



· 综述 ·

恶性胸膜间皮瘤治疗的研究现状与展望

赵锴乐, 王磊, 耿健雄, 崔成伟, 于雁

哈尔滨医科大学附属肿瘤医院呼吸内科, 黑龙江 哈尔滨 150000

[摘要] 恶性胸膜间皮瘤 (malignant pleural mesothelioma, MPM) 的发生主要与石棉接触史有关, 主要特点为恶性程度高、死亡率高、预后差。目前治疗MPM的手段有限、效果不甚理想, 导致MPM患者的中位总生存期 (overall survival, OS) 仅为1年左右。现有治疗手段 (包括手术、放疗、化疗、免疫治疗和靶向治疗等) 在不断发展, 为MPM患者带来了新的希望。TNM分期为早期的MPM患者可行手术治疗, 能够提高生存率和改善生活质量。但目前MPM的最佳手术方式仍然存在争议。除了手术, 放疗也是MPM治疗中的重要一环。放疗通常用于疾病的预防性治疗或疾病晚期时缓解局部症状, 并且放疗也可作为手术的新辅助、辅助治疗手段。对于经全身治疗后出现局部进展或孤立的远处转移的患者, 放疗是一种可行的选择。随着调强适形放疗 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) 和容积弧形调强放疗 (volumetric intensity-modulated arc therapy, VMAT) 等新型放疗技术的出现, 显著提高了放疗的精准性和治疗效果, 减少了正常组织的损伤。另有粒子植入可以缓解疼痛或作为局部补充治疗。化疗仍是MPM的标准治疗手段, 培美曲塞联合铂类药物被广泛应用于一线治疗, 并能显著延长患者的生存期, 然而临床上常用的二线治疗方案效果都不甚理想。免疫治疗近几年发展迅猛, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的双免疫疗法在临床疗效及安全性方面展现出优势。免疫治疗联合化疗的方案也明显延长了患者的中位生存期, 现已有多项临床试验表明, 免疫治疗联合化疗可使患者获益。MPM现有的靶向药物多针对血管生成, 其中贝伐珠单抗与化疗的联合奠定了其一线治疗的地位, 相关研究表明, 雷莫芦单抗和甲磺酸阿帕替尼具有一定的疗效及安全性。除了临床常见治疗方案外, UV1癌症疫苗联合双免疫治疗为患者带来了福音。嵌合抗原受体T (chimeric antigen receptor T, CAR-T) 细胞疗法作为一种新型治疗方法, 已有I期临床试验表明其具有良好的抗肿瘤效果。一些抗体药物偶联物类药物正在通过精准特定靶点成为MPM患者的治疗选择。此外, 电场治疗联合化疗在延长患者生存期方面也取得一定效果。尽管MPM的治疗手段不断丰富, 其诊断和治疗仍面临诸多问题, 包括早期起病隐匿、治疗过程中耐药的发生及缺乏大样本的循证医学证据支持等。未来研究应集中于提高早期诊断率、探索新型治疗策略、克服耐药性及推进个体化治疗, 并进一步加强基础研究与临床试验的衔接。通过多学科协作和持续创新, 为患者提供更有效、更安全的治疗选择, 实现改善预后的最终目标。

[关键词] 恶性胸膜间皮瘤; 内科治疗; 免疫治疗; 靶向治疗; 肿瘤疫苗治疗; 嵌合抗原受体T细胞疗法

中图分类号: R734.3 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.03.009

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82373041); 黑龙江省发展和改革委员会重点项目 (2112-230000-04-05-388351)。

利益冲突: 无。

伦理批件: 不需要。

知情同意: 不需要。

引用本文: 赵锴乐, 王磊, 耿健雄, 等. 恶性胸膜间皮瘤治疗的研究现状与展望 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(3): 326-332.

Funding: National Natural Science Foundation of China (82373041); Key project of Heilongjiang Provincial Development and Reform Commission (2112-230000-04-05-388351).

Conflicts of interest: no.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: ZHAO K L, WANG L, GENG J X, et al. Research status and prospects for the treatment of malignant pleural mesothelioma [J]. China Oncol, 2025, 35(3): 326-332.

Research status and prospects of treatment for malignant pleural mesothelioma ZHAO Kaile, WANG Lei, GENG Jianxiong, CUI Chengwei, YU Yan (Respiratory Medicine, Cancer Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China)

Correspondence to: YU Yan E-mail: yuyan@hrbmu.edu.cn

[Abstract] Malignant pleural mesothelioma (MPM) is strongly associated with a history of asbestos exposure and is characterized by high malignancy, high mortality, and poor prognosis. Current treatments for MPM are limited and generally suboptimal, resulting

in a median overall survival (OS) of approximately one year for MPM patients. However, advancements in treatment options, including surgery, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy, have brought new hope to patients with MPM. For early-stage MPM patients categorized under the TNM staging system, surgical treatment is feasible and can improve survival rates and quality of life. However, there is still debate regarding the optimal surgical approach for MPM. In addition to surgery, radiotherapy plays a vital role in MPM treatment. It is often used as prophylactic treatment or for alleviating local symptoms in advanced stages. Radiotherapy can also serve as neoadjuvant or adjuvant therapy in surgical contexts. For patients experiencing local progression or isolated distant metastases after systemic treatment, radiotherapy is a viable option. The advent of advanced radiotherapy techniques, such as intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric intensity-modulated arc therapy (VMAT), has significantly improved the precision and efficacy of radiotherapy while minimizing damage to healthy tissues. Furthermore, brachytherapy can relieve pain or act as a localized supplemental therapy. Chemotherapy remains the standard treatment for MPM. The combination of pemetrexed and platinum-based drugs is widely applied as first-line therapy and has been shown to significantly extend survival. However, commonly used second-line regimens often yield suboptimal results. In recent years, immunotherapy has developed rapidly. Dual immunotherapy with nivolumab and ipilimumab has demonstrated impressive clinical efficacy and safety. The combination of immunotherapy and chemotherapy has also notably extended patients' median survival. Multiple clinical trials have confirmed that this combination therapy benefits patients. Currently available targeted therapies for MPM primarily focus on anti-angiogenesis. Bevacizumab combined with chemotherapy has established its position as a first-line treatment. Research on ramucirumab and apatinib suggests that these drugs have certain efficacy and safety profiles. Beyond conventional treatment options, the UV1 cancer vaccine combined with dual immunotherapy offers new hope for patients. Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy is an emerging treatment method being investigated in MPM patients, with phase I clinical trials demonstrating good antitumor effects. Additionally, some antibody-drug conjugates are becoming therapeutic options for MPM through precise targeting. Tumor treating fields combined with chemotherapy has also shown efficacy in extending survival. Despite the increasing variety of treatment options for MPM, its diagnosis and treatment still face numerous challenges, including difficulties in early detection, treatment resistance, and a lack of large-scale evidence-based clinical studies. Future research should focus on improving early diagnosis rates, developing new treatment strategies, overcoming resistance, and advancing personalized therapy. Strengthening the integration of basic research and clinical trials will also be essential. Through multidisciplinary collaboration and continuous innovation, it is hoped that more effective and safer treatment options will become available, ultimately improving the prognosis of MPM patients.

[**Key words**] Malignant pleural mesothelioma; Medical treatment; Immunotherapy; Targeted therapy; Cancer vaccine therapy; Chimeric antigen receptor T cell therapy

1 概 况

间皮瘤是主要发生在胸部、腹部及内脏器官的外表面间皮部位的罕见恶性肿瘤，其发病率较低，全球癌症统计数据^[1]显示，2022年全球新发间皮瘤病例30 618例。其中，恶性胸膜间皮瘤（malignant pleural mesothelioma, MPM）的恶性程度高、患者预后差。MPM的发病与接触石棉有关，机体在接受石棉刺激后引发局部炎症和免疫抑制，进而产生恶变。MPM分为上皮型、肉瘤样型及双相型3种类型，其中上皮型占50%以上且患者预后最好，而肉瘤样型患者预后最差。MPM的发病年龄大多在40~70岁之间，男性发病率高于女性且预后更差。从最初的化疗药物问世到含铂双药化疗方案成为标准治疗，再到后来含铂药物化疗联合贝伐珠单抗的出现，化疗方案经历了不断的演变和优化。基于免疫治疗的发展，双免疫治疗方案应运而生。MPM后线的治疗手段相对局限，即化疗单药、免疫单药或双药治疗^[2]。随着医疗技术的发展，出现了许多新的治疗方式。本文介绍MPM的治疗现状和最新研

究进展，旨在为临床工作者提供一定参考。

2 研究现状

2.1 手术治疗

针对TNM分期为Ⅰ~ⅢA期的MPM患者，可以在符合手术条件的情况下进行手术治疗，其目的是切除肉眼可见或术中可及的所有肿瘤。当多处胸壁受累而不能完全切除肿瘤时，则应停止手术。目前手术方式主要分为两种：①胸膜切除术或剥脱术（pleurectomy/decortication, P/D），能够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），可以大范围切除受累胸膜、肺、同侧膈肌和心包^[2]。有研究^[3-4]表明，P/D相比EPP效果更佳，其短期死亡率低，长期生存结果更优，中位生存期更长（58.2个月 vs 13.5个月）。Ⅲ期MARS2研究^[5]发现，与单独化疗相比，扩大胸膜切除术联合化疗会导致生存率更差，并发症更严重，生活质量更差，以及费用更高。这表明这种术式并非MPM治疗的最佳选择。由于缺乏大型随机对照临床试验结果，MPM的最佳手术治

疗方法仍存在争议。

2.2 放疗

放疗通常用于疾病的预防性治疗或疾病晚期时缓解局部症状, 并且放疗也可作为手术的新辅助、辅助治疗手段。对于经全身治疗后出现局部进展或孤立的远处转移的患者, 放疗也是一种可行的选择。在EPP后, 实施54~60 Gy的常规分割半胸辅助放疗能有效地减少局部复发的风险, 并具有一定的安全性^[6]。

调强适形放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT): 与三维适形放疗相比, 使用IMRT能够提高肿瘤靶区覆盖和局部控制率, 同时IMRT能增加肿瘤内部受到照射的剂量, 减少正常组织受到照射的剂量, 并具有更高的安全性。对于无淋巴结转移的患者, 在完成培美曲塞+铂诱导化疗4个周期后行EPP, 再接受辅助单侧胸腔IMRT三重疗法的患者组在生存和局部控制方面均显著优于未完成治疗的患者组^[7]。

容积弧形调强放疗(volumetric intensity-modulated arc therapy, VMAT): 与IMRT相比, VMAT治疗时间更短, 剂量输出的效率更高, 总体来说治疗质量更好。Franceschini等^[8]探索了在P/D后行VMAT辅助治疗MPM的疗效和安全性, 发现在保留肺手术后行VMAT辅助治疗是可行的, 可延长患者的生存期。

2.3 粒子植入

中国已有研究^[9]报道, MPM患者在进行粒子植入治疗后, 疼痛等症状明显减轻, 这种方式可以在外放疗或化疗剂量不足时, 作为局部补充治疗。

2.4 内科治疗

2.4.1 单纯化疗

一项Ⅲ期临床研究^[10]在不适合接受手术治疗的MPM患者中评估了顺铂联合培美曲塞对比顺铂单药治疗的疗效, 结果显示, 与顺铂单药治疗相比, 联合培美曲塞治疗延长了患者的中位总生存期(overall survival, OS)(12.1个月 vs 9.3个月), 这项研究奠定了顺铂联合培美曲塞的标准一线治疗地位。安全性方面, 由于培美曲塞与顺铂的不良反​​应相互独立, 所以二者合用不会引起更严重的不良反​​应。基于此结果, 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[11]一线治疗优先推荐培美曲塞联合顺铂, 若患者无法耐受培美曲塞, 可以尝试吉西他滨+顺铂, 若无法耐受铂类药物,

则可以选择培美曲塞或长春瑞滨。

在后续治疗中, 如果一线使用培美曲塞治疗后能较好地控制疾病, 则可以再次尝试以培美曲塞为基础的治疗方案^[11]。目前国内外指南并无标准的MPM二线治疗方案, 临床上常用长春瑞滨、吉西他滨等单药化疗作为二线治疗方案, 但无进展生存期(progression-free survival, PFS)大约只有3个月^[12]。一项Ⅱ期临床研究^[13]对比了培美曲塞联合铂类药物与吉西他滨联合铂类药物之间的安全性和有效性, 结果显示, 不同化疗方案对中位OS的影响并不显著(7个月 vs 6个月)。总体上两种治疗方案的耐受性良好, 不良反​​应相似。因此, 对于不能耐受培美曲塞的患者, 吉西他滨联合铂类药物的化疗方案可作为治疗选择。

2.4.2 单纯免疫治疗

MPM肿瘤微环境中大量浸润与肿瘤相关的巨噬细胞, 主要为有免疫抑制作用的M2型巨噬细胞, 但缺乏树突状细胞和自然杀伤细胞等天然免疫效应细胞。另外, MPM中CD4⁺和CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞可能受到调节性T细胞和免疫检查点分子的抑制。总之, 该肿瘤微环境表现为高度异质性, 主要呈现免疫耐受或免疫抑制状态, 这为免疫治疗提供了依据^[14]。

CHECKMATE-743研究^[15]结果显示, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗组患者的中位OS优于化疗组(18.1个月 vs 14.1个月), 亚组分析结果显示, 在上皮型MPM中双免疫治疗组的中位OS更长(18.7个月 vs 16.5个月), 并且在非上皮型MPM中的中位OS获益更显著(18.1个月 vs 8.8个月)。由此可见不同亚型MPM患者在使用双免疫治疗后中位OS相似, 针对非上皮样MPM患者双免疫治疗的OS获益明显优于上皮样MPM患者。在安全性方面, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗组整体1~2级治疗相关不良反​​应的发生率为49%, 3~4级治疗相关不良反​​应的发生率为30%。基于这项研究, NCCN指南^[11]和2024年版《中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂临床应用指南》^[16]推荐纳武利尤单抗联合伊匹木单抗作为MPM的一线治疗方案。

在一项I b期临床试验中, 帕博利珠单抗应用于程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)阳性的MPM患者时具有显著的临床活性、持久的反​​应以及可控的安全性和毒性^[17]。Ⅲ期PROMISE-meso研究^[18]结果显示, 二线帕博利珠单抗与单药化疗相比, 虽然

PFS和OS没有获益，但能为MPM一线治疗进展后的患者提供治疗选择。另外一项免疫单药治疗MPM的CONFIRM研究^[19]结果显示，与安慰剂相比，纳武利尤单抗治疗后OS和PFS获益明显。Ⅱ期临床研究IFCT-1501 MAPS2^[20]结果显示，双免疫治疗的获益优于单免疫治疗（中位PFS：4.0个月 vs 5.6个月；中位OS：11.9个月 vs 15.9个月）。因此，当MPM患者疾病进展时，可再次考虑使用双免疫治疗方案。

2.4.3 免疫治疗联合化疗

DREAM研究^[21]旨在评估培美曲塞+顺铂+度伐利尤单抗方案的有效性，结果表明，57%的患者获得了6个月PFS，中位OS为18.4个月，这也为之后的Ⅲ期DREAM3R研究奠定了良好的基础。DREAM3R研究旨在对比度伐利尤单抗联合化疗和单独化疗对MPM患者生存率的影响，目前该试验仍在进行中^[22]。

与之类似的PrE0505^[23]试验是一项Ⅱ期临床试验，结果显示，在使用度伐利尤单抗联合含铂类药物的化疗方案后，上皮型MPM患者和非上皮型MPM患者的客观缓解率（objective response rate, ORR）分别为65.9%和28.6%，PFS分别为8.2和4.9个月，中位OS分别为24.3和9.2个月。

Ⅲ期临床研究IND227^[24]报告了帕博利珠单抗联合化疗（培美曲塞+铂类药物）组和单纯化疗组的结果，中位OS分别为17.3和16.1个月，3年OS率分别为25%和17%，ORR分别为62%和38%。

免疫治疗联合化疗能够提高患者的PFS和OS，2024年版《中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂临床应用指南》^[16]推荐度伐利尤单抗联合培美曲塞和顺铂、纳武利尤单抗联合培美曲塞和顺铂作为MPM的一线治疗方案。

2.4.4 靶向治疗

临床前和转化研究已证实了血管生成在MPM发病机制中的关键作用。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）及其受体在MPM患者的血清和肿瘤组织中高表达，其程度与患者预后呈负相关。

一项Ⅲ期随机对照试验IFCT-GFPC-0701 MAPS^[25]结果显示，培美曲塞联合顺铂和贝伐珠单抗的中位OS较单纯化疗组延长（18.8个月 vs 16.1个月），此研究奠定了培美曲塞联合顺铂和贝伐珠单抗方案的一线治疗地位。但值得注意的是联合治疗组的3~4级高血压、血栓不良反应发生率明显高于单纯化疗组。因此对于没有无法控

制的高血压、出血或凝血风险以及严重心血管疾病的患者，可选用三药联合治疗。

雷莫芦单抗是一种VEGF受体-2抑制剂，能够通过抑制血管内皮细胞的增殖和迁移，来抑制肿瘤新生血管的生成，从而抑制肿瘤增殖或转移。RAMES研究^[26]是一项随机对照Ⅱ期临床试验，结果显示，不论患者的年龄、肿瘤组织学类型和一线治疗后的疾病进展时间，吉西他滨联合雷莫芦单抗双药治疗对比吉西他滨单药治疗可以显著改善OS（13.8个月 vs 7.5个月），1年生存率从33.9%增加到56.5%。这种联合治疗通常可以在预后不良的患者亚组中看到生存优势，包括非上皮型病理学类型和一线使用培美曲塞联合铂类治疗后进展时间少于6个月的患者，且不增加治疗相关不良反应，具有良好的安全性，是一种二线治疗晚期MPM的可行方案。

甲磺酸阿帕替尼片是小分子VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂，可抑制VEGF受体酪氨酸激酶的活性，阻断VEGF结合后的信号转导，强力抑制肿瘤血管生成。一项回顾性研究^[27]探索了阿帕替尼在MPM中的疗效和安全性，27例难治性MPM患者接受了阿帕替尼单药治疗，中位随访时间为14.3个月，中位OS为59.4个月，ORR为14.8%，疾病控制率为59.3%，表明阿帕替尼治疗难治性MPM疗效可期且安全性可接受。

新型靶向药物尼达尼布通过阻止新生血管以切断肿瘤生长所需营养和氧气供应来抑制肿瘤组织的生长。LUME-Meso的Ⅱ期研究^[28]部分结果显示，尼达尼布联合培美曲塞和顺铂方案对比安慰剂联合培美曲塞和顺铂方案治疗有显著的临床受益，中位PFS分别为9.4和5.7个月，中位OS分别为18.3和14.5个月。但令人遗憾的是在Ⅲ期研究中部分却未能达到主要研究终点及关键次要研究终点。

另外中国有关于“安罗替尼治疗MPM”的个案报道^[29]，1例纵隔型MPM患者在一线接受放疗后PFS为9个月，二线接受安罗替尼单药靶向治疗后疾病稳定时间长达24个月。虽然样本数量少而无法进行统计学分析，但这为治疗MPM提供了一种新的治疗思路。

2.5 疫苗治疗

UV1疫苗是一款免疫刺激性的通用型癌症疫苗，靶点是人类端粒酶反转录酶（human telomerase reverse transcriptase, hTERT）。这是一种存在于超过80%的肿瘤中的靶点，包括MPM，作用于癌细胞生长的各个阶段。通过对

这一靶点的刺激, UV1能够驱动CD4⁺ T淋巴细胞, 将免疫系统引导至端粒酶存在的部位, 即癌细胞存在的位置, 并激活免疫系统级联反应, 增强抗肿瘤免疫反应^[30]。

美国食品药品监督管理局已批准UV1癌症疫苗与双免疫药物(纳武利尤单抗联合伊匹木单抗)联合治疗作为不可切除的MPM患者的附加疗法。这基于II期NIPU试验(NCT04300244)^[31], 该试验结果显示, UV1联合双免疫治疗和双免疫治疗的中位OS分别为15.4和11.1个月, 中位PFS分别为4.3和2.9个月, ORR分别为31%和16%。UV1癌症疫苗联合双免疫治疗显著提高了患者的OS、PFS和ORR, 使患者生存获益。

2.6 嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞免疫疗法

CAR-T细胞治疗过程可以简单概括为收集患者T细胞, 在体外通过基因工程合成可结合特异肿瘤抗原的受体, 再回输到患者体内。间皮素(mesothelin, MSLN)是一种细胞表面抗原, 它在正常组织中低表达, 但在MPM中高表达, 在部分癌种中, MSLN的高表达通常与晚期肿瘤分期、高转移率、化疗耐药性、侵袭性及患者的不良预后直接相关^[32]。对MPM小鼠进行全身给药和局部给药, 结果显示, 胸膜内使用MSLN介导的CAR-T细胞治疗效果显著优于全身给药^[33]。I期试验Abstract CT036^[33]结果显示, 靶向MSLN的CAR-T细胞疗法通过胸腔给药, 未出现非肿瘤或治疗相关不良反应, 并且CAR-T细胞具有抗肿瘤活性。

另外在进行小鼠模型试验时观察到CAR-T细胞疗法在肿瘤负荷过大的情况下会出现功能衰竭, 使用程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂则可以进一步增强CAR-T细胞的持久性和功能, 从而增强抗肿瘤的功效^[34]。一项I期临床试验^[35]纳入18例接受靶向MSLN的CAR-T细胞疗法和帕博利珠单抗治疗的MPM患者, 中位OS为23.9个月, 1年生存率为83%, 值得注意的是, 8例患者疾病稳定持续≥6个月, 2例患者影像学完全缓解。该疗法在MPM中显示出抗肿瘤疗效且患者的耐受性良好。CAR-T细胞治疗目前缺乏大量临床试验及循证医学证据的支持, 是一种正在MPM患者中进行的新型治疗方法。

2.7 抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)治疗

RC88是一种用于治疗MSLN阳性实体瘤的

ADC药物, 目前正进行对包括MPM在内的多种实体瘤患者的I期临床试验, 临床前研究^[36]结果显示, RC88与肿瘤细胞表面MSLN结合后, 进入细胞内经特定的酶处理后, 就能使肿瘤细胞停滞于G₂/M期, 从而诱导肿瘤细胞凋亡。RC88与PD-1或PD-L1抑制剂联用能诱导免疫原性细胞发生死亡, 释放一系列信号分子进一步激活T淋巴细胞, 增强肿瘤免疫反应, 协同产生更强的抗肿瘤作用。

阿麦妥单抗(amatuximab)是一种鼠-人嵌合单克隆抗体, 对MSLN具有选择性亲和力。在肿瘤异种移植研究中, amatuximab联合化疗比单独使用amatuximab或化疗更能抑制表达MSLN的肿瘤的生长。一项多中心II期研究^[37]结果显示, amatuximab联合培美曲塞加顺铂的耐受性良好, 主要疗效人群的疾病控制率为90%, ORR为40%, 中位PFS为6.1个月, 中位OS为14.8个月。

戈沙妥珠单抗是另一种ADC药物, TROP2是一种细胞表面糖蛋白, 在正常组织中低表达或不表达, 但在上皮恶性肿瘤中呈高表达。临床前研究结果^[38]显示, 戈沙妥珠单抗诱导TROP2阳性MPM细胞的细胞周期停滞和细胞死亡。戈沙妥珠单抗可能成为MPM患者的潜在治疗选择, 但需要进一步的临床试验来验证。

2.8 其他

2.8.1 电场治疗(tumor treating fields, TTFields)

TTFields是指使用特定频率的电场来破坏实体肿瘤的癌细胞分裂。II期试验STELLAR^[39]结果显示, 上皮型MPM患者的OS和PFS均长于其他亚型患者, 对于无法切除的局部晚期或转移性MPM患者, 按组织学亚型对OS和PFS进行事后分析, 连续使用TTFields, 同时行培美曲塞化疗, 6个周期后使用TTFields维持治疗, 受试患者的中位OS为18.2个月, 1和2年生存率分别为62.2%和41.9%。

2.8.2 中医治疗

MPM急性期以温助阳气、泻水利肺为主要治疗方法。MPM缓解期以补肺健脾、温化饮邪、养阴清肺为主要治疗方法。在出现胸腔积液时, 治疗的主要思路是健脾补肺、利水祛痰^[40]。

3 总结和展望

MPM的治疗方案经历了从以早期手术为主到化疗方案的引入与优化, 再到免疫治疗的突破以及综合治疗方案的探索等多个阶段。除此之外, 针对其他治疗方式进行了探索, 如放疗、靶

向治疗等。

目前新兴的肿瘤治疗手段层出不穷，未来的研究方向将集中在提高早期诊断准确率、开发新型治疗方法、克服耐药性及推动个体化治疗等方面。但目前在MPM研究中仍缺少足够的循证医学证据和大型前瞻性临床研究，同时还面临其他技术上的问题。我们期待新的治疗手段为患者带来生存获益的同时，也必须留意治疗相关不良反应。因此，未来仍需要进一步加强基础研究、临床研究和跨学科合作，以探索更有效的治疗方法来改善患者预后。

第一作者：

赵锴乐（ORCID: 0009-0008-0299-0681），硕士在读。

通信作者：

于雁（ORCID: 0000-0001-5598-763X），博士，主任医师、教授，哈尔滨医科大学附属肿瘤医院呼吸内科三病房科主任、内科教研室主任，E-mail: yuyan@hrbmu.edu.cn。

作者贡献声明：

赵锴乐：设计论文框架，调研整理文献，起草论文；王磊，耿健雄，崔成伟：修订论文，终审论文；于雁：提出本文选题，获取基金支持，提供指导性支持。

[参考文献]

- BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263.
- 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.
Multidisciplinary Committee of Oncology, Chinese Physicians Association. Chinese guideline for clinical diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma (2021 edition) [J]. *Chin J Oncol*, 2021, 43(4): 383–394.
- TAYLOR RIPLEY R, HOLMES H M, WHITLOCK R S, et al. Pleurectomy and decortication are associated with better survival for bicavitary cytoreductive surgery for mesothelioma compared with extrapleural pneumonectomy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 165(5): 1722–1730.
- LAPIDOT M, SATTLER M. The role of surgery in pleural mesothelioma [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(9): 1719.
- LIM E, WALLER D, LAU K, et al. Extended pleurectomy decortication and chemotherapy versus chemotherapy alone for pleural mesothelioma (MARS 2): a phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(6): 457–466.
- TSAO A S, PASS H I, RIMNER A, et al. New era for malignant pleural mesothelioma: updates on therapeutic options [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 681–692.
- DE PERROT M, FELD R, CHO B C, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(9): 1413–1418.
- FRANCESCHINI D, DE ROSE F, COZZI S, et al. Volumetric modulated arc therapy after lung sparing surgery for malignant pleural mesothelioma: a single institution experience [J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(1): 86–93.
- FENG XIAO Y H, WANG ZHENYUAN. CT-guided microwave ablation combined with ¹²⁵I seed implantation in treatment of malignant pleural mesothelioma [J]. *Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy*, 2021, 18(4): 4.
- 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*, 2023, 41(12): 2125–2133.
- STEVENSON J, ETTINGER D S, WOOD D E, et al. NCCN guidelines[®] insights: mesothelioma: pleural, version 1. 2024 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(2): 72–81.
- FENNELL D A, CASBARD A C, PORTER C, et al. A randomized phase II trial of oral vinorelbine as second-line therapy for patients with malignant pleural mesothelioma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 8507.
- AK G, METINTAS S, AKARSU M, et al. The effectiveness and safety of platinum-based pemetrexed and platinum-based gemcitabine treatment in patients with malignant pleural mesothelioma [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 510.
- DÉSAGE A L, KARPATHIU G, PEOC'H M, et al. The immune microenvironment of malignant pleural mesothelioma: A literature review [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3205.
- 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.
- 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会免疫检查点抑制剂临床应用指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 1–245.
Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Interpretation of the updated immune checkpoint inhibitor clinical practice guidelines by Chinese Society of Clinical Oncology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024: 1–245.
- ALLEY E W, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 623–630.
- POPAT S, CURIONI-FONTECEDRO A, DAFNI U, et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9–15) PROMISE-meso trial [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1734–1745.
- FENNELL D A, EWINGS S, OTTENSMEIER C, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(11): 1530–1540.
- 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.
- [21] NOWAK A K, LESTERHUIS W J, KOK P S, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): a multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety Run-in [J] . *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1213–1223.
- [22] KOK P S, FORDE P M, HUGHES B, et al. Protocol of DREAM3R: durvalumab with chemotherapy as first-line treatment in advanced pleural mesothelioma—a phase 3 randomised trial [J] . *BMJ Open*, 2022, 12(1): e057663.
- [23] FORDE P M, ANAGOSTOU V, SUN Z X, et al. Durvalumab with platinum-pemetrexed for unresectable pleural mesothelioma: survival, genomic and immunologic analyses from the phase 2 PrE0505 trial [J] . *Nat Med*, 2021, 27(11): 1910–1920.
- [24] 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, 402(10419): 2295–2306.
- [25] 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 [J] . *Lancet*, 2016, 387(10026): 1405–1414.
- [26] PINTO C, ZUCALI P A, PAGANO M, et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2021, 22(10): 1438–1447.
- [27] YANG Z R, SU Y D, MA R, et al. Efficacy and adverse events of apatinib salvage treatment for refractory diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a pilot study [J] . *Front Oncol*, 2022, 12: 811800.
- [28] SCAGLIOTTI G V, GAAFAR R, NOWAK A K, et al. LUME-meso: Design and rationale of the phase III part of a placebo-controlled study of nintedanib and pemetrexed/cisplatin followed by maintenance nintedanib in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma [J] . *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(5): 589–593.
- [29] 张怡滢, 詹科, 孔程, 等. 安罗替尼治疗纵隔型恶性胸膜间皮瘤1例 [J] . *中国临床案例成果数据库*, 2023, 5(1): E01292.
- ZHANG Y S, ZHAN K, KONG C, et al. One case of mediastinal malignant pleural mesothelioma treated with anlotinib [J] . *Chinese Medical Case Repository*, 2023, 5(1): E01292.
- [30] ELLINGSEN E B, AAMDAL E, GUREN T, et al. Durable and dynamic hTERT immune responses following vaccination with the long-peptide cancer vaccine UV1: long-term follow-up of three phase I clinical trials [J] . *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e004345.
- [31] HAAKENSEN V D, NOWAK A K, ELLINGSEN E B, et al. NIPU: a randomised, open-label, phase II study evaluating nivolumab and ipilimumab combined with UV1 vaccination as second line treatment in patients with malignant mesothelioma [J] . *J Transl Med*, 2021, 19(1): 232.
- [32] KLAMPATSA A, ALBELDA S M. Current advances in CAR T cell therapy for malignant mesothelioma [J] . *J Cell Immunol*, 2020, 2(4): 192–200.
- [33] ADUSUMILLI P S, ZAUDERER M G, RUSCH V W, et al. Abstract CT036: a phase I clinical trial of malignant pleural disease treated with regionally delivered autologous mesothelin-targeted CAR T cells: safety and efficacy [C] . Philadelphia: American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2019.
- [34] ASSIÉ J B, JEAN D. Pleural mesothelioma: a snapshot of emerging drug targets and opportunities for non-surgical therapeutic advancement [J] . *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(11): 1059–1069.
- [35] ADUSUMILLI P S, ZAUDERER M G, RIVIÈRE I, et al. A phase I trial of regional mesothelin-targeted CAR T-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-PD-1 agent pembrolizumab [J] . *Cancer Discov*, 2021, 11(11): 2748–2763.
- [36] JIANG J, LI S J, TANG N P, et al. Preclinical safety profile of RC88-ADC: a novel mesothelin-targeted antibody conjugated with monomethyl auristatin E [J] . *Drug Chem Toxicol*, 2023, 46(1): 24–34.
- [37] HASSAN R, KINDLER H L, JAHAN T, et al. Phase II clinical trial of amatuximab, a chimeric antimesothelin antibody with pemetrexed and cisplatin in advanced unresectable pleural mesothelioma [J] . *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 5927–5936.
- [38] HEGEDÜS L, OKUMUS Ö, MAIRINGER F, et al. TROP2 expression and SN38 antitumor activity in malignant pleural mesothelioma cells provide a rationale for antibody-drug conjugate therapy [J] . *Lung Cancer*, 2023, 178: 237–246.
- [39] CERESOLI G L, AERTS J C, 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.
- [40] 张葛, 花宝金. 辨治恶性胸膜间皮瘤体会 [J] . *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(8): 84.
- ZHANG G, HUA J B. Experience in the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma [J] . *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2012, 19(8): 84.

(收稿日期: 2024-10-07 修回日期: 2024-12-03)

(责任编辑: 李广涛)