

恶性胸膜间皮瘤诊断及治疗最新进展

沈宇杰¹, 沈 泉¹, 蒋一胜¹, 周徐雷¹, 喻光懋^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴市人民医院胸外科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2024年6月17日; 录用日期: 2024年7月11日; 发布日期: 2024年7月18日

摘 要

恶性胸膜间皮瘤(Malignant pleural mesothelioma, MPM)是一种罕见的恶性肿瘤,主要是由于石棉暴露。恶性胸膜间皮瘤诊断和治疗具有挑战性。通过X线、CT、MRI、PET/CT、胸腔穿刺活检及血清学等检查,可正确诊断恶性胸膜间皮瘤。对于无法手术的患者培美曲塞联合铂类药物化疗是主要的治疗方法。本文主要阐释恶性胸膜间皮瘤的诊断及治疗最新进展。

关键词

恶性胸膜间皮瘤, 手术治疗, 化疗, 放疗, 免疫治疗

Recent Progress in Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma

Yujie Shen¹, Xiao Shen¹, Yisheng Jiang¹, Xulei Zhou¹, Guangmao Yu^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Thoracic Surgery, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 11th, 2024; published: Jul. 18th, 2024

Abstract

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare malignant tumor, mainly due to the asbestos exposure. Diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma can be challenging. Malignant pleural mesothelioma can be correctly diagnosed by X-ray, CT, MRI, PET/CT, thoracic puncture biopsy and serology. The combination of pemetrexed and platinum-based chemotherapy is the main therapy for patients with inoperable cancer. In this paper, we summarize the recent advances in the diagnosis and therapy of malignant pleural mesothelioma.

*通讯作者。

文章引用: 沈宇杰, 沈泉, 蒋一胜, 周徐雷, 喻光懋. 恶性胸膜间皮瘤诊断及治疗最新进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 696-702. DOI: 10.12677/acm.2024.1472069

Keywords

Malignant Pleural Mesothelioma, Surgical Treatment, Chemotherapy, Radiotherapy, Immunotherapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性胸膜间皮瘤是一种由间皮层细胞引起的侵袭性恶性肿瘤，恶性间皮瘤占间皮瘤病例 80%~90% [1]。恶性间皮瘤诊断困难，患者发现时往往处于局部晚期，不适合根治性手术，需要全身治疗。铂类化合物和培美曲塞的化疗是近 20 年来唯一被批准的治疗标准[2]，恶性间皮瘤的预后并不乐观，从确诊之时算起，患者的中位生存时间仅有 12 个月[3]，本文就恶性胸膜间皮瘤诊断及治疗作一综述。

2. 诊断

2.1. 血清标志物

癌胚抗原(CEA)是一种糖蛋白，参与细胞之间的黏附作用。在健康人群中，CEA 的检测结果显示非常低的水平。在患有胃肠道良性或恶性肿瘤的患者中，CEA 水平都可能升高，因此无法用于 MPM 的诊断。细胞角蛋白片段(CYFRA-21-1)是一个研究较少的 MPM 标志物，它是细胞角蛋白 19 的可溶性片段，参与了细胞凋亡，因此 MPM 患者 CYFRA-21-1 水平会升高，但有研究指出其诊断准确性不突出，AUCROC 值在 0.65~0.76 之间，总体 AUCROC 为 0.73 [4]。骨桥蛋白(OPN)是一种能够与整合素结合的蛋白，它在细胞与基质之间的相互作用中发挥着重要作用[5]。Pass 等发现骨桥蛋白在间皮瘤中高表达，并可释放到血液中，认为骨桥蛋白是 MPM 的潜在诊断标志物[6]。目前来看，血清标志物在诊断 MPM 时的敏感度和特异性并不理想，仍需要开展更深入的研究。

2.2. 影像学

影像学是 MPM 诊断、治疗计划和随访的基础，CT 是主要的评估工具。胸片对诊断和分期缺乏足够的敏感性和特异性。大量的胸腔积液可能会掩盖胸膜及肺部病变，导致小的、恶性的胸膜病变难以被察觉。胸部 CT 在评估 MPM 的病变范围及与其他疾病的鉴别诊断中起着至关重要的作用。通过胸部 CT，可以清晰地观察到整个胸膜表面、横膈膜以及纵隔淋巴结的情况。在 MPM 诊断中，胸部 CT 显示的胸膜增厚、胸膜结节性增厚以及胸膜纵隔受累等征象尤为关键，有助于做出准确的诊断[7]。MRI 在 MPM 筛查中不是常规应用的，但其在评估 MPM 的分期方面更具优势，MRI 利用脉冲序列和钆造影剂的组织造影剂变化，比 CT 更准确地判别胸壁和膈肌侵犯。对于含碘造影剂过敏的患者，MRI 可作为首选的影像学方法[8]。PET/CT 使用放射性核素作为显像剂，通过代谢物、葡萄糖等元素进行显像，与各种良性胸膜疾病的正常化摄取值相比，恶性胸膜间皮瘤的正常化摄取值明显更高。由于 PET 扫描能够提供有关新陈代谢和解剖结构的信息，因此可以在手术前对 MPM 进行分期[9]。以上各种影像学方法各有特点，但对 MPM 早期诊断缺乏敏感性。CT 引导下胸腔穿刺活检是近年来一些医院开展的项目，但其诊断率较低(44%)，目前胸腔镜检查是最合适以及最准确的诊断方法，准确率达 80%以上[10]。

2.3. 肿瘤分期

精确的肿瘤分期是制定患者治疗方案的关键。MPM 的分期最早可追溯到 Butchart 等提出的 Butchart 分期[11]，此分期目前在临床广泛应用，Butchart 等人根据肿瘤的侵袭程度和远端转移情况将 MPM 分为四个阶段。虽然这种分期方法简单易行，并且在临床上具有广泛适用性，但分期过于粗略，且未能与患者预后情况建立直接联系。Sugarbaker 等[12]在 Butchart 分期的基础上考虑纵膈内侵犯结构和淋巴结转移特点也 MPM 分为四期，并且通过随访证实该分期与预后存在相关。由于 Butchart 分期提出时间也较早，在当时无法准确 MPM 是否侵犯淋巴结，使得该分期未被普遍接受。

目前，TNM 分期已成为另一种主要的分期系统。在早期，因为 MPM 的独特生长模式和淋巴引流特点，传统的 TNM 分期并未被广泛应用。然而，TNM 分期可以更全面地评估肿瘤的发展状况和预后，因此有必要对 MPM 进行 TNM 分期评估。国际间皮瘤学会 TNM 分期加强了对原发灶、淋巴结转移及血道转移等因素的修正与补充[13]。最新的第九版 TNM 分期，在现有的定性 T 描述中添加了胸膜厚度测量使得分期更加精确。

3. 治疗

目前治疗 MPM 的方法有手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗和全身综合治疗等，其中没有一种单一的方法可以获得理想的疗效[14]。对于肿瘤晚期的病人，手术往往不作为第一选择，采用放化疗及免疫治疗等辅助治疗，提高患者生活质量及生存时间。

3.1. 手术

MPM 常见的手术方式包括胸膜切除术和全肺切除术。胸膜切除术包括切除脏、壁胸壁、纵隔、横膈膜和心包膜的壁层和内脏胸膜，以消除所有大体肿瘤，但不包括横膈膜或心包本身的切除。胸膜外全肺切除术这种手术方法需要切除同侧胸膜壁层和内脏层、膜周、隔膜和肺组织，然后在某些情况下放置假体补片进行重建。胸膜切除术手术创伤及难度相对较低，围手术期死亡率较低，在临床中应用较为广泛，但其缺点在于肿瘤细胞减灭程度有限，肺的存在可能会导致后续放疗中造成放射性肺炎从而减少放疗剂量[15]。胸膜外全肺切除术消除肿瘤细胞比较彻底，可以显著减少局部复发，但其手术范围较大，造成损伤较大，围手术期死亡率也较高。有研究表明，与胸膜外全肺切除术相比，胸膜切除术组的中位生存期提高 4 个月，并且胸膜外全肺切除术患者的术后 30 天死亡率更高(胸膜外全肺切除：4.5%，胸膜切除术：1.7%)，这一差异在 2 年后无统计学意义。他们的结论是，如果技术上可行，胸膜切除术应被视为首选方案[16]。

对于肿瘤晚期的病人，一般采用姑息性手术治疗，可采用部分胸膜切除术，这种手术方式主要包括部分切除胸膜壁层和内脏层以用于缓解症状，但留下大部分大体肿瘤。它可以通过视频辅助胸腔镜手术(VATS)进行。

3.2. 化疗

IIIB-IV 期及难以手术 I-III A 期患者可行化疗。MPM 的一般化疗方案包括培美曲塞和顺铂联合治疗以及培美曲塞、顺铂和贝伐单抗三联疗法。顺铂联合抗叶酸(如培美曲塞)是晚期不可切除 MPM 患者最常用的治疗方案[17]。在一项多中心研究中，研究人员观察到，在治疗不可切除的间皮瘤时，培美曲塞和顺铂结合使用，或者联合贝伐单抗，比单独使用培美曲塞和顺铂两种化疗方案，能够将患者的中位生存期延长 2.7 个月。他们认为，添加贝伐单抗这一药物对治疗效果更加明显[18]。

雷替曲塞和顺铂的联合化疗也被广泛采用。雷替曲塞是一种特异选择性抑制胸苷酸合酶的药物，代

谢后抑制腺苷酸合酶的活性。一些学者已经对雷替曲塞和顺铂联合使用与单独使用顺铂进行了研究,发现雷替曲塞 + 顺铂的生存获益与培美曲塞相当,但应答率较低[19]。

MPM 对化疗药物的总体敏感度还是不高,总的疗效并未令人十分满意,总体生存率并未有显著提高,还需要进行进一步的研究。

3.3. 放疗

放疗很少应用于 MPM 的治疗,有学者发现在行新辅助化疗和胸膜外全肺切除术后的半胸放疗显示,放疗组的中位生存期为 19.3 个月,而非放疗组的中位生存期为 20.8 个月,代表额外的治疗负担而无益处[20]。放疗可根据治疗 MPM 的目的,按以下分层。姑息性治疗:通过控制疾病引起的局部症状来改善患者的生活质量。治疗性治疗:在辅助治疗或新辅助治疗中减少复发并改善局部控制。辅助治疗:手术后进行的全胸或半胸放疗。新辅助治疗:在手术之前使用,以减小肿瘤大小并防止手术过程中肿瘤的扩散[21]。目前以诱导化疗、根治性半胸放疗和胸膜全肺切除时的三联疗法是目前已证实可以改善 MPM 患者局部症状和远期预后[22]。当前新辅助放疗是研究的热门,新辅助放疗以 25~30 Gy 的剂量,分 5 次每天一次,持续一周,使用多场调强放疗对整个同侧半胸进行治疗,但其目前仍在试验中,尚无法得知确切疗效[23]。在过去,曾强调预防性放疗预防手术中肿瘤转移,但目前在一项规模较大的 III 期随机试验,研究者对 375 名患者在手术后 42 天内进行预防性放疗与不进行放疗进行了比较,未能发现 6 个月时胸壁转移发生率的显著差异。因此,常规使用预防性放疗对预防胸壁复发没有作用[24]。

总的来说,放疗对 MPM 患者肿瘤进程疗效不佳,主要用于缓解 MPM 带来的疼痛及胸腔积液等情况,三联疗法虽然较大幅度的提升了患者的生存期,但患者总体中位生存期仍较短,放疗研究前景仍需开拓。

3.4. 靶向治疗

MPM 的靶向治疗药物主要有:血管内皮生长因子抑制剂、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂、血小板衍生生长因子受体抑制剂、内皮素抑制剂、PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂等[25]。血管内皮生长因子有助于血管生成、细胞存活、生长和增殖,血管生成是 MPM 发展的关键一步,高水平的血管内皮生长因子与较差的预后相关,贝伐珠单抗属人源性血管内皮生长因子抑制剂,具有抗肿瘤血管生成的作用,有学者在评估多项临床与基础实验基础上认为,尽管贝伐珠单抗的使用有着很多限制,但在联合化疗中加入贝伐单抗仍然是 MPM 患者的重要选择[26]。吉非替尼和厄洛替尼是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的两种代表性药物,但其目前研究并不多。血小板衍生生长因子受体抑制剂参与血管生成和组织重塑,可激活多种信号通路,从而刺激肿瘤细胞生长、存活和迁移。伊马替尼是代表性血小板衍生生长因子受体抑制剂,但其对于 MPM 的疗效欠佳,在一项评估伊马替尼与顺铂和培美曲塞联合使用的有效性和安全性的 I 期临床试验中,只有少数患者中位生存期提高,大多数患者由于耐受或疾病进展不得不停止试验,使得结果不具有代表性[27]。间皮素是一种细胞表面糖蛋白,在 MPM 中间皮素表达升高,Amatuximab 是一种间皮素抗体,在欧美一些国家中已开始使用,目前使用范围不广。PI3K/AKT/mTOR 信号通路在多种肿瘤中具有促癌效应,依维莫司是代表性药物,依维莫司在体外 MPM 细胞中有阳性结果,但其 II 期试验的结果不尽人意[28]。

MPM 靶向治疗目前效果并不佳,目前仍有很多靶向药物在试验阶段中,期待未来能为患者带来福音。

3.5. 免疫治疗

免疫疗法不是直接用药物治疗癌细胞,而是通过刺激免疫系统诱导对肿瘤的免疫反应。目前临床上常用的免疫治疗手段包括:免疫检查点抑制剂,肿瘤病毒治疗,细胞治疗等。细胞毒性 T 淋巴细胞相关

蛋白 4 (CTLA4)和程序性死亡受体 1 (PD-1)是常见的免疫检查点。在一项 III 期试验中,与对照组相比,尼武单抗和伊匹单抗联合使用 PD-1 和 CTLA4 抑制剂可提高不可切除恶性间皮瘤患者的中位总生存期,分别为 18 个月和 14 个月[29]。在肿瘤病毒治疗中含有人类基因的修饰病毒注射到患者体内,通过患者自身免疫系统来诱导多克隆抗肿瘤活性,目前腺病毒是研究的热点,一项 II 期试验表明,在 MPM 患者胸膜内注射表达免疫激活细胞因子干扰素- α (IFN)的非复制腺病毒载体,然后使用塞来昔布和化疗,结果安全可行[30]。嵌合抗原受体(CAR) T 细胞的细胞治疗已被证明是一种成功的血液肿瘤治疗方法, CAR 是一种工程合成受体,其功能是引导淋巴细胞识别并清除表达特定靶抗原的细胞。CAR 与表达在细胞表面的靶抗原的结合不受 MHC 受体的影响,因此能有效激活 T 细胞并产生强大的抗肿瘤反应,但由于实体瘤的异质性,在治疗实体瘤方面仍存在疑问。

4. 总结

MPM 在发现时大多数患者已处于中晚期,预后较差,MPM 的诊断与治疗都存在一定的挑战。通过血清标志物、胸腔镜检查以及 CT、MRI、PET/CT 等影像学检查可正确诊断,胸腔镜检查是最准确的诊断方法。

MPM 的治疗方案广泛而多样,铂类化合物与培美曲塞化疗药物在 MPM 治疗中占据核心地位。对于 MPM 早期患者可采用胸膜切除术和胸膜外全肺切除术等手术方式,放疗对 MPM 患者疗效不佳,主要用于缓解 MPM 带来的疼痛及胸腔积液等情况。目前晚期患者治疗的方案主要是化疗基础上的三联疗法。免疫治疗中研究 CTLA4 和 CAR-T 细胞目前研究较多。单一治疗方法对于 MPM 治疗往往欠佳,相信随着研究的深入,未来会有更多的治疗方法,可以使更多的 MPM 患者收益。

参考文献

- [1] Perera, N.D. and Mansfield, A.S. (2022) The Evolving Therapeutic Landscape for Malignant Pleural Mesothelioma. *Current Oncology Reports*, **24**, 1413-1423. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01302-3>
- [2] Nakajima, E.C., Vellanki, P.J., Larkins, E., Chatterjee, S., Mishra-Kalyani, P.S., Bi, Y., Qosa, H., Liu, J., Zhao, H., Biabie, M., Hotaki, L.T., Shen, Y.L., Pazdur, R., Beaver, J.A., Singh, H. and Donoghue, M. (2022) FDA Approval Summary: Nivolumab in Combination with Ipilimumab for the Treatment of Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma. *Clinical Cancer Research*, **28**, 446-451. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1466>
- [3] Sun, H.H., Vaynblat, A. and Pass, H.I. (2017) Diagnosis and Prognosis-Review of Biomarkers for Mesothelioma. *Annals of Translational Medicine*, **5**, Article 244. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.60>
- [4] Schillebeeckx, E., van Meerbeeck, J.P. and Lamote, K. (2021) Clinical Utility of Diagnostic Biomarkers in Malignant Pleural Mesothelioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Respiratory Review*, **30**, Article 210057. <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2021>
- [5] Cavallari, I., Urso, L., Sharova, E., Pasello, G. and Ciminale, V. (2019) Liquid Biopsy in Malignant Pleural Mesothelioma: State of the Art, Pitfalls, and Perspectives. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 740. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00740>
- [6] Pass, H.I., Alimi, M., Carbone, M., Yang, H. and Goparaju, C.M. Mesothelioma Biomarkers: Discovery in Search of Validation. *Thoracic Surgery Clinics*, **30**, 395-423. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.08.001>
- [7] 杨晓川, 张强. 影像学检查在恶性胸膜间皮瘤中的应用[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(1): 1-3.
- [8] Gill, R.R., Patz, S., Muradyan, I. and Seethamraju, R.T. (2015) Novel MR Imaging Applications for Pleural Evaluation. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, **23**, 179-195. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2015.01.006>
- [9] Dubreuil, J., Giammarile, F., Rousset, P., Rubello, D., Bakrin, N., Passot, G., Isaac, S., Glehen, O. and Skanjeti, A. (2017) The Role of 18F-FDG-PET/Cect in Peritoneal Mesothelioma. *Nuclear Medicine Communications*, **38**, 312-318. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000649>
- [10] Barbieri, P.G., Consonni, D. and Schneider, M. (2022) Accuracy of Pleural Biopsy for the Diagnosis of Histologic Subtype of Malignant Pleural Mesothelioma: Necropsy-Based Study of 134 Cases. *Tumori Journal*, **108**, 26-32. <https://doi.org/10.1177/0300891620988354>

- [11] Butchart, E.G., Ashcroft, T., Barnsley, W.C. and Holden, M.P. (1976) Pleuropneumectomy in the Management of Diffuse Malignant Mesothelioma of the Pleura. Experience with 29 Patients. *Thorax*, **31**, 15-24. <https://doi.org/10.1136/thx.31.1.15>
- [12] Sugarbaker, D.J., Strauss, G.M., Lynch, T.J., Richards, W., Mentzer, S.J., Lee, T.H., Corson, J.M. and Antman, K.H. (1993) Node Status Has Prognostic Significance in the Multimodality Therapy of Diffuse, Malignant Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*, **11**, 1172-1178. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.6.1172>
- [13] Rusch, V.W., Chansky, K., Kindler, H.L., Nowak, A.K., Pass, H.I., Rice, D.C., Shemanski, L., Galateau-Sallé, F., Mccaughan, B.C., Nakano, T., Ruffini, E., van Meerbeeck, J.P. and Yoshimura, M. (2016) The IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions. 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. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, 2112-2119.
- [14] 丁婧, 林桐榆. 恶性胸膜间皮瘤治疗展望[J]. 肿瘤预防与治疗, 2023, 36(4): 271-279.
- [15] Yorke, E.D., Jackson, A., Kuo, L.C., Ojo, A., Panchoo, K., Adusumilli, P., Zauderer, M.G., Rusch, V.W., Shepherd, A. and Rimner, A. (2017) Heart Dosimetry Is Correlated with Risk of Radiation Pneumonitis after Lung-Sparing Hemithoracic Pleural Intensity Modulated Radiation Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **99**, 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.025>
- [16] Taioli, E., Wolf, A.S. and Flores, R.M. (2015) Meta-Analysis of Survival after Pleurectomy Decortication versus Extrapleural Pneumectomy in Mesothelioma. *The Annals of Thoracic Surgery*, **99**, 472-480. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.056>
- [17] Popat, S., Baas, P., Faivre-Finn, C., Girard, N., Nicholson, A.G., Nowak, A.K., Opitz, I., Scherpereel, A. and Reck, M. (2022) Malignant Pleural Mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **33**, 129-142. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.005>
- [18] Zalcman, G., Mazieres, J., Margery, J., Greillier, L., Audigier-Valette, C., Moro-Sibilot, D., Molinier, O., Corre, R., Monnet, I., Gounant, V., Rivi re, F., Janicot, H., Gervais, R., Locher, C., Milleron, B., Tran, Q., Lebitasy, M.P., Morin, F., Creveuil, C., Parienti, J.J. and Scherpereel, A. (2016) French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for Newly Diagnosed Pleural Mesothelioma in The Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **387**, 1405-1414. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01238-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6)
- [19] 唐善卫, 唐桂旺, 束余声. 恶性胸膜间皮瘤治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(11): 1245-1250.
- [20] Stahel, R.A., Riesterer, O., Xyrafas, A., Opitz, I., Beyeler, M., Ochsenbein, A., Fr h, M., Cathomas, R., Nackaerts, K., Peters, S., Mamot, C., Zippelius, A., Mordasini, C., Caspar, C.B., Eckhardt, K., Schmid, R.A., Aebbersold, D.M., Gautschi, O., Nagel, W., T pfer, M., Kr yebuehl, J., Ribbi, K., Ciernik, I.F. and Weder, W. (2015) Neoadjuvant Chemotherapy and Extrapleural Pneumectomy of Malignant Pleural Mesothelioma with or Without Hemithoracic Radiotherapy (SAKK 17/04): A Randomized, International, Multicentre Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 1651-1658. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00208-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00208-9)
- [21] Khan, A.M.H., Anwer, S.H., Sayed, S., Mansha, M.A., Kamran, Y.B., Khursheed, A., Haroon, F., Soomro, N.H., Idrees, R. and Abbasi, A.N. (2024) Comprehensive Clinical Overview of Malignant Pleural Mesothelioma. *Respiratory Medicine*, **222**, Article 107511. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107511>
- [22] Barsky A.R., Cengel K.A., Katz S.I., Sterman D.H. and Simone II, C.B. (2019) First-Ever Abscopal Effect after Palliative Radiotherapy and Immuno-Gene Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Cureus*, **11**, E4102. <https://doi.org/10.7759/cureus.4102>
- [23] Rimner, A., Hu, C., Zauderer, M., et al. (2020) A Phase III Randomized Trial of Pleurectomy/Decortication Plus Chemotherapy with or Without Adjuvant Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) (NRG-LU006). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **108**, E928-E929. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.583>
- [24] Bayman, N., Appel, W., Ashcroft, L., Baldwin, D.R., Bates, A., Darlison, L., Edwards, J.G., Ezhil, V., Gilligan, D., Hatton, M., Jegannathan, A., Mansy, T., Peake, M.D., Pemberton, L., Rintoul, R.C., Snee, M., Ryder, W.D., Taylor, P. and Faivre-Finn, C. (2019) Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: An Open-Label, Multicenter, Phase III Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1200-1208. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01678>
- [25] Borea, F., Franczak, M.A., Garcia, M., Perrino, M., Cordua, N., Smolenski, R.T., Peters, G.J., Dziadziuszko, R., Santoro, A., Zucali, P.A. and Giovannetti, E. (2023) Target Therapy in Malignant Pleural Mesothelioma: Hope or Mirage? *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 9165. <https://doi.org/10.3390/ijms24119165>
- [26] Nowak, A.K., Brosseau, S., Cook, A. and Zalcman, G. (2020) Antiangiogenic Strategies in Mesothelioma. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 126. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00126>

-
- [27] Tsao, A.S., Harun, N., Lee, J.J., Heymach, J., Pisters, K., Hong, W.K., Fujimoto, J. and Wistuba, I. (2014) Phase I Trial of Cisplatin, Pemetrexed, and Imatinib Mesylate in Chemo-naïve Patients with Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma. *Clinical Lung Cancer*, **15**, 197-201. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2013.12.008>
- [28] Onen, H.I., Yilmaz, A., Alp, E., Celik, A., Demiroz, S.M., Konac, E., Kurul, I.C. and Menevse, E.S. (2015) EF24 and RAD001 Potentiates the Anticancer Effect of Platinum-Based Agents in Human Malignant Pleural Mesothelioma (MSTO-211H) Cells and Protects Nonmalignant Mesothelial (MET-5A) Cells. *Human & Experimental Toxicology*, **34**, 117-126. <https://doi.org/10.1177/0960327114542965>
- [29] Baas, P., Scherpereel, A., Nowak, A.K., Fujimoto, N., Peters, S., Tsao, A.S., Mansfield, A.S., Popat, S., Jahan, T., Antonia, S., Oulkhair, Y., Bautista, Y., Cornelissen, R., Greillier, L., Grossi, F., Kowalski, D., Rodríguez-Cid, J., Aanur, P., Oukessou, A., Baudalet, C. and Zalcman, G. (2021) First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (Checkmate 743): A Multicentre, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **397**, 375-386. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8)
- [30] Stermán, D.H., Alley, E., Stevenson, J.P., Friedberg, J., Metzger, S., Recio, A., Moon, E.K., Haas, A.R., Vachani, A., Katz, S.I., Sun, J., Heitjan, D.F., Hwang, W.T., Litzky, L., Yearley, J.H., Tan, K.S., Papasavvas, E., Kennedy, P., Montaner, L.J., Cengel, K.A., Simone II, C.B., Culligan, M., Langer, C.J. and Albelda, S.M. (2016) Pilot and Feasibility Trial Evaluating Immuno-Gene Therapy of Malignant Mesothelioma Using Intrapleural Delivery of Adenovirus-IFN α Combined with Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, **22**, 3791-3800. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2133>