

恶性胸膜间皮瘤(MPM)诊治共识 (2022,杭州)

毛伟敏¹, 陆舜², 王 俊³

中国抗癌协会肺癌专业委员会

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江杭州 310022; 2. 上海交通大学附属胸科医院, 上海 200030; 3. 北京大学人民医院, 北京 100044)

摘要:恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM)是一种发病率较低的恶性肿瘤,近20年来发病率呈增长趋势。恶性胸膜间皮瘤高风险人群及患者的早诊早治对恶性胸膜间皮瘤的治疗至关重要。制定符合中国国情的恶性胸膜间皮瘤的诊治共识指南,将促进中国恶性胸膜间皮瘤早期诊断的同质性和规范性。《恶性胸膜间皮瘤(MPM)诊治共识(2022,杭州)》由中国抗癌协会肺癌专业委员会发起,联合多学科专家,根据《世界卫生组织指南制定手册》的原则和方法,整合近年来国内外在恶性胸膜间皮瘤诊断与治疗方面的新进展,同时结合恶性胸膜间皮瘤临床实践经验。针对恶性胸膜间皮瘤的流行病学、病理学、辅助检查、手术、放疗、内科治疗、电场治疗、姑息支持治疗等关键问题给出了详细的循证推荐。旨在规范恶性胸膜间皮瘤筛查与早诊早治实践,进一步提升中国恶性胸膜间皮瘤患者的生存率。

关键词:恶性胸膜间皮瘤; 诊断; 治疗; 共识

中图分类号:R734.3 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2022)12-0941-11

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2022.12.A002

Consensus on Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) (2022, Hangzhou)

MAO Wei-min¹, LU Shun², WANG Jun³

Lung Cancer Committee of the Chinese Anti-Cancer Association

(1. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medical and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 2. Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 3. Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

Abstract: Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a kind of malignant tumor with an increasing incidence in the past 20 years. Early diagnosis and precise treatment of patients with high risk is very important for the therapy of MPM. The consensus on diagnosis and treatment of MPM (2022, Hangzhou) initiated by Lung Cancer Committee of Chinese Anti-Cancer Association with the assistance of multi-disciplinary experts in line with China's national conditions will promote the homogeneity and standardization of treatment of MPM in Chinese people. According to *WHO Handbook for Guideline Development*, the consensus integrated the progress in diagnosis and treatment of MPM at home and abroad in recent years. Detailed evidence-based recommendations for the epidemiology, pathology, auxiliary examination, surgery, radiotherapy, medical treatment, electric field therapy, palliative care and other key issues of MPM were presented. The standard of screening and early diagnosis and treatment of MPM were fundamental for improving the survival rate generally.

Key words: malignant pleural mesothelioma; diagnosis; treatment; consensus

一、引言

恶性胸膜间皮瘤 (malignant pleural mesothelioma, MPM)起源于胸膜的表面浆膜细胞,是一类相对罕见而高度致命的恶性肿瘤。

间皮瘤的确切发病率、患病率和死亡率在全球大部分地区尚不清楚^[1],特别是在那些仍然使用石棉的国家,包括东欧、亚洲、南美和非洲大部分地区^[2]。由于其潜伏期长,诊断数据收集不足,以及死亡率

收稿日期:2022-10-23

通信作者:毛伟敏, E-mail: maowm@zjcc.org.cn

陆舜, E-mail: shunlu@sjtu.edu.cn

王 俊, E-mail: wangjun@pkuph.edu.cn

高,很多患者在确诊前就已死亡,目前很难确定这类肿瘤的全球流行数据。世界卫生组织(WHO)发布的数据显示,2020 年全球 MPM 新发病例数为30 870 例,占全球新发恶性肿瘤的 0.2%,死亡病例数为 26 278 例,占全球恶性肿瘤死亡病例数的 0.3%^[3]。其中欧洲、大洋洲的澳大利亚、新西兰等国家/地区,以及美国报告的 MPM 发病率最高。我国 MPM 的发病率和死亡率明显低于其他国家,这可能与我国 MPM 的确诊率较低和误诊率较高相关。

MPM 的临床表现通常为非特异性和隐匿性,其组织学类型呈多样化,如何鉴别良恶性胸膜间皮瘤,以及其他实体瘤的胸膜转移,成为临床诊治的难点。随着肿瘤学研究的进步,MPM 的诊断和治疗在近年来都有突破性的进展,尤其值得关注的是在内科治疗领域,纳武利尤单抗与伊匹木单抗双免疫治疗方案的应用开启了 MPM 的肿瘤免疫治疗时代。

目前国内外已有多个指南和共识为 MPM 的临床规范诊疗提供指引^[1,4-7]。但在临床诊疗实践中仍有很多问题亟待确认和规范,尤其是在新的诊断技术和治疗方法的规范应用方面。因此,我们组织国内胸膜间皮瘤诊疗领域的相关专家展开了深入研讨和交流,最终达成本共识意见,以期推动 MPM 诊疗领域的新进展转换为临床应用的切实获益。

二、证据水平和推荐强度

本共识结合近 5 年来的循证医学证据和学术理念,对 MPM 诊疗新技术和方法的规范及应用原则予以说明。共识意见由专家组成员针对 MPM 诊疗领域的争议问题和热点问题进行讨论后提出,采用投票的形式,最终达成一致性推荐。

本共识的证据类别和推荐强度参考推荐分级的评估、制定与评估(GRADE)方法^[8],定义表述见表 1。

三、MPM 风险筛查

【共识 1】我国的 MPM 临床诊断不足,误诊率高,需重视对高风险人群和高风险地区的疾病筛查(强推荐,Ⅱ类证据)。

《2019 中国肿瘤登记年报》显示,2016 年我国间皮瘤的新发病例数为 583 例,其中 MPM[国际疾病分类(ICD-10)编码为 C45.0]的新发病例数为 330 例,发病率约为 0.086/10 万;MPM 死亡病例 215 例,死亡率约为 0.056/10 万^[9]。中国 MPM 的发病率和死亡率明显低于欧美等国家。我国 MPM 的年龄别发病率和死亡率在 40 岁之后快速增长,至 80 岁及以上达到高峰^[10]。

石棉暴露是 MPM 发生的主要危险因素,80%的 MPM 病例与之相关^[1],因此所有暴露于石棉的个体均被视为风险人群^[1]。从石棉暴露到 MPM 发病的潜伏期长,平均约为 35~40 年^[11]。除石棉暴露外,其他一些因素可能也会影响 MPM 的发生。临床报告显示,MPM 是部分接受过斗篷式放射野照射治疗的霍奇金淋巴瘤患者中常罹患的第二原发癌^[12-13]。基因测序分析发现,基因突变在 MPM 发病中有一定作用,如部分无石棉接触史的患者中存在 BRCA1 相关蛋白 1(BRCA associated protein 1,BAP1)基因突变或其他罕见基因突变^[14-16]。研究还发现,有胸膜间皮瘤家族史且有石棉相关职业史的个体,患间皮瘤的风险相比无家族史和无石棉接触史的人群增加了 24 倍(HR=24,95%CI:15~39),提示应进一步研究恶

表 1 本共识的证据类别和推荐强度

项目	内容
证据类别	
I 类	证据来自至少 1 个方法学质量高的大型随机对照研究(偏倚的可能性低),或来自没有异质性的、完好进行的随机研究的荟萃分析
II 类	证据来自小样本的随机研究或怀疑有偏倚的大样本随机研究(方法学评估质量低),或来自这些研究或有异质性研究的荟萃分析
III 类	证据来自前瞻性队列研究
IV 类	回顾性队列研究或病例对照研究
推荐强度	
强推荐	专家组意见基本一致(90%)
弱推荐	大部分专家组意见一致(>75%)

性间皮瘤的遗传途径^[17]。另外,慢性炎症^[18]、碳纳米管^[18]、猿猴病毒 40^[18]也可能与 MPM 发病风险增加相关,但仍需进一步证实。

我国浙江省的余姚市和慈溪市是恶性间皮瘤的高发地区,这与该地区自 20 世纪 60 年代以来有较多石棉家庭工厂(作坊)有关,其中石棉纺织女工的发病率明显较高。中国东部沿海地区 MPM 流行病学特征表现为:(1)发病年龄低,平均发病年龄为 50 岁;(2)女性发病率较高;(3)发病类型以腹膜间皮瘤为主^[19-20]。回顾性调查数据显示,我国东部沿海地区的 MPM 误诊比例高达 2/3,这与该病相对罕见,且诊断不足相关^[19]。

四、辅助检查的应用更新

【共识 2】胸腹部增强 CT 是目前 MPM 首选的影像学诊断方法。超声检查、PET/CT 和 MRI 等影像学方法有各自的特点和优势,可根据不同情况优先选择使用(强推荐,Ⅱ类证据):

- 在对胸膜结节进行评估、鉴别和穿刺活检,或对胸腔积液及心包积液抽取定位时,推荐使用超声检查。
- 在观察胸壁、膈肌和大血管侵犯等特殊情况下,推荐使用胸部 MRI 检查。
- 在治疗前可考虑完善 PET/CT 检查,以进行更加精确的分期和指导后续治疗。
- 由于检查费用昂贵,目前不推荐将 PET/CT 和 MRI 检查作为常规随访的检查手段。

(一)增强电子计算机断层扫描(CT)

CT 扫描诊断在 MPM 中具有较高的灵敏度和特异度。基于 MPM 胸腔镜活检结果的回顾性分析(370 例)显示,CT 检测的灵敏度和特异度分别为 68%和 78%^[21]。临床报告提示,基于 CT 扫描结果进行 MPM 分期的准确性为 65%^[22];在评价沿横膈发展的间皮瘤的可切除性方面,CT 扫描的灵敏度>95%^[23]。由此可见,CT 检查不仅可用于评估 MPM 原发肿瘤范围、区域侵袭、淋巴结转移和胸外及腹膜外播散情况,在治疗随访及疗效评价中也是重要的辅助检查手段^[4,1],是目前 MPM 首选的影像学检查方法。

(二)超声检查

MPM 在超声图像上通常表现为局限或弥漫性的不规则结节状或肿块状胸膜增厚,伴或不伴有胸腔积液,当胸膜增厚超过 1 cm 且伴有胸腔积液时,超声提示 MPM^[24-25]。在对胸腔积液的初步评价中,超声对胸腔积液的检测和定量具有较高的灵敏度,这在图像引导技术(胸腔穿刺术、穿刺活检、引流管放置)中起着关键作用。超声检查可识别复杂的、分隔型的胸腔积液,其灵敏度高于 CT。一项使用类似 CT 形态学标准(胸膜增厚> 1 cm,胸膜和膈胸膜增厚> 7 mm)的研究证实,超声检查区分恶性和良性胸腔积液的总体灵敏度为 79%,特异度为 100%,优于 CT 检查^[24-25]。

(三)磁共振成像(MRI)

MRI 在判定胸壁、纵隔、膈肌及腹腔脏器是否受侵方面,较其他影像学方法具有更高的灵敏度^[26]。其可利用多序列及功能成像方式,如高 b 值磁共振扩散加权成像(DWI)图像评估胸腹部病灶的良恶性,并可能避免不必要的侵入性诊断。对禁忌注射碘造影剂的患者,MRI 是观察纵隔、大血管受侵及肿大淋巴结的首选检查,无造影剂的情况下也可准确判断淋巴结形态、大小及内部信号,并可应用多种成像序列,提高淋巴结转移检出的准确性,转移淋巴结在 T1WI 呈等低信号,T2WI 呈中-高信号,内信号均匀,坏死少见,增强后可见均匀强化,在高 b 值 DWI 图像中常呈高信号^[26]。

(四)正电子发射计算机断层扫描(PET/CT)

PET/CT 主要用于手术患者的分期评估,该方法能更好地显示胸内、外淋巴结转移和远处转移,对 MPM 分期较胸部 CT、MRI 更加精确,也有助于评估治疗反应和检测复发^[27]。与单纯采用 CT 相比,PET/CT 对Ⅱ期(分别为 77%和 100%, $P<0.01$)和Ⅲ期(分别为 75%和 100%, $P<0.01$)MPM 分期的特异度更高^[28]。但 PET/CT 对 N₂期和 T₄期 MPM 的灵敏度较低(分别为 38%和 67%)^[28]。研究证明 PET/CT 能在 25%~41%初始评估可手术的患者中检测到胸外转移,从而改变分期,避免手术^[29]。PET/CT 显像判断胸膜间皮瘤的灵敏度、特异度和准确性分别为 86%、89%和 87%,使用延迟扫描(注射后 90~120 min 延迟采集)可提高灵敏度和特异度^[30]。

五、胸膜活检和病理学检查的常规及特殊操作

【共识 3】推荐将超声和 CT 引导的穿刺活检作为标准操作,包括疑似 MPM 锁骨上、肝脏等处转移时。推荐将胸腔镜检查 and 活检作为在特定情况下的有效补充手段,以及进行胸膜肿瘤扩散镜检分期的标准操作(强推荐,Ⅱ类证据)。

【共识 4】肉瘤样 MPM 细胞通常不会脱落至浆膜腔,因此不常规推荐胸腔积液细胞学检查作为确诊依据。在难以获取足量组织标本的情况下,推荐通过胸腔积液脱落细胞学检查明确诊断,但需要对反应性间皮增生、恶性间皮瘤和转移癌的细胞形态学特征进行区分(强推荐,Ⅱ类证据)。

【共识 5】组织病理学检查是诊断 MPM 的金标准。不同组织学亚型预后不同,因此组织样本的病理诊断应提示组织学亚型。原位间皮瘤已被列入 2021 版 WHO 分类中,可通过免疫组化检测 BAP1 和/或 MTAP 丢失,和/或通过荧光原位杂交检测 *CDKN2A* 纯合子缺失辅助诊断。上皮样弥漫性间皮瘤的核分级,建议在病理报告中记录核分级和其他组织学预后特征(强推荐,Ⅱ类证据)。

【共识 6】免疫组化在恶性间皮瘤的诊断中尤为重要,推荐至少选用 3 个间皮瘤标记和 3 个其他肿瘤标记。免疫组化检测 BAP1、EZH2 和 MTAP 可用于鉴别良性间皮增生和恶性间皮瘤。MPM 中最常见的基因改变包括 *BAP1*、*CDKN2A*、*NF2*、*TP53*、*SETD2* 和 *SETDB1*。对于无石棉暴露史、发病年龄低、有多种肿瘤家族聚集现象的患者,推荐 *BAP1* 胚系检测(强推荐,Ⅲ类证据)。

病理学检查是确诊 MPM 的金标准。通过开放手术和多种影像学手段可以获取病理学诊断的组织学和细胞学检查样本。胸膜活检术是获取病理学组织样本的主要方法,通常由 CT、超声引导下经皮穿刺活检进行,必要时经胸腔镜检查。

(一)超声或 CT 引导的经皮穿刺活检

超声引导经皮胸膜病变的穿刺术并发症少,耗时短,安全可靠,无辐射,并能提供实时动态显示,具有较高的准确率^[31],可作为 MPM 穿刺活检的有效补充手段^[4,32]。当 MPM 患者疑似锁骨上、肝脏等处

转移时,可选择超声检查评估,必要时行超声引导下穿刺活检以明确病理诊断^[4,32]。

CT 引导胸膜病变穿刺的整体空间分辨率高,可明确选择穿刺病灶,穿刺时能准确显示针尖位置,但因存在放射性、非实时显示和切面相对固定等不足,其在临床的应用受到限制。尤其对于一些小结节和角度欠佳病灶,CT 引导将显著影响患者舒适度和延长穿刺时间,可能增加穿刺并发症,即便采用荧光显像方法,仍无法改善上述情况^[31,33]。

(二)胸腔镜检查

当临床和影像学检查怀疑间皮瘤时,行胸腔镜检查以获得明确的病理学组织标本^[1]。胸腔镜能全面检查胸膜,获取较充足的活检组织(足够的脂肪和/或肌肉组织以确定是否有肿瘤浸润),其诊断率>90%^[1]。相比开胸手术,胸腔镜检查创伤小,同时可进一步处理胸腔积液与病变胸膜,行肿物切除手术或胸膜粘连固定术^[34]。此外,胸腔镜检查也可指导 MPM 分期。

(三)细胞学检查

胸腔积液是许多 MPM 患者就诊的首要原因,因此胸腔积液细胞学检查通常是首个进行的诊断性操作,也是早期诊断 MPM 的方法之一^[25,35]。此外,部分患者难以获得足量组织标本,只能依靠胸腔积液脱落细胞学明确病变性质,此时,需要区分反应性间皮增生、间皮瘤和转移癌的细胞形态学特征^[35]。

需注意的是,肉瘤样间皮瘤中的恶性细胞不会脱落到积液中,如进行胸腔积液细胞学检查,胸腔积液中可能含有误导病理专家的反应性上皮样间皮细胞^[35]。

(四)组织学诊断

MPM 组织学亚型主要有上皮样型、肉瘤样型和双相型三种类型^[36-37]。双相型是同时含有上皮样和肉瘤样成分的混合亚型,且每种成分均不低于 10%。如果任一成分小于 10%,则诊断为肉瘤样为主或上皮样为主。但小活检标本中只要出现肉瘤样及上皮样间皮瘤两种成分,无论含量多少,均应被诊断为双相型间皮瘤。原位间皮瘤(MIS)在 2021 版 WHO 肿瘤分类中被提出,被认为是恶性间皮瘤的前期病变^[36-37]。大多数 MIS 患者出现复发性原因不明的胸腔积液。影像学或胸膜目视检查没有明显的肿瘤证据。诊断需要多个胸膜标本(理想情况为 100~200 mm²),以及临床和影像学资料^[36-37]。

上皮样弥漫性胸膜间皮瘤的核分级和坏死情况

对总生存期具有预测作用。由 EURACAN/IASLC 提出并被 2021 版 WHO 分类采用的 MM 分级系统,推荐使用具最高分级特征的区域,将肿瘤划分为低级别或高级别。建议在活检和切除标本中常规报告核级别,以协助识别更有侵袭性的肿瘤^[36-37]。

免疫组化在 MPM 的诊断中起了非常重要的作用,通过免疫组化鉴别诊断 MPM、其他肿瘤和反应性间皮增生。免疫组化至少选用 3 个间皮瘤标记和 3 个其他肿瘤标记。常用的间皮瘤标记有:Calretinin、CK5/6、WT-1 和 D2-40 等^[38];癌的标记有:MOC31、BerEP4、CEA 和 B72.3 等^[38]。BAP1^[39-40]和 EZH2^[41],是鉴别良性间皮增生和恶性间皮瘤的可靠标志物。MTAP 可作为 CDKN2A 纯合缺失的替代免疫组化标志物^[40,42]。

恶性间皮瘤最常见的遗传改变有 BAP1、CDKN2A、NF2、TP53、SETD2 和 SETDB1^[43-44]。FISH 检测 P16/CDKN2A 缺失可用于鉴别良恶性间皮增生^[45],但是不能用于区分恶性间皮瘤与腺癌。FISH P16/CDKN2A 检测的灵敏度为 41.2%~100%,阳性预测值为 100%^[46]。BAP1 是恶性间皮瘤中最常见的突变基因^[47],胚系 BAP1 突变与葡萄膜黑色素瘤、肾细胞瘤和其他恶性肿瘤相关,因此称为“BAP1 肿瘤综合征”^[48]。BAP1 胚系突变的患者家族易患多种肿瘤,发病年龄低,有家族聚集现象,推荐无石棉暴露史的患者进行 BAP1 胚系基因检测。

六、手术治疗

【共识 7】较早期(I~II 期)的上皮样 MPM 患者首选手术治疗。胸膜外全肺切除术由于手术创伤大,对生活质量影响大,目前国内外临床已较少使用。对于可手术的 MPM 患者,专家组建议采用胸膜切除术或剥脱术(强推荐,II 类证据)。

【共识 8】对于不可手术切除的患者,如需处理胸腔积液,推荐使用滑石粉胸膜固定术或胸膜导管引流。在支持治疗中,推荐使用滑石粉胸膜固定术来预防恶性胸腔积液复发(强推荐,II 类证据)。

MPM 手术治疗的目标是切除所有肉眼可见或可触及的肿瘤,即完全肿瘤细胞减灭术。在不能彻底切除肉眼所见肿瘤的情况下,如多部位胸壁侵犯,则

应中止手术。MPM 的手术切除方式主要有:(1)胸膜切除术或剥脱术(pleurectomy/decortication,P/D),彻底切除受累胸膜及所有肿瘤组织;(2)胸膜外全肺切除术(extrapleural pneumonectomy,EPP),大范围切除受累胸膜、肺、同侧膈肌和心包。P/D 和 EPP 均旨在切除肉眼可见或可触及的肿瘤,应切除至少 3 组及以上的纵隔淋巴结,但两者均难以达到 R0 切除。

因缺乏大型随机对照临床试验的结果,MPM 术式的选择存在争议。NCCN 指南指出:对于早期疾病(病变限于胸膜,没有 N₂ 淋巴结转移),组织学类型为上皮样的高风险患者,P/D 可能比 EPP 更安全;如果存在 N₂ 淋巴结转移,仅在 MPM 专业中心开展的临床研究中考考虑手术切除治疗^[5]。多中心回顾性分析(663 例)显示,行 P/D 患者的总体生存优于行 EPP 的患者^[49];荟萃分析发现,行 P/D 患者的围手术期(30 d 内)死亡率低于 EPP,而两者在 2 年长期死亡率方面类似^[50]。相比接受 EPP 的患者,较早阶段(I 和 II 期)MPM 患者接受 P/D 可显著改善生活质量^[51]。

恶性胸腔积液(MPE)是 MPM 的常见并发症,胸膜固定术是一种促进脏层和壁层胸膜粘连的手术,可防止积液再次积聚,并改善症状,从而减少因胸腔穿刺术而反复住院的需求^[52]。胸膜固定术可以通过化学硬化剂或者在胸腔镜检查或开胸手术中物理磨损胸膜表面来完成。在用于胸膜固定术的各种硬化剂中,滑石粉被认为是最有效的^[52]。滑石粉胸膜固定术可以有效缓解 MPE 的症状^[52]。NCCN 指南建议:对于不可手术的患者,如果需要处理胸腔积液,推荐使用滑石粉胸膜固定术或胸膜导管引流;对于有可能手术的患者,则首选引流^[5]。在支持治疗中,滑石粉胸膜固定术可有效预防胸腔积液复发,但需要充分扩张肺^[53]。

七、内科治疗

【共识 9】对于不可手术切除的 MPM 患者,一线治疗优先推荐培美曲塞联合铂类以及贝伐珠单抗或者使用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗;肉瘤型优先推荐纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(强推荐,I 类证据)。

【共识 10】在有条件开展的机构,对不可手术切除的 MPM 患者一线治疗可考虑使用肿瘤电场治疗(TTFs)联合化疗(培美曲塞+铂类)(强推荐,II

类证据)。

【共识 11】对于一线未接受过免疫治疗的患者,纳武利尤单抗+伊匹木单抗、纳武利尤单抗和帕博利珠单抗单药也推荐作为 MPM 的二线及以上治疗选择(强推荐,Ⅱ类证据)。

【共识 12】对于一线治疗未使用培美曲塞的不可切除晚期 MPM 患者,二线可选用培美曲塞(强推荐,Ⅱ类证据)。

(一)一线治疗

对不可手术切除的 MPM 患者,化疗是传统的标准一线治疗,首选方案包括培美曲塞+顺铂双药或培美曲塞+顺铂+贝伐珠单抗三药^[5]。特定情况下推荐使用的治疗方案有培美曲塞+卡铂+贝伐珠单抗(不耐受顺铂)、吉西他滨联合顺铂(无法使用培美曲塞),以及单用培美曲塞或长春瑞滨(不耐受含铂化疗)^[5]。MPM 具有高度的组织学异质性,不同组织学分型的 MPM 对化疗的治疗敏感性也存在差异,上皮样 MPM 对化疗相对较敏感,中位总生存期(OS)可达 13.1 个月;而非上皮样 MPM 则对化疗不敏感,尤其是肉瘤样间皮瘤,中位 OS 仅约 4 个月^[54]。

近年来免疫治疗在 MPM 中的探索和应用获得显著发展,其中 CheckMate-743 研究首次证实了细胞程序性死亡因子-1(PD-1)抗体纳武利尤单抗和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)抗体伊匹木单抗联合的双免疫疗法相比化疗能够改善不可切除 MPM 患者的 OS,CheckMate-743 研究在 605 例未经治疗的、组织学确诊为不可切除的 MPM 患者中比较了双免疫联合方案和化疗(培美曲塞+铂类)治疗的结果^[55]。中位随访 29.7 个月的数据显示,一线双免疫联合治疗组患者的 OS 较化疗组显著改善(18.1 个月 vs 14.1 个月;HR=0.74,P=0.002),两组患者的 2 年总生存率分别为 41%和 27%。安全性方面,双免疫方案治疗的总体不良反应发生率和 3/4 级不良反应发生率低于化疗组。无论 MPM 组织学分型以及 PD-L1 表达水平如何,双免疫治疗组均有生存获益^[55]。非上皮样与上皮样 MPM 患者接受双免疫治疗的 OS 无明显差异(18.1 个月 vs 18.7 个月),考虑到非上皮样 MPM 患者对化疗的敏感性偏低,因此在非上皮样 MPM 患者中,双免疫治疗相较化疗的生存优势尤为显著^[55]。美国食品药品监督管理局(FDA)在

2020 年 10 月批准纳武利尤单抗+伊匹木单抗双免疫方案用于 MPM 一线治疗。2021 年 6 月,纳武利尤单抗+伊匹木单抗的这一适应证在我国获批。

另一个受到关注的新疗法是肿瘤电场治疗(TTFields)联合药物治疗。TTFields 是一种便携式、无创的局部抗肿瘤治疗方法,通过低强度(1~3 V/cm)、中频交流电场(100~300 kHz),作用于增殖癌细胞的微管蛋白,干扰肿瘤细胞有丝分裂,使受影响的癌细胞凋亡从而抑制肿瘤生长。STELLAR 研究入组了不可手术切除的初治 MPM 患者,采用频率为 150 kHz 的连续电场治疗联合静脉培美曲塞+铂类化疗 6 个周期^[56]。结果显示,疾病控制率(DCR)达到 97%,客观缓解率(ORR)为 40%,中位 OS 达 18.2 个月(95%CI: 12.1~25.8),其中上皮样 MPM 患者中位 OS 可延长至 21.2 个月,非上皮样患者的中位 OS 为 12.1 个月^[56]。2019 年 5 月,TTFields 经美国 FDA 批准联合化疗用于不可切除 MPM 的一线治疗。

(二)二线治疗

MPM 一线治疗失败后的二线治疗选择,传统的推荐方案是更改化疗方案,包括培美曲塞[适用人群:一线治疗未使用培美曲塞的患者^[5];或一线含培美曲塞方案治疗失败后再次使用,尤其是年轻、健康状况良好、一线治疗无进展生存期(PFS)较长的患者^[57]],吉西他滨和长春瑞滨^[5]。

多个免疫治疗方案可作为二线优选方案,包括纳武利尤单抗单药^[58-59]或联合伊匹木单抗^[5],以及帕博利珠单抗单药^[5]。一项随机、非比较性Ⅱ期研究(IFCT-1501 纳入 125 例 MAPS2)经治 MPM 患者,比较了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组或纳武利尤单抗单药组的临床结局,结果显示两组患者 12 周的 DCR 分别为 50%和 44%,ORR 分别为 28%和 19%^[58]。Ⅱ期单臂研究(INITIATE)也评估了双免疫联合方案在至少接受过一种铂类化疗后疾病进展的 MPM 患者的疗效,结果显示 29%(10 例)患者达到部分缓解(PR),38%(13 例)患者达到疾病稳定(SD),总 DCR 达 68%^[59]。

八、放射治疗

【共识 13】对术后患者,如体能评分良好,肺功能和肾功能良好,腹部、对侧胸部或其他部位不存在病

变,可考虑术后半侧胸腔辅助放疗以降低局部复发率,延长生存期需吸氧治疗的患者,不考虑术后辅助放疗(强推荐,Ⅱ类证据)。

【共识 14】半胸辅助放疗需在有丰富放疗经验的中心进行,临床可使用的方式主要包括调强适形放疗(IMRT)和容积弧形调强放疗(VAMT)(强推荐,Ⅲ类证据)。

【共识 15】化疗前确定大体肿瘤体积(GTV)和计划靶体积(PTV)以 CT 扫描为基础。在配备了磁共振图像融合成像技术的机构,可参考 MRI 扫描结果作为补充(强推荐,Ⅲ类证据)。

【共识 16】局部复发好发于胸腔手术区域(如胸膜抽吸、活检、胸腔引流和胸腔镜检查),专家组建议对胸部手术部位及早接受低剂量放射治疗(8 Gy 单次),以预防和降低手术或穿刺部位种植转移(强推荐,Ⅲ类证据)。

【共识 17】对存在明显疼痛和纵隔综合症的晚期 MPM 患者,可进行姑息性放疗,目前国外推荐的剂量方案包括 8 Gy 单次、4 Gy 5 次或 3 Gy 10 次,临床实践中可根据患者的耐受性和止痛效果进行剂量调整(强推荐,Ⅱ类证据)。

近 20 年间随着高度适形放疗如调强放疗(IMRT)的应用,研究者可以优化完成半胸腔的高剂量放疗,促进了 MPM 放疗的进展。目前已进入临床应用的术后半侧胸腔辅助放疗方式主要包括 IMRT、三维适形放疗(3D-CRT)和容积弧形调强放疗(VAMT)^[60]。临床研究已确认 IMRT 可降低术后局部复发率,效果优于 3D-CRT^[61-62],但临床也报告了较高的致死性放射性肺炎风险(15%~46%)^[63-64]。多项研究证实,如严格限制对侧肺,IMRT 大剂量半胸放疗科可安全实施,3~4 级放射性肺炎发生率降低至<14%,5 级(致死性)放射性肺炎发生率降低至<6%^[60,65-70]。

可基于 PET/CT 治疗计划扫描勾画大体肿瘤体积(GTV)和临床靶体积(CTV),并通过四维(4D)CT 确定的内部靶体积(ITV)校正^[6]。在存在大体肿瘤并且采用保肺治疗方案时,MRI 扫描的成像模式更具优势,在这种情况下,T1、T2、脂肪抑制序列和弥散加权 MRI 可极大地辅助靶区勾画^[6]。因此,在配备了磁共振图像融合成像技术的机构,MRI 扫描结果

可作为重要的补充。

局部复发好发于胸腔手术区域(如胸膜抽吸、活检、胸腔引流和胸腔镜检查),是否应常规对 MPM 手术通道部位进行预防性的低剂量放射治疗,目前的证据存在争议。2016 年发表的 SMART Ⅲ期研究^[71]显示,相比延迟放疗(出现明显穿刺通道转移),预防性放疗并不能明显降低穿刺通道的复发风险,也没有进一步改善患者生活质量、减少胸部疼痛和止痛剂的使用。但在未接受化疗的患者中,预防性放疗的确能够降低穿刺部位的复发风险^[72]。结合临床实践经验,本共识的专家组一致推荐对胸部手术部位及早接受低剂量放疗,以降低手术或穿刺部位肿瘤种植。

对存在明显疼痛和纵隔综合症的晚期 MPM 患者,通常可进行姑息性放疗。ASCO 专家小组和美国国家癌症研究所胸部恶性肿瘤指导委员会均推荐的标准姑息放疗方案包括:8 Gy/1 Fx、20 Gy/5 Fx 或 30 Gy/10 Fx^[72]。现有的证据显示,相比 3 Gy/10 Fx 分割方案,每日 4 Gy 或更高的照射剂量可更有效地缓解胸壁疼痛^[6]。一些患者可以考虑更高的总剂量,以优化症状缓解率,包括 30~39 Gy/10~13 Fx 或 20~40 Gy/5~10 Fx^[6]。

九、姑息和支持治疗

【共识 18】MPM 患者姑息和支持治疗的重点是疼痛管理,以及缓解呼吸困难和缺氧症状(强推荐,Ⅱ类证据)。

【共识 19】MPM 患者的癌症疼痛管理方法有药物治疗(参考 WHO 癌症疼痛缓解三阶梯治疗方法)和姑息性放疗。有条件的医疗机构可应用 TTFields。

【共识 20】因肿瘤分期或疾病状态而不适合接受肉眼完全切除手术,但有临床症状,且胸腔穿刺和导管引流治疗无效的患者,可考虑保留实质的减瘤手术。以释放受压的肺,改善呼吸功能(弱推荐,Ⅲ类证据)。

MPM 患者的姑息和支持治疗重点是疼痛管理,缓解呼吸困难和缺氧症状。

(一)疼痛管理

第一,MPM 患者的癌症疼痛管理方法首选药物治疗和姑息性放疗,手术在症状缓解中的作用仍存在争议;第二,对于中度疼痛,加用弱阿片类药物,如可待因或曲马多;第三,对于重度疼痛,加用强阿片

类药物^[73]。MPM 表现出两种最难控制的疼痛:癌症诱导的骨痛和神经性疼痛,由于对神经血管束的局部效应,MPM 患者的疼痛体验具有强烈的神经病变成成分^[73]。除阿片类药物外,还可使用辅助药物靶向特定的神经病理性疼痛机制,最常用的是三环类抗抑郁药和抗癫痫药,如加巴喷丁和普瑞巴林^[73-74]。

对于 MPM 患者,鉴于肺、心脏等危及器官的严格剂量,肿瘤放疗往往很难达到根治性的剂量,因此在肿瘤治疗上更多的是以缓解症状为目的^[73]。

此外,TTFields 作为局部治疗,在缓解疼痛方面具有一定的优势,在有条件开展的医疗机构可推荐使用^[75]。

(二)缓解呼吸困难和缺氧症状

可采用姑息性手术以释放受压的肺,改善呼吸功能。姑息性手术治疗的适合人群包括因肿瘤分期或疾病状态而不适合接受肉眼完全切除手术,但有临床症状,且胸腔穿刺和导管引流治疗无效的患者^[56]。手术方式包括:保留实质的减瘤 P/D 手术或部分胸膜切除术[可使用电视辅助胸腔镜(VATS)手术];留置胸腔导管可快速缓解复发性胸腔积液;采用滑石粉胸膜固定术可有效预防胸腔积液复发^[59]。

十、总结与展望

本共识讨论和制定的目的在于将 MPM 诊疗领域近年来的新进展整合到临床实践中。我们希望通过本文帮助临床医师了解这些新方法的应用原理,并规范使用,提高我国 MPM 患者的确诊率,改善临床预后。在临床实践中可根据患者具体情况,综合考虑,个体化使用不同的诊断方法和治疗方案。

未来许多问题有待解决,包括规范 MPM 的筛查流程;探讨可靠的筛查指标和疗效生物标志物;建立数据平台,勾画我国 MPM 患者的病理特征和基因图谱。

中医中药是中华民族原创的、自成体系的医学科学,在 MPM 的诊疗中,也需要重视并合理使用中西医结合方法。

参加编写专家(以姓氏笔画为序):

马智勇(河南省肿瘤医院),王俊(北京大学人民医院),方美玉(浙江省肿瘤医院),王悠清(浙江省

肿瘤医院),毛伟敏(浙江省肿瘤医院),艾星浩(上海交通大学附属胸科医院),卢红阳(浙江省肿瘤医院),叶雪梅(浙江省肿瘤医院),刘安文(南昌大学第二附属医院),刘俊平(浙江省肿瘤医院),陆舜(上海交通大学附属胸科医院),杨帆(北京大学人民医院),张爱琴(浙江省肿瘤医院),张力(中山大学附属肿瘤医院),张真发(天津市肿瘤医院),范云(浙江省肿瘤医院),罗辉(江西省肿瘤医院),郑建军(宁波第二医院),周清(广东省人民医院),胡成平(中南大学湘雅医院),赵琼(杭州树兰医院),顾康生(安徽医科大学第一附属医院),郭振英(浙江省肿瘤医院),袁双虎(山东省肿瘤医院),黄云超(云南省肿瘤医院),程蕾(浙江省肿瘤医院),程颖(吉林省肿瘤医院),蒋友华(浙江省肿瘤医院),裘国勤(浙江省肿瘤医院)

参考文献:

- [1] Opitz I, Scherpereel A, Berghmans T, et al. ERS/ESTS/E-ACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2020, 58(1): 1-24.
- [2] Røe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic [J]. Eur Respir Rev, 2015, 24(135): 115-131.
- [3] Sung H, Ferlay J, Rebecca L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2022, 33(2): 129-142.
- [5] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: malignant pleural mesothelioma (Version 2. 2021)[EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf.
- [6] Gomez DR, Rimner A, Simone CB 2nd, et al. The use of radiation therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma: expert opinion from the National Cancer Institute Thoracic Malignancy Steering Committee, International Association for the Study of Lung Cancer, and Mesothelioma Applied Research Foundation [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(7): 1172-1183.
- [7] 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 中国恶性

- 胸膜间皮瘤临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(4):383-394.
- Chinese Medical Doctor Association Oncology Multidisciplinary Medical Committee. Chinese guidelines for clinical diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma (2021 edition)[J]. Chinese Journal of Oncology, 2021, 43(4): 383-394.
- [8] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1.Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4):383-394.
 - [9] 赫捷, 魏文强. 2019 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020:216-217.
He J, Wei WQ. 2019 annual report of Chinese cancer registration[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020:216-217.
 - [10] Zhao J, Zuo T, Zheng R, et al. Epidemiology and trend analysis on malignant mesothelioma in China [J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(4):361-368.
 - [11] 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.
 - [12] Teta MJ, Lau E, Scurman BK, et al. Therapeutic radiation for lymphoma[J]. Cancer, 2007, 109(7):1432-1438.
 - [13] Chirieac LR, Barletta JA, Yeap BY, et al. Clinicopathologic characteristics of malignant mesotheliomas arising in patients with a history of radiation for Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(36):4544-4549.
 - [14] Carbone M, Kanodia S, Chao A, et al. Consensus report of the 2015 Weinman International Conference on mesothelioma[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(8):1246-1262.
 - [15] Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM, 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.
 - [16] Pastorino S, Yoshikawa Y, Pass HI, et al. A subset of mesotheliomas with improved survival occurring in carriers of BAP1 and other germline mutations [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(35):3485-3494.
 - [17] Kharazmi E, Chen T, Fallah M, et al. Familial risk of pleural mesothelioma increased drastically in certain occupations: a nationwide prospective cohort study[J]. Eur J Cancer, 2018, 103:1-6.
 - [18] Attanoos RL, 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] 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.
 - [20] 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.
 - [21] Arnold DT, Maskell N. Imaging for malignant pleural effusions—still no routine role of positron emission tomography[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(4):1079-1081.
 - [22] Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging[J]. Am J Roentgenol, 1999, 172(4):1039-1047.
 - [23] Patz Jr EF, Shaffer K, Pivnicka-Worms DR, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability[J]. Am J Roentgenol, 1992, 159(5):961-966.
 - [24] Cardinale L, Ardisson F, Gned D, et al. Diagnostic imaging and workup of malignant pleural mesothelioma[J]. Acta Biomed, 2017, 88(2):134-142.
 - [25] Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion[J]. Thorax, 2009, 64(2):139-143.
 - [26] Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET [J]. Radiographics, 2004, 24(1):105-119.
 - [27] Rusch VW, Gill R, Mitchell A, et al. A multicenter study of volumetric computed tomography for staging malignant pleural mesothelioma [J]. Ann Thorac Surg, 2016, 102(4):1059-1066.
 - [28] Zahid I, Sharif S, Routledge T, et al. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 12(2):254-259.
 - [29] 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]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 129(6):1364-1370.
 - [30] Dubreuil J, Giammarile F, Rousset P, et al. The role of 18F-FDG-PET/ceCT in peritoneal mesothelioma[J]. Nucl Med Commun, 2017, 38(4):312-318.
 - [31] Niu XK, Bhetuwal A, Yang HF. CT-guided core needle biopsy of pleural lesions: evaluating diagnostic yield and associated complications[J]. Korean J Radiol, 2015, 16(1):206-212.
 - [32] Hallifax RJ, Corcoran JP, Ahmed A, et al. Physician-based ultrasound-guided biopsy for diagnosing pleural disease[J]. Chest, 2014, 146:1001-1006.

- [33] Sconfenza LM, Mauri G, Grossi F, et al. Pleural and peripheral lung lesions: comparison of US- and CT-guided biopsy[J]. *Radiology*, 2013, 266(3):930–935.
- [34] 陈展群, 鲁继斌. 恶性胸膜间皮瘤研究进展[J]. *肿瘤研究与临床*, 2018, 30(12):871–874.
Chen ZQ, Lu JB. Research progress of malignant pleural mesothelioma[J]. *Cancer Research & Clinic*, 2018, 30(12):871–874.
- [35] Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(8):1317–1331.
- [36] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours: thoracic tumours[M]. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2021.
- [37] Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the pleura: advances since the 2015 classification [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(5):608–622.
- [38] 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.
- [39] Hwang HC, Pyott S, Rodriguez S, et al. BAP1 Immunohistochemistry and p16 FISH in the diagnosis of sarcomatous and desmoplastic mesotheliomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40:714–718.
- [40] Yoshimura M, Kinoshita Y, Hamasaki M, et al. Highly expressed EZH2 in combination with BAP1 and MTAP loss, as detected by immunohistochemistry, is useful for differentiating malignant pleural mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia[J]. *Lung Cancer*, 2019, 130:187–193.
- [41] Ang PP, Tan GC, Karim N, et al. Diagnostic value of the EZH2 immunomarker in malignant effusion cytology [J]. *Acta Cytologica*, 2020, 64:248–255.
- [42] Berg KB, Dacic S, Miller C, et al. Utility of methylthioadenosine phosphorylase compared with BAP1 immunohistochemistry, and CDKN2A and NF2 fluorescence in situ hybridization in separating reactive mesothelial proliferations from epithelioid malignant mesotheliomas[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142(12):1549–1553.
- [43] Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations[J]. *Nat Genet*, 2016, 48:407–416.
- [44] Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, et al. Integrative molecular characterization of malignant pleural mesothelioma[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8:1548–1565.
- [45] Nabeshima K, Matsumoto S, Hamasaki M, et al. Use of p16 FISH for differential diagnosis of mesothelioma in smear preparations[J]. *Diagn Cytopathol*, 2016, 44(9):774–780.
- [46] Walts AE, Hiroshima K, McGregor SM, et al. BAP1 immunostain and CDKN2A(p16) FISH analysis: clinical applicability for the diagnosis of malignant mesothelioma in effusions[J]. *Diagn Cytopathol*, 2016, 44(7):599–606.
- [47] Nasu M, Emi M, Pastorino S, et al. High incidence of somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(4):565–576.
- [48] Carbone M, Yang H, Pass HI, et al. BAP1 and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(3):153–159.
- [49] Flores RM, Pass HI, Seshan VE, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135(3):620–626.
- [50] 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, 83(2):240–245.
- [51] Sotiris P, Sayonara P. Surgical management of malignant pleural mesothelioma: impact of surgery on survival and quality of life—relation to chemotherapy, radiotherapy, and alternative therapies [J]. *ISRN Surg*, 2014, 2014:817203.
- [52] Lumachi F. Talc pleurodesis as surgical palliation of patients with malignant pleural effusion. Analysis of factors affecting survival[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(11):5071–5074.
- [53] Bueno R, Opitz I. Surgery in malignant pleural mesothelioma[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(11):1638–1654.
- [54] Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment[J]. *Eur Respir Rev*, 2016, 25(142):472–486.
- [55] Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, 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.
- [56] Ceresoli GL, Aerts JG, 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.
- [57] Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey[J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(3):360–367.
- [58] Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2):239–253.
- [59] Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(3):260–270.
- [60] Perrot M, Wu L, Wu M, et al. Radiotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9):e532–e542.
- [61] Gomez DR, Hong DS, Allen PK, et al. Patterns of failure, toxicity, and survival after extrapleural pneumonectomy and hemithoracic intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(2):238–245.
- [62] Krayenbuehl J, Dimmerling P, Ciernik IF, et al. Clinical outcome of postoperative highly conformal versus 3D conformal radiotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9:32.
- [63] Allen AM, Czerminska M, Jänne PA, et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(3):640–645.
- [64] Kristensen CA, Nøttrup TJ, Berthelsen AK, et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma[J]. *Radiation Oncol*, 2009, 92(1):96–99.
- [65] Thieke C, Nicolay NH, Sterzing F, et al. Long-term results in malignant pleural mesothelioma treated with neoadjuvant chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10:267.
- [66] Rice DC, Smythe WR, Liao Z, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(2):350–357.
- [67] Patel PR, Yoo S, Broadwater G, et al. Effect of increasing experience on dosimetric and clinical outcomes in the management of malignant pleural mesothelioma with intensity-modulated radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(1):362–368.
- [68] Tonoli S, Vitali P, Scotti V, et al. Adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. Prospective analysis of a multi-institutional series[J]. *Radiation Oncol*, 2011, 101(2):311–315.
- [69] Ahamad A, Stevens CW, Smythe WR, et al. Intensity-modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(3):768–775.
- [70] Du KL, Both S, Friedberg JS, et al. Extrapleural pneumonectomy, photodynamic therapy and intensity modulated radiation therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(5):425–429.
- [71] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8):1094–1104.
- [72] Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(13):1343–1373.
- [73] Saunders J, Ashton M, Hall C, et al. Pain management in patients with malignant mesothelioma: challenges and solutions[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2019, 10:37–46.
- [74] Laird B, Colvin L, Fallon M. Management of cancer pain: basic principles and neuropathic cancer pain [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(8):1078–1082.
- [75] Proescholdt C, Kelly J, Weinberg U. Clinical value scores of TTFIELDS treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma using the ASCO and ESMO framework[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10 Suppl):S761.