Berk S, Yalcin H, Dogan OT, et al. The assessment of the malignant mesothelioma cases and environmental asbestos exposure in Sivas province, Turkey. *Environ Geochem Health* 2014; 36: 55–64.
57. Bourgault MH, Gagné M, Valcke M. Lung cancer and mesothelioma risk assessment for a population environmentally exposed to asbestos. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 340–346.
58. Corfiati M, Scarselli A, Binazzi A, et al. Epidemiological patterns of asbestos exposure and spatial clusters of incident cases of malignant mesothelioma from the Italian national registry. *BMC Cancer* 2015; 15: 286.
59. D’Agostin F, de Michieli P, Negro C. Pleural mesothelioma in household members of asbestos-exposed workers in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Int J Occup Med Environ Health* 2017; 30: 419–431.
60. Driee HAL, Siesling S, Swuste PH, et al. Assessment of cancer risks due to environmental exposure to asbestos. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010; 20: 478–485.
61. Fazzo L, Menegozzo S, Soggiu ME, et al. Mesothelioma incidence in the neighbourhood of an asbestos-cement plant located in a national priority contaminated site. *Ann Ist Super Sanita* 2014; 50: 322–327.
62. Gogali A, Manda-Stachouli C, Ntzani EE, et al. Malignant mesothelioma in Metsovo, Greece, from domestic use of asbestos: 30 years later. *Eur Respir J* 2012; 39: 217–219.
63. Goldberg S, Rey G, Luce D, et al. Possible effect of environmental exposure to asbestos on geographical variation in mesothelioma rates. *Occup Environ Med* 2010; 67: 417–421.
64. Goswami E, Craven V, Dahlstrom DL, et al. Domestic asbestos exposure: a review of epidemiologic and exposure data. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 5629–5670.
65. Langhoff MD, Kragh-Thomsen MB, Stanislaus S, et al. Almost half of women with malignant mesothelioma were exposed to asbestos at home through their husbands or sons. *Dan Med J* 2014; 61: A4902.
66. López-Abente G, Fernández-Navarro P, Boldo E, et al. Industrial pollution and pleural cancer mortality in Spain. *Sci Total Environ* 2012; 424: 57–62.
67. Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M, et al. Malignant mesothelioma due to non-occupational asbestos exposure from the Italian national surveillance system (ReNaM): epidemiology and public health issues. *Occup Environ Med* 2015; 72: 648–655.
68. Mensi C, Riboldi L, De Matteis S, et al. Impact of an asbestos cement factory on mesothelioma incidence: global assessment of effects of occupational, familial, and environmental exposure. *Environ Int* 2015; 74: 191–199.

69. Mirabelli D, Cavone D, Merler E, et al. Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in the Italian National Registry of Mesotheliomas. *Occup Environ Med* 2010; 67: 792–794.
70. Olsen NJ, Franklin PJ, Reid A, et al. Increasing incidence of malignant mesothelioma after exposure to asbestos during home maintenance and renovation. *Med J Aust* 2011; 195: 271–274.
71. Reid A, Franklin P, Olsen N, et al. All-cause mortality and cancer incidence among adults exposed to blue asbestos during childhood. *Am J Ind Med* 2013; 56: 133–145.
72. Salerno C, Berchialla P, Palin LA, et al. Cancer morbidity of residents living near an oil refinery plant in North-West Italy. *Int J Environ Health Res* 2013; 23: 342–351.
73. Tarrés J, Albertí C, Martínez-Artés X, et al. Pleural mesothelioma in relation to meteorological conditions and residential distance from an industrial source of asbestos. *Occup Environ Med* 2013; 70: 588–590.
74. Wei B, Jia X, Ye B, et al. Impacts of land use on spatial distribution of mortality rates of cancers caused by naturally occurring asbestos. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012; 22: 516–521.
75. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S, et al. Endemic malignant mesothelioma: exposure to erionite is more important than genetic factors. *Arch Environ Occup Health* 2010; 65: 86–93.
76. Ortega-Guerrero MA, Carrasco-Núñez G. Environmental occurrence, origin, physical and geochemical properties, and carcinogenic potential of erionite near San Miguel de Allende, Mexico. *Environ Geochem Health* 2014; 36: 517–529.
77. Dunning KK, Adjei S, Levin L, et al. Mesothelioma associated with commercial use of vermiculite containing Libby amphibole. *J Occup Environ Med* 2012; 54: 1359–1363.
78. Larson TC, Antao VC, Bove FJ. Vermiculite worker mortality: estimated effects of occupational exposure to Libby amphibole. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 555–560.
79. Moolgavkar SH, Turim J, Alexander DD, et al. Potency factors for risk assessment at Libby, Montana. *Risk Anal* 2010; 30: 1240–1248.
80. Bruno C, Tumino R, Fazzo L, et al. Incidence of pleural mesothelioma in a community exposed to fibres with fluoro-edenitic composition in Biancavilla (Sicily, Italy). *Ann Ist Super Sanita* 2014; 50: 111–118.
81. Conti S, Minelli G, Manno V, et al. Health impact of the exposure to fibres with fluoro-edenitic composition on the residents in Biancavilla (Sicily, Italy): mortality and hospitalization from current data. *Ann Ist Super Sanita* 2014; 50: 127–132.
82. Abakay A, Tanrikulu AC, Ayhan M, et al. High-risk mesothelioma relation to meteorological and geological condition and distance from naturally occurring asbestos. *Environ Health Prev Med* 2016; 21: 82–90.

83. Bayram M, Dongel I, Bakan ND, et al. High risk of malignant mesothelioma and pleural plaques in subjects born close to ophiolites. *Chest* 2013; 143: 164–171.
84. 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.
85. Allen EM, Alexander BH, MacLehose RF, et al. Mortality experience among Minnesota taconite mining industry workers. *Occup Environ Med* 2014; 71: 744–749.
86. Lambert CS, Alexander BH, Ramachandran G, et al. A case-control study of mesothelioma in Minnesota iron ore (taconite) miners. *Occup Environ Med* 2016; 73: 103–109.
87. Finkelstein MM. Malignant mesothelioma incidence among talc miners and millers in New York State. *Am J Ind Med* 2012; 55: 863–868.
88. Walker AM, Maxim LD, Utell MJ. Are airborne refractory ceramic fibers similar to asbestos in their carcinogenicity? *Inhal Toxicol* 2012; 24: 416–424.
89. LeMasters G, Lockey JE, Hilbert TJ, et al. A 30-year mortality and respiratory morbidity study of refractory ceramic fiber workers. *Inhal Toxicol* 2017; 29: 462–470.
90. Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1427–1428.
91. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl* 1987; 7: 1–440.
92. International Agency for Cancer Research (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Silica and Some Silicates, Volume 42. Reviews of Human Carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 1987.
93. International Agency for Cancer Research (IARC). IARC Monographs – Arsenic, Metals, Fibres and Dusts, Volume 100 C. Reviews of Human Carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2012.
94. International Agency for Cancer Research (IARC). IARC Monographs – Fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and single-walled and multi-walled carbon nanotub, Volume 111. Reviews of Human Carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014.
95. Ortega-Guerrero MA, Carrasco-Núñez G, Barragán-Campos H, et al. High incidence of lung cancer and malignant mesothelioma linked to erionite fibre exposure in a rural community in Central Mexico. *Occup Environ Med* 2015; 72: 216–218.

96. 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.
97. Carbone M, Baris YI, Bertino P, et al. Erionite exposure in North Dakota and Turkish villages with mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 13618–13623.
98. Lacourt A, Gramond C, Audignon S, et al. Pleural mesothelioma and occupational coexposure to asbestos, mineral wool, and silica. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 977–982.
99. Pintos J, Parent ME, Case BW, et al. Risk of mesothelioma and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *J Occup Environ Med* 2009; 51: 1177–1184.
100. Rödelsperger K, Jöckel KH, Pohlabein H, et al. Asbestos and man-made vitreous fibers as risk factors for diffuse malignant mesothelioma: results from a German hospital-based case-control study. *Am J Ind Med* 2001; 39: 262–275.
101. Suzui M, Futakuchi M, Fukamachi K, et al. Multiwalled carbon nanotubes intratracheally instilled into the rat lung induce development of pleural malignant mesothelioma and lung tumors. *Cancer Sci* 2016; 107: 924–935.
102. Fukushima S, Kasai T, Umeda Y, et al. Carcinogenicity of multi-walled carbon nanotubes: challenging issue on hazard assessment. *J Occup Health* 2018; 60: 10–30.
103. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and familial risk of pleural mesothelioma in Sweden: a national cohort study. *Eur Respir J* 2016; 48: 873–879.
104. Ascoli V, Romeo E, Carnovale Scalzo C, et al. Familial malignant mesothelioma: a population-based study in central Italy (1980-2012). *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 273–278.
105. de Klerk N, Alfonso H, Olsen N, et al. Familial aggregation of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom, Western Australia. *Int J Cancer* 2013; 132: 1423–1428.
106. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011; 43: 1022–1025.
107. Cheung M, Talarchek J, Schindeler K, et al. Further evidence for germline BAP1 mutations predisposing to melanoma and malignant mesothelioma. *Cancer Genet* 2013; 206: 206–210.
108. Cheung M, Kadariya Y, Talarchek J, et al. Germline BAP1 mutation in a family with high incidence of multiple primary cancers and a potential gene-environment interaction. *Cancer Lett* 2015; 369: 261–265.
109. Cheung M, Testa JR. BAP1, a tumor suppressor gene driving malignant mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6: 270–278.

110. Carbone M, Yang H, Pass HI, et al. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 153–159.
111. Betti M, Aspesi A, Biasi A, et al. CDKN2A and BAP1 germline mutations predispose to melanoma and mesothelioma. *Cancer Lett* 2016; 378: 120–130.
112. Andujar P, Lacourt A, Brochard P, et al. Five years update on relationships between malignant pleural mesothelioma and exposure to asbestos and other elongated mineral particles. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2016; 19: 151–172.
113. Andujar P, Pairon J-C, Renier A, et al. Differential mutation profiles and similar intronic TP53 polymorphisms in asbestos-related lung cancer and pleural mesothelioma. *Mutagenesis* 2013; 28: 323–331.
114. Betti M, Ferrante D, Padoan M, et al. XRCC1 and ERCC1 variants modify malignant mesothelioma risk: a case-control study. *Mutat Res* 2011; 708: 11–20.
115. 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.
116. Borelli V, Moura RR, Trevisan E, et al. NLRP1 and NLRP3 polymorphisms in mesothelioma patients and asbestos exposed individuals a population-based autopsy study from North East Italy. *Infect Agents Cancer* 2015; 10: 26.
117. Girardelli M, Maestri I, Rinaldi RR, et al. NLRP1 polymorphisms in patients with asbestos-associated mesothelioma. *Infect Agent Cancer* 2012; 7: 25.
118. Cadby G, Mukherjee S, Musk AWB, et al. A genome-wide association study for malignant mesothelioma risk. *Lung Cancer* 2013; 82: 1–8.
119. Matullo G, Guarrera S, Betti M, et al. Genetic variants associated with increased risk of malignant pleural mesothelioma: a genome-wide association study. *PLoS One* 2013; 8: e61253.
120. Tunesi S, Ferrante D, Mirabelli D, et al. Gene-asbestos interaction in malignant pleural mesothelioma susceptibility. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1129–1135.
121. Panou V, Gadiraju M, Wolin A, et al. Frequency of germline mutations in cancer susceptibility genes in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2863–2871.
122. Hassan R, Morrow B, Walsh T, et al. Inherited predisposition to malignant mesothelioma (MM) due to mutations in DNA repair genes. *J Clin Oncol* 2018; 36: Suppl. 15, 8504.
123. Peterson JT, Greenberg SD, Buffler PA. Non-asbestos-related malignant mesothelioma. A review. *Cancer* 1984; 54: 951–960.

124. Farioli A, Ottone M, Morganti AG, et al. Radiation-induced mesothelioma among long-term solid cancer survivors: a longitudinal analysis of SEER database. *Cancer Med* 2016; 5: 950–959.
125. International Agency for Cancer Research (IARC). IARC Monographs – Malaria and Some Polyomaviruses (SV40, BK, JC, and Merkel Cell Viruses), Volume 104. Reviews of Human Carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2014.
126. Bianchi C, Brollo A, Ramani L, et al. Pleural plaques as risk indicators for malignant pleural mesothelioma: a necropsy-based study. *Am J Ind Med* 1997; 32: 445–449.
127. Banks DE, Shi R, McLarty J, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory health effects of asbestos. Results of a Delphi study. *Chest* 2009; 135: 1619–1627.
128. Maxim LD, Niebo R, Utell MJ. Are pleural plaques an appropriate endpoint for risk analyses? *Inhal Toxicol* 2015; 27: 321–334.
129. Pairon J-C, Laurent F, Rinaldo M, et al. Pleural plaques and the risk of pleural mesothelioma. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 293–301.
130. Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612–1616.
131. 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.
132. Bayram M, Dongel I, Akbas A, et al. Serum biomarkers in patients with mesothelioma and pleural plaques and healthy subjects exposed to naturally occurring asbestos. *Lung* 2014; 192: 197–203.
133. Creaney J, Dick IM, Meniawy TM, et al. Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma. *Thorax* 2014; 69: 895–902.
134. 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.
135. 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.
136. Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1564–1573.
137. Hu ZD, Liu XF, Liu XC, et al. Diagnostic accuracy of osteopontin for malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2014; 433: 44–48.

138. 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.
139. Pei D, Li Y, Liu X, et al. Diagnostic and prognostic utilities of humoral fibulin-3 in malignant pleural mesothelioma: evidence from a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 13030–13038.
140. Kirschner MB, Cheng YY, Badrian B, et al. Increased circulating miR-625-3p: a potential biomarker for patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1184–1191.
141. Santarelli L, Staffolani S, Strafella E, et al. Combined circulating epigenetic markers to improve mesothelin performance in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2015; 90: 457–464.
142. Bononi I, Comar M, Puozzo A, et al. Circulating microRNAs found dysregulated in exposed asbestos workers and pleural mesothelioma patients as potential new biomarkers. *Oncotarget* 2016; 7: 82700–82711.
143. Weber DG, Gawrych K, Casjens S, et al. Circulating miR-132-3p as a candidate diagnostic biomarker for malignant mesothelioma. *Dis Markers* 2017; 2017: 9280170.
144. Napolitano A, Antoine DJ, Pellegrini L, et al. HMGB1 and its hyperacetylated isoform are sensitive and specific serum biomarkers to detect asbestos exposure and to identify mesothelioma patients. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3087–3096.
145. Ying S, Jiang Z, He X, et al. Serum HMGB1 as a potential biomarker for patients with asbestos-related diseases. *Dis Markers* 2017; 2017: 5756102.
146. Onda M, Nagata S, Ho M, et al. Megakaryocyte potentiation factor cleaved from mesothelin precursor is a useful tumor marker in the serum of patients with mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4225–4231.
147. 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.
148. Watzka SB, Posch F, Pass HI, et al. Serum concentration of integrin-linked kinase in malignant pleural mesothelioma and after asbestos exposure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: 940–945.
149. Xu J, Alexander DB, Iigo M, et al. Chemokine (C-C motif) ligand 3 detection in the serum of persons exposed to asbestos: a patient-based study. *Cancer Sci* 2015; 106: 825–832.
150. Demir M, Kaya H, Taylan M, et al. Evaluation of new biomarkers in the prediction of malignant mesothelioma in subjects with environmental asbestos exposure. *Lung* 2016; 194: 409–417.

151. Morré DJ, Hostetler B, Taggart DJ, et al. ENOX2-based early detection (ONCOblot) of asbestos-induced malignant mesothelioma 4-10 years in advance of clinical symptoms. *Clin Proteomics* 2016; 13: 2.
152. Johnen G, Gawrych K, Raiko I, et al. Calretinin as a blood-based biomarker for mesothelioma. *BMC Cancer* 2017; 17: 386.
153. Cristaudo A, Bonotti A, Simonini S, et al. Soluble markers for diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Biomark Med* 2011; 5: 261–273.
154. Pantazopoulos I, Boura P, Xanthos T, et al. Effectiveness of mesothelin family proteins and osteopontin for malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 2013; 41: 706–715.
155. Chen Z, Gaudino G, Pass HI, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for malignant mesothelioma: an update. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6: 259–269.
156. Creaney J, Robinson BWS. Malignant mesothelioma biomarkers: from discovery to use in clinical practice for diagnosis, monitoring, screening, and treatment. *Chest* 2017; 152: 143–149.
157. Sun HH, Vaynblat A, Pass HI. Diagnosis and prognosis-review of biomarkers for mesothelioma. *Ann Transl Med* 2017; 5: 244.
158. Park EK, Sandrini A, Yates DH, et al. Soluble mesothelin-related protein in an asbestos-exposed population: the Dust Diseases Board Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 832–837.
159. Hollevoet K, Van Cleemput J, Thimpont J, et al. Serial measurements of mesothelioma serum biomarkers in asbestos-exposed individuals: a prospective longitudinal cohort study. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 889–895.
160. Gube M, Taeger D, Weber DG, et al. Performance of biomarkers SMRP, CA125, and CYFRA 21-1 as potential tumor markers for malignant mesothelioma and lung cancer in a cohort of workers formerly exposed to asbestos. *Arch Toxicol* 2011; 85: 185–192.
161. 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.
162. Filiberti R, Marroni P, Spigno F, et al. Is soluble mesothelin-related protein an upfront predictive marker of pleural mesothelioma? A prospective study on Italian workers exposed to asbestos. *Oncology* 2014; 86: 33–43.
163. Hirohashi T, Igarashi K, Abe M, et al. Retrospective analysis of large-scale research screening of construction workers for the early diagnosis of mesothelioma. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 26–30.

164. Creaney J, Olsen NJ, Brims F, et al. Serum mesothelin for early detection of asbestos-induced cancer malignant mesothelioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2238–2246.
165. Kirkham TL, Koehoorn MW, McLeod CB, et al. Surveillance of mesothelioma and workers' compensation in British Columbia, Canada. *Occup Environ Med* 2011; 68: 30–35.
166. García-Gómez M, Menéndez-Navarro A, López RC. Asbestos-related occupational cancers compensated under the Spanish National Insurance System, 1978-2011. *Int J Occup Environ Health* 2015; 21: 31–39.
167. Chamming's S, Clin B, Brochard P, et al. Compensation of pleural mesothelioma in France: data from the French National Mesothelioma Surveillance Programme. *Am J Ind Med* 2013; 56: 146–154.
168. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, et al. Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med* 1984; 144: 325–328.
169. Von Hoff DD, LiVolsi V. Diagnostic reliability of needle biopsy of the parietal pleura. A review of 272 biopsies. *Am J Clin Pathol* 1975; 64: 200–203.
170. Mestitz P, Purves MJ, Pollard AC. Pleural biopsy in the diagnosis of pleural effusion; a report of 200 cases. *Lancet* 1958; 2: 1349–1353.
171. Tomlinson JR, Sahn SA. Invasive procedures in the diagnosis of pleural disease. *Semin Respir Crit Care Med* 1987; 9: 30–36.
172. Escudero Bueno C, García Clemente M, Cuesta Castro B, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1190–1194.
173. Heilo A, Stenwig AE, Solheim OP. Malignant pleural mesothelioma: US-guided histologic core-needle biopsy. *Radiology* 1999; 211: 657–659.
174. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, et al. Safety and yield of ultrasound-assisted transthoracic biopsy performed by pulmonologists. *Respiration* 2004; 71: 519–522.
175. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1326–1330.
176. Hallifax RJ, Corcoran JP, Ahmed A, et al. Physician-based ultrasound-guided biopsy for diagnosing pleural disease. *Chest* 2014; 146: 1001–1006.
177. Zahid I, Sharif S, Routledge T, et al. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 254–259.

178. 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.
179. Pinelli V, Laroumagne S, Sakr L, et al. Pleural fluid cytological yield and visceral pleural invasion in patients with epithelioid malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 595–598.
180. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65: Suppl. 2, ii54–ii60.
181. Maturu VN, Dhooria S, Bal A, et al. Role of medical thoracoscopy and closed-blind pleural biopsy in undiagnosed exudative pleural effusions: a single-center experience of 348 patients. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2015; 22: 121–129.
182. Son HS, Lee SH, Darlong LM, et al. Is there a role for a needle thoracoscopic pleural biopsy under local anesthesia for pleural effusions? *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 47: 124–128.
183. Haridas N, Suraj KP, Rajagopal TP, et al. Medical thoracoscopy vs closed pleural biopsy in pleural effusions: a randomized controlled study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: MC01–MC04.
184. Mohamed EE, Talaat IM, Abd Alla AEDAA, et al. Diagnosis of exudative pleural effusion using ultrasound guided versus medical thoracoscopic pleural biopsy. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013; 62: 607–615.
185. Bueno R, Opitz I, IASLC Mesothelioma Taskforce. Surgery in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1638–1654.
186. Bölükbas S, Eberlein M, Kudelin N, et al. Factors predicting poor survival after lung-sparing radical pleurectomy of IMIG stage III malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44: 119–123.
187. Richards WG, Godleski JJ, Yeap BY, et al. Proposed adjustments to pathologic staging of epithelial malignant pleural mesothelioma based on analysis of 354 cases. *Cancer* 2010; 116: 1510–1517.
188. Yanagawa J, Rusch V. Surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2013; 23: 73–87.
189. Bölükbas S, Eberlein M, Schirren J. Video-atlas of radical pleurectomy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg* 2012; 1: 534–536.
190. Bölükbas S, Eberlein M, Schirren J. Pleurectomy/decortication for the treatment of malignant pleural mesothelioma. In: Kuzdzal J, ed. *ESTS Textbook of Thoracic Surgery*. Cracow, Medicina Praktyczna, 2014; pp. 313–320.

191. 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.
192. Sodicoff M, Pratt NE, Trepper P, et al. Effects of x-irradiation and the resultant inanition on amylase content of the rat parotid gland. *Arch Oral Biol* 1977; 22: 261–267.
193. Husain AN, Colby TV, Ordóñez 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.
194. Churg A, Roggli V, Galateau-Salle F. Tumours of the pleura. In: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2015.
195. Arnold DT, De Fonseka D, Perry S, et al. Investigating unilateral pleural effusions: the role of cytology. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801254.
196. Adams RF, Gray W, Davies RJ, et al. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2001; 120: 1798–1802.
197. Churg A, Nabeshima K, Ali G, et al. Highlights of the 14th International Mesothelioma Interest Group meeting: pathologic separation of benign from malignant mesothelial proliferations and histologic/molecular analysis of malignant mesothelioma subtypes. *Lung Cancer* 2018; 124: 95–101.
198. Hwang HC, Sheffield BS, Rodriguez S, et al. Utility of BAP1 immunohistochemistry and p16 (CDKN2A) FISH in the diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology specimens. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 120–126.
199. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, et al. EURACAN/IASLC proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: towards a more multidisciplinary approach. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 29–49.
200. 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.
201. Sheffield BS, Lorette J, Shen Y, et al. Immunohistochemistry for NF2, LATS1/2, and YAP/TAZ fails to separate benign from malignant mesothelial proliferations. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 391.
202. Rusch VW, Giroux D, Kennedy C, et al. Initial analysis of the international association for the study of lung cancer mesothelioma database. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1631–1639.

203. Pass H, Giroux D, Kennedy C, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: improving staging of a rare disease through international participation. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2082–2088.
204. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: proposals for revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2089–2099.
205. 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.
206. Rice D, Chansky K, Nowak A, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: proposals for revisions of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2100–2111.
207. 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.
208. Sugarbaker DJ, Richards WG, Bueno R. Extrapleural pneumonectomy in the treatment of epithelioid malignant pleural mesothelioma: novel prognostic implications of combined N1 and N2 nodal involvement based on experience in 529 patients. *Ann Surg* 2014; 260: 577–580.
209. Kircheva DY, Husain AN, Watson S, et al. Specimen weight and volume: important predictors of survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 1642–1647.
210. Edwards JG, Stewart DJ, Martin-Ucar A, et al. The pattern of lymph node involvement influences outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 981–987.
211. Rusch VW, Gill R, Mitchell A, et al. A multicenter study of volumetric computed tomography for staging malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1059–1066.
212. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1364–1370.
213. Billé A, Krug LM, Woo KM, et al. Contemporary analysis of prognostic factors in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 249–255.
214. Martini K, Meier A, Opitz I, et al. Diagnostic accuracy of sequential co-registered PET+MR in comparison to PET/CT in local thoracic staging of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2016; 94: 40–45.

215. Gill RR, Umeoka S, Mamata H, et al. Diffusion-weighted MRI of malignant pleural mesothelioma: preliminary assessment of apparent diffusion coefficient in histologic subtypes. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: W125–W130.
216. Chamberlain MH, Fareed K, Nakas A, et al. Video-assisted cervical thoracoscopy: a novel approach for diagnosis, staging and pleurodesis of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 200–203.
217. 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.
218. Nakas A, Waller D, Lau K, et al. The new case for cervical mediastinoscopy in selection for radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 72–76.
219. Zielinski M, Hauer J, Hauer L, et al. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 185–189.
220. Alvarez JM, Hasani A, Segal A, et al. Bilateral thoracoscopy, mediastinoscopy and laparoscopy, in addition to CT, MRI and PET imaging, are essential to correctly stage and treat patients with mesothelioma prior to trimodality therapy. *ANZ J Surg* 2009; 79: 734–738.
221. Pass HI, Giroux D, Kennedy C, et al. Supplementary prognostic variables for pleural mesothelioma: a report from the IASLC staging committee. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 856–864.
222. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 145–152.
223. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113: 723–731.
224. Opitz I, Friess M, Kestenholz P, et al. A new prognostic score supporting treatment allocation for multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: a review of 12 years' experience. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1634–1641.
225. Brims FJ, Meniawy TM, Duffus I, et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 573–582.
226. Psallidas I, Kanellakis NI, Gerry S, et al. Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19: 930–939.
227. Ben Bouazza Y, Van Meerbeeck JP. The use of patient-reported outcome measures (PROMs) in the management of malignant pleural mesothelioma: a descriptive literature survey. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7: 507–515.

228. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1118–1127.
229. 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.
230. Saddoughi SA, Abdelsattar ZM, Blackmon SH. National trends in the epidemiology of malignant pleural mesothelioma: a national cancer data base study. *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 432–437.
231. Nelson DB, Rice DC, Niu J, et al. Predictors of trimodality therapy and trends in therapy for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 960–966.
232. 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.
233. Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Yee CL, et al. Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol* 2016; 8: 743–750.
234. Damhuis RA, Khakwani A, De Schutter H, et al. Treatment patterns and survival analysis in 9014 patients with malignant pleural mesothelioma from Belgium, the Netherlands and England. *Lung Cancer* 2015; 89: 212–217.
235. Roskamp M, Macq G, Nackaerts K, et al. Real-life treatment practice for malignant pleural mesothelioma in Belgium. *Lung Cancer* 2018; 125: 258–264.
- 236.. 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.
237. Bovolato P, Casadio C, Billé 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.
238. Kucukoner M, Ali Kaplan M, Inal A, et al. Clinical characteristics, treatment and survival outcomes in malignant pleural mesothelioma: an institutional experience in Turkey. *J BUON* 2014; 19: 164–170.

239. Lim E. A feasibility study comparing (extended) pleurectomy decortication versus no pleurectomy decortication in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma: the MARS 2 study. *Lung Cancer* 2016; 91: Suppl. 1, S71.
240. MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N, et al. Is radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma?: a phase II trial. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 944–950.
241. Rich SE, Chow R, Raman S, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* 2018; 126: 547–557.
242. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 4–12.
243. McDonald R, Ding K, Brundage M, et al. Effect of radiotherapy on painful bone metastases: a secondary analysis of the NCIC Clinical Trials Group Symptom Control Trial SC.23. *JAMA Oncol* 2017; 3: 953–959.
244. 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.
245. 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.
246. Muirhead R, O'Rourke N. Drain site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma: a wasted resource. *Eur Respir J* 2007; 30: 1021.
247. 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.
248. Chapman E, Berenstein EG, Diéguez M, et al. Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003880.
249. 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.
250. Bayman N, Appel W, Ashcroft L, et al. Prophylactic irradiation of tracts in patients with pleural mesothelioma: an open-label, multicentre, phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1200–1208.
251. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, et al. Neoadjuvant (chemo)therapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1651–1658.

252. 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.
253. Minatel E, Trovo M, Bearz A, et al. Radical radiation therapy after lung-sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: survival, pattern of failure, and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 606–613.
254. 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.
255. Buikhuisen WA, Hiddinga BI, Baas P, et al. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer* 2015; 89: 223–231.
256. Laurie SA, Gupta A, Chu Q, et al. Brief report: a phase II study of sunitinib in malignant pleural mesothelioma. The NCIC Clinical Trials Group. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1950–1954.
257. Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line (chemo)therapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 543–551.
258. Buikhuisen WA, Scharpfenecker M, Griffioen AW, et al. A randomized phase II study adding axitinib to pemetrexed-cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a single-center trial combining clinical and translational outcomes. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 758–768.
259. Dubey S, Jänne PA, Krug L, et al. A phase II study of sorafenib in malignant mesothelioma: results of Cancer and Leukemia Group B 30307. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1655–1661.
260. Fennell DA, McDowell C, Busacca S, et al. Phase II clinical trial of first or second-line treatment with bortezomib in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1466–1470.
261. Hassan R, Kindler HL, Jahan T, et al. Phase II clinical trial of amatuximab, a chimeric antimesothelin antibody with pemetrexed and cisplatin in advanced unresectable pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5927–5936.
262. Jahan T, Gu L, Kratzke R, et al. Vatalanib in malignant mesothelioma: a phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30107). *Lung Cancer* 2012; 76: 393–396.
263. Krug LM, Wozniak AJ, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of pemetrexed/cisplatin with or without CBP501 in patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 85: 429–434.

264. O'Brien ME, Gaafar RM, Popat S, et al. Phase II study of first-line bortezomib and cisplatin in malignant pleural mesothelioma and prospective validation of progression free survival rate as a primary end-point for mesothelioma clinical trials (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08052). *Eur J Cancer* 2013; 49: 2815–2822.
265. Ralli M, Tourkantonis I, Makrilia N, et al. Docetaxel plus gemcitabine as first-line treatment in malignant pleural mesothelioma: a single institution phase II study. *Anticancer Res* 2009; 29: 3441–3444.
266. Arrieta Ó, Medina LA, Estrada-Lobato E, et al. First-line (chemo)therapy with liposomal doxorubicin plus cisplatin for patients with advanced malignant pleural mesothelioma: phase II trial. *Br J Cancer* 2012; 106: 1027–1032.
267. Habib EE, Fahmy ES. Chemotherapy management of malignant pleural mesothelioma: a phase II study comparing two popular (chemo)therapy regimens. *Clin Transl Oncol* 2013; 15: 965–968.
268. 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.
269. Kovac V, Zwitter M, Rajer M, et al. A phase II trial of low-dose gemcitabine in a prolonged infusion and cisplatin for malignant pleural mesothelioma. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 230–238.
270. Kuribayashi K, Miyata S, Fukuoka K, et al. Methotrexate and gemcitabine combination (chemo)therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 639–642.
271. 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. [Erratum appears in *Lancet* 2016; 387: e24. PMID: 27115822]. *Lancet* 2016; 387: 1405–1414.
272. 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.
273. Dowell JE, Dunphy FR, Taub RN, et al. A multicenter phase II study of cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab in patients with advanced malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2012; 77: 567–571.
274. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2509–2515.

275. Nowak AK, Brown C, Millward MJ, et al. A phase II clinical trial of the vascular disrupting agent BNC105P as second line (chemo)therapy for advanced Malignant Pleural Mesothelioma. *Lung Cancer* 2013; 81: 422–427.
276. Ou SH, Moon J, Garland LL, et al. SWOG S0722: phase II study of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in advanced malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Thorac Oncol* 2015; 10: 387–391.
277. Papa S, Popat S, Shah R, et al. Phase 2 study of sorafenib in malignant mesothelioma previously treated with platinum-containing (chemo)therapy. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 783–787.
278. Wheatley-Price P, Chu Q, Bonomi M, et al. A Phase II Study of PF-03446962 in Patients with Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. CCTG Trial IND.207. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2018–2021.
279. Campbell NP, Kunnavakkam R, Leighl N, et al. Cediranib in patients with malignant mesothelioma: a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *Lung Cancer* 2012; 78: 76–80.
280. Dudek AZ, Pang H, Kratzke RA, et al. Phase II study of dasatinib in patients with previously treated malignant mesothelioma (cancer and leukemia group B 30601): a brief report. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 755–759.
281. Garland LL, Chansky K, Wozniak AJ, et al. Phase II study of cediranib in patients with malignant pleural mesothelioma: SWOG S0509. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1938–1945.
282. Ramalingam SS, Belani CP, Ruel C, et al. Phase II study of belinostat (PXD101), a histone deacetylase inhibitor, for second line therapy of advanced malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 97–101.
283. Scherpereel A, Berghmans T, Lafitte JJ, et al. Valproate-doxorubicin: promising therapy for progressing mesothelioma. A phase II study. *Eur Respir J* 2011; 37: 129–135.
284. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous (chemo)therapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 447–456.
285. 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.

286. Tourkantonis I, Makrilia N, Ralli M, et al. Phase II study of gemcitabine plus docetaxel as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma: a single institution study. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 38–42.
287. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with (chemo)therapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1104–1111.
288. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for (chemo) therapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 301–309.
289. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1261–1273.
290. Gregorc V, Zucali PA, Santoro A, et al. Phase II study of asparagine-glycine-arginine-human tumor necrosis factor α , a selective vascular targeting agent, in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2604–2611.
291. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak A, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed/cisplatin for (chemo) therapy-naïve patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 569–580.
292. Grosso F, Steele N, Novello S, et al. Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: phase II results from the randomized, placebo-controlled LUME-Meso trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3591–3600.
293. Fennell DA, Baas P, Taylor P, et al. Maintenance defactinib versus placebo after first-line (chemo)therapy in patients with merlin-stratified pleural mesothelioma: COMMAND – a double-blind, randomized, phase II study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 790–798.
294. Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L, et al. Arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with argininosuccinate synthetase 1-deficient malignant pleural mesothelioma: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 58–66.
295. 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.
296. Forde PM, Scherpereel A, Tsao AS. Use of immune checkpoint inhibitors in mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20: 18.
297. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma 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.
298. Disselhorst M, Quispel-Janssen J, Lalezari F, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 260–270.
299. Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 451–460.
300. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Hughes BGM, et al. DREAM: a phase II study of durvalumab with first line (chemo) therapy in mesothelioma – first results. *J Clin Oncol* 2018; 36: Suppl. 15, 8503–8503.
301. Süveg K, Putora PM, Berghmans T, et al. Current efforts in research of pleural mesothelioma – an analysis of the ClinicalTrials.gov registry. *Lung Cancer* 2018; 124: 12–18.
302. Armato SG 3rd, Nowak AK. Revised modified response evaluation criteria in solid tumors for assessment of response in malignant pleural mesothelioma (version 1.1). *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1012–1021.
303. Abdel-Rahman O, Elsayed Z, Mohamed H, et al. Radical multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD012605.
304. De Bondt C, Psallidas I, Van Schil PEY, et al. Combined modality treatment in mesothelioma: a systemic literature review with treatment recommendations. *Transl Lung Cancer Res* 2018; 7: 562–573.
305. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification Tumours of the Lung and Pleura. 4th Edn. Lyon, IARC Press, 2015.
306. Righi L, Duregon E, Vatrano S, et al. BRCA1-Associated Protein 1 (BAP1) immunohistochemical expression as a diagnostic tool in malignant pleural mesothelioma classification: a large retrospective study. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2006–2017.
307. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800349.
308. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) (chemo)therapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 270–275.
309. Jackson MB, Pounder D, Price C, et al. Percutaneous cervical cordotomy for the control of pain in patients with pleural mesothelioma. *Thorax* 1999; 54: 238–241.

310. Girgis S, Smith A, Lambert S, et al. “It sort of hit me like a baseball bat between the eyes”: a qualitative study of the psychosocial experiences of mesothelioma patients and carers. *Support Care Cancer* 2019; 27: 631–638.
311. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353: 1591–1603.
312. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without (chemo)therapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1685–1694.
313. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 472–486.
314. 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.
315. Doyle C. Combination immunotherapy superior to monotherapy in patients with melanoma. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8: 41.
316. Tan A, Porcher R, Crequit P, et al. Differences in treatment effect size between overall survival and progression-free survival in immunotherapy trials: a meta-epidemiologic study of trials with results posted at clinicaltrials.gov. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1686–1694.
317. Tumeu PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515: 568–571.
318. Gao J, Shi LZ, Zhao H, et al. Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy. *Cell* 2016; 167: 397–404.
319. Thapa B, Salcedo A, Lin X, et al. The immune microenvironment, genome-wide copy number aberrations, and survival in mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 850–859.
320. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124–128.
321. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 925–931.
322. Serrels A, Lund T, Serrels B, et al. Nuclear FAK controls chemokine transcription, Tregs, and evasion of anti-tumor immunity. *Cell* 2015; 163: 160–173.

323. Voron T, Colussi O, Marcheteau E, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med* 2015; 212: 139–148.
324. Muller AJ, DuHadaway JB, Donover PS, et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer (chemo)therapy. *Nat Med* 2005; 11: 312–319.
325. Koyama S, Akbay EA, Li YY, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun* 2016; 7: 10501.
326. Szlosarek PW, Klabatsa A, Pallaska A, et al. In vivo loss of expression of argininosuccinate synthetase in malignant pleural mesothelioma is a biomarker for susceptibility to arginine depletion. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7126–7131.
327. Beddowes E, Spicer J, Chan PY, et al. Phase 1 dose-escalation study of pegylated arginine deiminase, cisplatin, and pemetrexed in patients with argininosuccinate synthetase 1-deficient thoracic cancers. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1778–1785.
328. LaFave LM, Béguelin W, Koche R, et al. Loss of BAP1 function leads to EZH2-dependent transformation. *Nat Med* 2015; 21: 1344–1349.
329. Bononi A, Giorgi C, Patergnani S, et al. BAP1 regulates IP3R3-mediated Ca²⁺ flux to mitochondria suppressing cell transformation. *Nature* 2017; 546: 549–553.
330. Guazzelli A, Meysami P, Bakker E, et al. BAP1 status determines the sensitivity of malignant mesothelioma cells to gemcitabine treatment. *Int J Mol Sci* 2019; 20: E429.
331. van Zandwijk N, Pavlakis N, Kao SC, et al. Safety and activity of microRNA-loaded minicells in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma: a first-in-man, phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1386–1396.
332. Bononi A, Yang H, Giorgi C, et al. Germline BAP1 mutations induce a Warburg effect. *Cell Death Differ* 2017; 24: 1694–1704.