

·述 评·

曙光破晓,晨曦初现——恶性胸膜间皮瘤诊治展望

王 谦

(南京中医药大学附属医院,江苏省中医院呼吸与危重症医学科,南京 210029)

[关键词] 恶性胸膜间皮瘤; 诊断; 治疗

[中图分类号] R734.3

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2023.05.001

The Dawn Breaks, the Morning Dawns: Prospects for the Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma // WANG Qian

Keywords: malignant pleural mesothelioma; diagnosis; therapy

Author's address: Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

间皮瘤是一种相对罕见的肿瘤,其中 81%起源于胸膜的间皮细胞,又称恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM),少部分发病于睾丸鞘膜、腹膜、心包等^[1-2]。MPM 缺乏特异的临床症状,且隐蔽性强,在组织学上展现多样性,这些因素共同导致 MPM 的确诊率较低,而误诊的情况则相对较高。通常情况下,MPM 在首次确诊时已进展至晚期,这使得治疗过程面临挑战,治疗效果往往不尽人意。近年来全球及区域性合作围绕这些问题进行的临床研究获得了相对较好的结果,中国数据作出不少贡献,加之免疫治疗和电场治疗在临床的应用,进一步提高了患者的生存状况,为 MPM 的临床诊治带来了新的曙光。

1 病因与筛查

2021 年中国肿瘤登记年报表明,2018 年间皮瘤的发病率约为 0.15/10 万,世标化发病率为 0.09/10 万,死亡率约为 0.13/10 万,世标化死亡率为 0.09/10 万^[3],研究显示约 80%的 MPM 病例与石棉暴露有关联,石棉暴露到 MPM 发病时间跨度较长,平均潜伏期约在 35~40 年之间^[4]。无论是职业石

棉暴露还是非职业石棉暴露,对人类尤其是年轻人和儿童都具有患病风险^[5]。目前已有多个国家地区禁用石棉,在国家层面,石棉暴露导致的间皮瘤负荷率与社会人口指数呈正相关^[6]。除石棉暴露外,还有一些因素可能也会导致 MPM 患病。毛沸石是一种矿物,其开发加工行业常见的职业病就包括胸膜间皮瘤^[7-8]。电离辐射也可能导致间皮瘤的发生^[9]。基于美国淋巴瘤患者长达 40 年随访大型研究显示,在一些经历过广泛放射治疗(如斗篷式放射野照射)的霍奇金淋巴瘤患者群体中,MPM 发生率较高^[10]。进一步的研究揭示,即便在未曾接触石棉的患者中,基因变异如 *BAP1* 基因的突变及其他一些罕见基因突变也与 MPM 的发生有关^[11-12]。

浙江省余姚市和云南省楚雄市是我国 MPM 的两个高发地区。既往研究揭示我国 MPM 的流行病学特点为平均发病年龄较低(50 岁左右);女性患者的比例相对较高;以及不同于国际上以胸膜间皮瘤为主的趋势,在中国,腹膜间皮瘤的发病率更高^[13-14]。此外,从对中国东部沿海地区进行的回顾性研究数据来看,MPM 的误诊率高达三分之二,这一现象可能与该疾病的罕见性和诊断上的不足有关^[13]。云南楚雄地区流行病学已发表的数据相对较少,从现场调研数据来看,楚雄 MPM 发病类型和性别与国外数据高度一致。研究至今未能证实,对于有石棉接触史的高风险群体进行低剂量螺旋计算机断层扫描(computer tomography, CT)的筛查能有效降低 MPM 的死亡率^[15-17]。鉴于此,目前国际及国内的相关医疗指南并未广泛推荐使用低剂量螺旋 CT 进行 MPM 筛查。然而,对于那些有 MPM 家族病史并曾职业性接触过石棉的人群,其患间皮瘤的风险较无家族史及未接触石棉者高出 24 倍^[18]。在我国,MPM 的临床诊断存在不足,误诊率高,且医疗水平在各地区间存在明显差异,因

此,在高风险地区 and 群体中实施MPM筛查变得尤为重要。

2 诊断

MPM的典型临床症状包括呼吸急促、胸部疼痛、咳嗽、失眠、疲劳、食欲下降以及体重减少等。与其他类型肿瘤相比,MPM的临床表现往往更加严重,即使在病变尚处于局部阶段,患者也可能表现出显著的气短和胸痛。MPM的一个特征是较少发生远处转移,因此由远处转移引发的症状[如中枢神经系统(central nervous system, CNS)转移、副肿瘤综合征等]在MPM中并不普遍。

目前,对于MPM的临床分期,首选的无创检查方法是胸腹部增强CT。对于评价胸壁、脊椎、膈肌或血管的受累情况,胸部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)表现出较高的灵敏度^[17],特别是对于那些对碘造影剂有禁忌的患者,胸部MRI成为了一个可行的替代评估方法。在手术候选患者的分期评估中,正电子发射断层扫描结合计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT)的应用显著,而PET-CT在Ⅱ期和Ⅲ期MPM的分期中展现了相较于传统CT更高的特异性^[19]。然而,据一项研究表明,PET-CT在N1期和T4期MPM的诊断中显示出较低的灵敏度^[20]。通常情况下,MPM首先转移至纵隔淋巴结,而不是肺门淋巴结,这使得仅依赖无创性检查进行精确的临床分期变得较为困难。因此,对于考虑接受手术治疗的患者,通过支气管超声内镜或纵隔镜对纵隔淋巴结进行取样和探查是一种可行的选择^[21-22]。要实现MPM更准确的分期,需将影像学检查与侵入性的胸腔诊断操作相结合。

组织学检查被认为是确诊MPM的最准确方法,而在获取组织样本方面,CT引导下的穿刺活检是标准的操作程序。在特定情形下,采用超声引导进行穿刺活检或执行胸腔镜检查,都是行之有效的补充诊断方法。在组织样本难以获得或样本量不足的情况下,可通过胸腔积液中的细胞学检查来确诊MPM,这一过程需要将其与反应性间皮细胞增生、MPM以及转移性肿瘤的细胞形态学特点进行对比鉴别。2021年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对胸膜肿瘤分类标准进行了更新,高分化乳头状间皮瘤(well-differentiated papillary mesothelioma, WDPM)基于其相对惰性的

生物学行为而被重新命名为高分化乳头状间皮瘤(well-differentiated papillary mesothelial tumor, WDPMT);前缀“恶性”已从局限性和弥漫性间皮瘤去除,因为所有间皮瘤现在都被认为是恶性的;三种组织学亚型(即上皮样、肉瘤样和双相型)保持不变;在切除标本中,双相型间皮瘤的诊断标准仍然是上皮样和肉瘤样成分均至少10%^[23],但在小标本中则不再要求占比阈值。病理诊断报告中应明确指出MPM的组织学亚型以及Ki-67增殖指数。对于上皮型MPM,报告还应详细描述其生长模式、核分级,以及细胞的异型性、核分裂象数量和坏死程度。MPM常使用calretinin、CK5/6、WT-1、mesothelin和D2-40等生物标志物进行分子诊断。相较之下,诊断肺腺癌的主要标志物则涵盖了TTF-1、napsin A、CEA、BerEP4和claudin4等^[24-25]。为了实现精确的鉴别诊断,病理报告应至少分别包含3种或以上MPM、肺腺癌生物标志物的检测结果。原位间皮瘤(mesothelioma in situ, MIS)是2021年新添加分类,可通过免疫组化的BAP1和/或MTAP缺失和/或通过荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)方法测定CDKN2A的纯合缺失来识别。MPM常涉及TP53、BAP1、CDKN2A、LATS1/2、NF2和SETD2等基因变异^[26]。特别是对于那些年轻、没有石棉暴露史且肿瘤无家族聚集的患者,建议进行BAP1基因的检测^[27-28]。值得关注的是,CDKN2A基因的突变与不良预后密切相关,在肉瘤样型的间皮瘤患者中,这一基因的阳性检出率几乎达到100%^[29]。尽管BAP1和CDKN2A基因突变在诊断恶性间皮瘤时的特异度并非绝对,但它们对于区分MPM和良性胸膜病变,以及进行预后评估,仍具有重要的辅助价值。

3 治疗

3.1 外科治疗

MPM手术主要目标是以最大限度清除可见或可触摸到的肿瘤组织。对于Ⅰ~ⅢA期上皮型胸膜间皮瘤患者,手术治疗通常是首选方案,但应在多学科团队讨论之后进行评估^[30-34]。在实施MPM手术治疗时,若无法完全切除所有肉眼可见的肿瘤,例如术中发现肿瘤广泛侵犯胸壁多个部位,建议终止手术。研究指出,尽管Ⅰ~Ⅱ期肉瘤样MPM患者通过手术可以延长总生存期(overall survival, OS),然而,基于较高的围手术期并发症和死亡率,对于Ⅰ~Ⅱ期肉瘤样MPM患者通常不推荐手

术治疗^[35]。目前,常用的手术治疗方式主要为胸膜切除或剥脱术(pleurectomy/decortication, P/D)和胸膜外全肺切除术(extrapleural pleuropneumectomy, EPP)^[36]。由于缺少大规模随机对照试验支持,关于这两种手术手段的选择依然存在一定的争议。EPP手术涉及较广泛的切除范围,该策略的围手术期并发症、死亡率均较高,且其对于改善患者预后的效果尚不明确^[37]。一项多中心回顾性分析显示,接受P/D手术的患者总体生存期优于接受EPP手术的患者^[38]。同时,meta分析结果表明,30天内P/D的死亡率(围手术期)相较于EPP更低。而两者2年内死亡率结果相仿^[31,39]。结合既往研究,P/D手术显示出明显的治疗优势,然而,至今的相关研究尚未提出明确的标准来指导手术方案的选择。因此,在临床实践中,选择适宜的手术方法应综合考虑肿瘤的组织学类型、所处位置、疾病阶段、患者肺功能储备以及术中治疗计划的可执行性等多种因素,这一过程应由具备丰富经验的跨学科团队细致评估后作出决定。

3.2 放疗及其他物理治疗

放疗对MPM可以产生积极的治疗效果^[40],常作为综合治疗策略的重要组成部分。放射治疗在减轻MPM相关症状上起到了姑息性作用,比如缓解胸部疼痛、解除支气管或食道阻塞、减少由脑转移引起的颅内高压导致的头痛,以及减轻因骨转移造成的骨痛等。对于已经接受过手术的患者,如果他们的身体状况良好,如具有较高的体能状态(performance status, PS)评分、正常的肺功能和肾功能,且腹部、对侧胸部或其他部位无病变,可以考虑进行术后半侧胸腔的辅助放疗,此举旨在减少局部复发率并提高预后效果,从而延长患者的生存期。然而,对于那些需要吸氧治疗的患者,术后辅助放疗并不会提升其生存率,因此不应考虑术后辅助放疗^[39,41-44]。

肿瘤电场治疗(Tumor Treating Fields, TTFs)是一种新型的、非侵入性局部抗肿瘤疗法,利用交替的低强度中频率电场干扰肿瘤细胞的微管蛋白,扰乱肿瘤细胞的有丝分裂,诱导癌细胞凋亡,进而抑制肿瘤生长。在STELLAR研究中,对于无法手术切除的MPM患者,在接受联合化疗的肿瘤电场治疗之后,40%的患者出现部分缓解,中位OS达到18.2个月。TTFs联合治疗对MPM患者不同组织类型效果不同,如上皮型和非上皮型患者

用该策略治疗后OS分别为21.2、12.1个月,上皮样MPM的OS明显延长^[45]。2019年5月,美国食品和药物监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准采用TTFs治疗MPM,该治疗除了轻微的皮肤刺激,基本上没有副作用。因此,电场联合化疗可作为MPM治疗的一种新策略,但目前由于价格高昂和治疗的可及性制约这一治疗方式的普及。

3.3 内科治疗

对于不可手术切除的ⅢB~Ⅳ期MPM患者一线治疗方案经历了三次跨越,第一次跨越是2003年,根据EMPHACIS研究结果^[46],培美曲塞和顺铂成为MPM的全球标准治疗方案。第二次跨越是2015年,根据MAPS研究^[47],使用培美曲塞和顺铂联合贝伐珠单抗三联方案较标准治疗方案(standard of care, SOC)的OS有显著改善。第三次跨越2020年,免疫疗法的进展带来了新的里程碑,CheckMate 743研究^[48]展示了纳武利尤单抗和伊匹木单抗联合免疫治疗将MPM患者的中位OS提升至18.1个月,显著高于仅接受化疗的患者组的14.1个月($P=0.002$),亚组分析进一步揭示,对于非上皮型MPM以及程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)表达率 $\geq 1\%$ 的患者,这种双免疫联合治疗带来了更显著的生存优势。IND227研究^[49]结果显示一线化疗联合免疫治疗在非上皮样亚型的MPM患者中有更明显的生存获益趋势。在目前内科治疗的相关研究中,CheckMate 743研究为双免一线治疗奠定基础,Ⅱ期的DREAM研究和PrE0505研究也对一线免疫联合化疗进行探索并显示较好初步疗效和安全性,期待后续的DREAM3R和PrE0506的Ⅲ期临床研究结果能超越Ⅲ期的IND227研究结果。Ⅲ期PROMISE-Meso研究没有显示帕博利珠单抗单药比化疗单药治疗复发性MPM的生存获益,免疫单药二线治疗MPM的研究铩羽而归。Ⅲ期CONFIRM研究将MPM患者(其中大多数已经接受过一线和二线治疗)随机分配到支持治疗或纳武利尤单抗+支持治疗组,结果显示OS获益仅限于上皮样亚型,非上皮样组织学类型的患者没有获益,而且,肿瘤样本的PD-L1状态并不能预测生存。由于CONFIRM研究是以安慰剂作为对照,而非传统治疗方案,仍需进一步研究验证。目前,在胸膜间皮瘤二线及后线治疗中,仍缺乏相关治疗标准,不同病理亚型间皮瘤患者的治疗模式及管理方式也仍缺乏,我们期以更大

样本的前瞻性、多中心研究为胸膜间皮瘤患者提供更多治疗选择。因此,在ⅢB~Ⅳ期以及不适合手术切除的Ⅰ~ⅢA期MPM患者的一线治疗中,首选的方案是培美曲塞联合铂类药物±贝伐珠单抗,或者采用双免疫组合。对非上皮型MPM患者而言,首选的治疗策略是双免疫联合治疗,或者是免疫联合化疗。那些在初始治疗阶段未经历过免疫疗法的患者,二线或更后续阶段的选择双免疫联合治疗、单药免疫或单药化疗作为治疗方案。同时,对于MPM患者,一线治疗过程中未应用培美曲塞,可考虑在二线治疗时使用。未来,免疫治疗、化疗和抗血管生成治疗之间的协同作用,不同的组合拳可能成为改善MPM患者的生存率和预后更具前景的治疗策略。

MPM组织的基因组学分析中,未发现明确驱动肿瘤发生、进展的突变基因。反而是抑癌基因失活扮演了更为重要的角色,包括*CDKN2A/2B*、*BAP1*、*LATS1/2*等。相较于针对肿瘤驱动基因的靶向,修复已失活的抑癌基因显得更为复杂。以往关于MPM靶向治疗的研究未能取得成功^[50-52]。*CDKN2A*基因负责编码P16蛋白,该蛋白通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinases 4/6, CDK4/6)活性来阻止肿瘤细胞增殖。研究发现,在MPM患者中,由于*CDKN2A*基因突变而引起的CDK4/6过度表达可能使得这些患者对CDK4/6抑制剂更为敏感^[53-54]。目前,编号为NCT02187783和NCT03654833的两项临床试验正在评估CDK4/6抑制剂对MPM的治疗效果,部分研究结果已显示出初步疗效。体内外基础研究均显示,*BAP1*突变有助于Zeste基因增强子同源物2(EZH2)对MPM的生长抑制。此外,一项针对复发性MPM患者进行的Ⅱ期临床试验(NCT02860286)结果表明,EZH2抑制剂在*BAP1*突变型MPM患者中展现出了显著的抗肿瘤活性,且毒副作用低。目前在研的临床研究仍具有一定局限性,MPM较其他实体瘤而言,由于缺乏明确的驱动基因靶点,其靶向治疗仍被掣肘,对于药物研发后,基因检测结果的判定及有效治疗靶点的筛选仍需进一步明确,是否有新的分子标志物能够给予治疗指导也仍需考究。

溶瘤病毒作为一种创新的抗肿瘤疗法,在MPM的治疗中显示出潜在的应用价值,特别是因为能够通过胸腔注射的方式进行,这增加了其在MPM治疗中的可操作性和应用潜力^[55]。研究发现,Ⅰ型干扰素(interferon I, IFN-I)突变型MPM患

者(主要表现为纯合子缺失)对溶瘤病毒治疗表现出更佳的疗效^[56]。此外,一项Ⅰ~Ⅱ期临床试验展示了溶瘤型疱疹病毒的良好抗MPM作用以及安全性^[57]。靶向间皮素治疗,也是目前MPM治疗领域的探索方向之一,包括免疫毒素和嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor, CAR-T)细胞疗法等。在评估免疫毒素LMB-100安全性及最佳耐受剂量的Ⅰ临床研究中,患者在接受LMB-100后使用程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)抑制剂维持治疗,结果显示3例患者部分缓解,1例患者完全缓解,后者达到了37个月的无瘤生存期^[58]。CAR-T细胞疗法的基本原理包括在体外对T细胞进行基因改造,使其能够在表面表达出能特异性识别肿瘤表面抗原的受体片段。这些改造后能够识别肿瘤抗原的T细胞随后被重新注入患者体内,以便直接定位并攻击体内的癌细胞,从而激发免疫系统的杀伤效应。根据在美国纪念斯隆凯特琳癌症中心进行的一项Ⅰ期临床试验的结果表明,在参与的27例患者中(包含25例MPM患者),接受CAR-T细胞疗法被认为是安全的,并且具有良好的耐受性。这些患者中,有39%在外周血中的CAR-T细胞检测时间超过了100天。此外,其中18例患者也安全地接受了帕博利珠单抗治疗,中位OS达到了23.9个月,且1年总生存率为83%^[59]。新兴的各种治疗思路为MPM患者的治疗提供临床实践参考,多学科融合、联合治疗模式探索仍旧是未来的方向。

在经历了十余年不尽如意、举步维艰的探索之后,双免联合、化免联合治疗以及肿瘤电场治疗为MPM患者的治疗带来了曙光。在免疫治疗基础上与抗肿瘤血管生成药物和化疗等不同组合联合治疗的策略,针对*BAP1*以及*CDKN2A*基因上下游相关基因的靶向治疗,溶瘤病毒以及靶向间皮素治疗等这些新的治疗思路充满潜力,众多MPM患者提供显著的生存益处。寻找MPM优势人群,对疗效预测的生物标志物进行深入探究仍是我们持之以恒努力的方向。为了克服在治疗MPM患者中遇到的难题,将临床研究与转化研究相结合是关键。此外,强化不同机构间的协作并实施广泛的多中心临床研究是解决这些挑战的重要途径。在MPM患者群体中,存在显著的个体间差异,同时疾病本身也表现出不同时间和空间维度的异质性,这也是未来研究中面临的问题。未来随着MPM更多临床试验结果的揭晓,MPM的诊疗将呈现出更加光明的未来。

[参 考 文 献]

- [1] CARTENI G, MANEGOLD C, GARCIA G M, et al. Malignant peritoneal mesothelioma - results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent [J]. *Lung Cancer*, 2009, 64(2): 211-218.
- [2] CHEKOL S S, SUN C C. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: diagnostic studies and differential diagnosis [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(1): 113-117.
- [3] HE J, WEI W. 2021 China cancer registration annual report [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023: 226-227.
- [4] ABDEL - RAHMAN O. Global trends in mortality from malignant mesothelioma: analysis of WHO mortality database (1994-2013)[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(6): 2090-2100.
- [5] SINGH R, FRANK A L. Does the presence of asbestos - containing materials in buildings post-construction and before demolition have an impact on the exposure to occupants in non-occupational settings?[J]. *Cureus*, 2023, 15(4): e37305.
- [6] HAN Y, ZHANG T, CHEN H, et al. Global magnitude and temporal trend of mesothelioma burden along with the contribution of occupational asbestos exposure in 204 countries and territories from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 179: 103821.
- [7] VAN GOSEN B S, BLITZ T A, PLUMLEE G S, et al. Geologic occurrences of erionite in the United States: an emerging national public health concern for respiratory disease [J]. *Environ Geochem Health*, 2013, 35(4): 419-430.
- [8] CARBONE M, BARIS Y I, BERTINO P, et al. Erionite exposure in North Dakota and Turkish villages with mesothelioma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(33): 13618-13623.
- [9] TETA M J, LAU E, SCEURMAN B K, et al. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma [J]. *Cancer*, 2007, 109(7): 1432-1438.
- [10] CHANG E T, LAU E C, MOWAT F S, et al. Therapeutic radiation for lymphoma and risk of second primary malignant mesothelioma [J]. *Cancer Causes Control*, 2017, 28(9): 971-979.
- [11] WALPOLE S, PRITCHARD A L, CEBULLA C M, et al. Comprehensive study of the clinical phenotype of germline BAP1 variant-carrying families worldwide [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(12): 1328-1341.
- [12] PASTORINO S, YOSHIKAWA Y, PASS H I, et al. A subset of mesotheliomas with improved survival occurring in carriers of BAP1 and other germline mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(35): 3485-3494.
- [13] GUO Z, CARBONE M, ZHANG X, et al. Improving the accuracy of mesothelioma diagnosis in China [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(4): 714-723.
- [14] MAO W, ZHANG X, GUO Z, et al. Association of asbestos exposure with malignant mesothelioma incidence in Eastern China [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(4): 562-564.
- [15] BAAS P, FENNELL D, KERR K M, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5S): v31-v39.
- [16] KATO K, GEMBA K, ASHIZAWA K, et al. Low-dose chest computed tomography screening of subjects exposed to asbestos [J]. *Eur J Radiol*, 2018, 101: 124-128.
- [17] National Lung Screening Trial Research Team, ABERLE D R, ADAMS A M, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(5): 395-409.
- [18] ATTANOOS R L, CHURG A, GALATEAU-SALLE F, et al. Malignant mesothelioma and its non-asbestos causes [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142(6): 753-760.
- [19] ERASMUS J J, TRUONG M T, SMYTHE W R, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129(6): 1364-1370.
- [20] GILL R R, UMEOKA S, MAMATA H, et al. Diffusion-weighted MRI of malignant pleural mesothelioma: preliminary assessment of apparent diffusion coefficient in histologic subtypes [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 195(2): W125-W130.
- [21] RICE D C, STELIGA M A, STEWART J, et al. Endoscopic ultrasound - guided fine needle aspiration for staging of malignant pleural mesothelioma [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(3): 862-869.
- [22] PILLING J E, STEWART D J, MARTIN-UCAR A E, et al. The case for routine cervical mediastinoscopy prior to radical surgery for malignant pleural mesothelioma [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 25(4): 497-501.
- [23] 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]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(2): 142-154.
- [24] HENDERSON D W, REID G, KAO S C, et al. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: part 1. cytology - only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers [J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(10): 847-853.
- [25] HUSAIN A N, COLBY T V, ORDÓÑEZ N G, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142(1): 89-108.
- [26] MARCHEVSKY A M, 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 [J]. *Hum Pathol*, 2017, 67: 160–168.
- [27] PANOU V, GADIRAJU M, WOLIN A, et al. Frequency of germline mutations in cancer susceptibility genes in malignant mesothelioma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28):2863–2871.
- [28] BETTI M, ASPESI A, FERRANTE D, et al. Sensitivity to asbestos is increased in patients with mesothelioma and pathogenic germline variants in BAP1 or other DNA repair genes [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018, 57(11): 573–583.
- [29] WU D, HIROSHIMA K, MATSUMOTO S, et al. Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis [J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 139(1):39–46.
- [30] BOVOLATO P, CASADIO C, BILLÈ A, et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma? : a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, (3) : 390–396.
- [31] CAO C, TIAN D, PARK J, et al. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma[J]. *Lung Cancer*, 2014, 3(2):240–245.
- [32] MAZIAK D E, GAGLIARDI A, HAYNES A E, et al. Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary [J]. *Lung Cancer*, 2005, 8(2): 157–169.
- [33] SCHIPPER P H, NICHOLS F C, THOMSE K M, et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(1):257–264.
- [34] KAUFMAN A J, FLORES R M. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2011, 12(2):201–216.
- [35] KIM S, BULL D A, GARLAND L, et al. Is there a role for cancer-directed surgery in early-stage sarcomatoid or biphasic mesothelioma? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(1) : 194–201.
- [36] 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]. *J Thorac Oncol*, 2011, (8): 1304–1312.
- [37] SCHIPPER P H, NICHOLS F C, THOMSE K M, et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(1):257–264.
- [38] FLORES R M, PASS H I, SESHAN V E, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135(3) :620-626, 626.e1–3.
- [39] VAN GERWEN M, WOLF A, LIU B, et al. Short-term outcomes of pleurectomy decortication and extrapleural pneumonectomy in mesothelioma [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(7):1178–1187.
- [40] DE PERROT M, WU L, WU M, et al. Radiotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9):e532–e542.
- [41] GOMEZ D R, HONG D S, ALLEN P K, et al. Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumonectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(2):238–245.
- [42] RICE D C, STEVENS C W, CORREA A M, et al. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84(5):1685–1693.
- [43] YAJNIK S, ROSENZWEIG K E, MYCHALCZAK B, et al. Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(5):1319–1326.
- [44] RUSCH V W, ROSENZWEIG K, VENKATRAMAN E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122(4):788–795.
- [45] CERESOLI G L, AERTS J G, DZIADZIUSZKO R, et al. Tumour treating fields in combination with pemetrexed and cisplatin or carboplatin as first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma (STELLAR): a multicentre, single-arm phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12) : 1702–1709.
- [46] VOGELZANG N J, RUSTHOVEN J J, SYMANOWSKI J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(14) :2636–2644.
- [47] ZALCMAN G, MAZIERES J, MARGERIE 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 [J]. *Lancet*, 2016, 387(10026) :1405–1414.
- [48] BAAS P, SCHERPEREEL A, NOWAK A K, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10272) : 375–386.
- [49] CHU Q, PERRONE F, GREILLIER L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2023:

- S0140-6736(23)01613-6.
- [50] BUIKHUISEN W A, BURGERS J A, VINCENT AD, et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first - line chemotherapy (NVALT 5) : an open - label, multicentre, randomised phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (6) : 543-551.
- [51] GREGORC V, GAAFAR R M, FAVARETTO A, et al. NGR-hTNF in combination with best investigator choice in previously treated malignant pleural mesothelioma (NGR015) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6):799-811.
- [52] DUDEK A Z, PANG H, KRATZKE R A, et al. Phase II study of dasatinib in patients with previously treated malignant mesothelioma (cancer and leukemia group B 30601) : a brief report [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(4):755-759.
- [53] SOBHANI N, CORONA S P, ZANCONATI F, et al. Cyclin dependent kinase 4 and 6 inhibitors as novel therapeutic agents for targeted treatment of malignant mesothelioma [J]. *Genes Cancer*, 2017, 8(3-4):495-496.
- [54] BONELLI M A, DIGIACOMO G, FUMAROLA C, et al. Combined inhibition of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR pathways induces a synergistic anti - tumor effect in malignant pleural mesothelioma cells [J]. *Neoplasia*, 2017, 19 (8) : 637-648.
- [55] PEASE D F, KRATZKE R A. Oncolytic viral therapy for mesothelioma [J]. *Front Oncol*, 2017, 7:179.
- [56] DELAUNAY T, ACHARD C, BOISGERAULT N, et al. Frequent homozygous deletions of type I interferon genes in pleural mesothelioma confer sensitivity to oncolytic measles virus [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5):827-842.
- [57] DANSON S J, CONNER J, EDWARDS J G, et al. Oncolytic herpesvirus therapy for mesothelioma - A phase I / II a trial of intrapleural administration of HSV1716 [J]. *Lung Cancer*, 2020, 150:145-151.
- [58] HASSAN R, ALEWINE C, MIAN I, et al. Phase 1 study of the immunotoxin LMB-100 in patients with mesothelioma and other solid tumors expressing mesothelin [J]. *Cancer*, 2020, 126(22):4936-4947.
- [59] RANGACHARI D, COSTA D B. From hope to reality : durable overall survival with immune checkpoint inhibitors for advanced lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(28):2511-2513.

[收稿日期] 2023-12-10