

恶性腹膜间皮瘤治疗及预后研究进展\*

陈小兵 苗成利 综述 罗成华\*\* 审校

(北京大学国际医院腹膜后肿瘤外科,北京 102206)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2019)07-0630-04  
doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2019.07.015

恶性间皮瘤是一种起源于间皮的高致死性的罕见恶性肿瘤,可发生在胸膜、腹膜、心包膜及睾丸等组织脏器,其中胸膜间皮瘤约占 80%,仅 10%~15% 发生于腹膜<sup>[1,2]</sup>。恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma,MPM)起病隐匿,预后差,及时治疗能有效改善预后。本文就 MPM 治疗及预后的研究进展进行文献总结。

1 诊断及分期

1.1 诊断

MPM 通常无典型临床特征,常见症状为腹痛、腹胀、腹水及腹部包块。临床上常结合影像学及病理明确诊断并进行分期。MPM 的典型 CT 特征为腹膜不规则增厚、大网膜呈饼状受累、肠系膜密度增高、腹部脏器浸润、区域淋巴结肿大、肠壁粘连固定<sup>[3]</sup>。根据 CT 表现,MPM 可分为以下 3 种。①湿型:腹膜弥漫性小结节、腹水、肠梗阻;②干型:腹腔内单发或多发的较大肿块,无腹水;③混合型:同时兼有上述两类的 CT 特征。病理是 MPM 的确诊依据,WHO 将其分为上皮型、肉瘤型和混合型(双相型),上皮型占 85.12%,非上皮型占 14.88%<sup>[4]</sup>,其中,上皮型包括管状乳头型、微乳头型、梁柱状型、实体型等亚型<sup>[5]</sup>。

1.2 分期

1996 年 Jacquet 等<sup>[6]</sup>提出腹膜癌指数(peritoneal carcinomatosis index,PCI),对术中肿瘤负荷进行评估。将腹部划分为 13 个区域,每个区域的肿瘤负荷评分如下:0 分,无肉眼可见肿瘤;1 分,肿瘤直径≤0.5 cm;2 分,肿瘤直径>0.5~≤5.0 cm;3 分,肿瘤直径>5.0 cm 或肿瘤融合。上述评分总和即为 PCI,最高可达 39 分。2011 年 Yan 等<sup>[7]</sup>在 PCI 基础上又构建了 MPM 的 TNM 分期系统(表

1),该系统涉及到肿瘤在腹膜内侵犯的程度(T 分期)、腹腔内淋巴结转移(N 分期)以及远处转移情况(M 分期),对于评估疾病进展及预后有指导意义。

表 1 MPM 的分期系统

分期	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2~3	N0	M0
III	T4	N0~1	M0~1
	T1~4	N1	M0~1
	T1~4	N0~1	M1

T1:PCI 1~10 分,T2:PCI 11~20 分,T3:PCI 21~30 分,T4:PCI 31~39 分;N0:无区域淋巴结转移,N1:有区域淋巴结转移;M0:无远处转移,M1:有远处转移

2 治疗

目前,MPM 的一线治疗方案为细胞减灭术(cytoreductivesurgery,CRS)联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy,HIPEC)。然而,并非所有患者都适合该方案,我们需要根据病情进行个体化治疗。

2.1 CRS+HIPEC

CRS 主要是指全腹膜切除,具体为 6 个步骤<sup>[8]</sup>:①大网膜±脾切除;②左上 1/4 象限腹膜切除;③右上 1/4 象限腹膜切除;④小网膜±胆囊切除;⑤盆腔腹膜切除;⑥幽门切除与消化道重建。临床上常用 Sugarbaker 细胞减灭程度(completeness of cytoreduction,CCR)评分法<sup>[8]</sup>评估术中的 CCR:0 分,术后无腹膜残余瘤;1 分,残余瘤直径<2.5 mm;2 分,残余瘤直径 2.5 mm~2.5 cm;3 分,残余瘤直径>2.5 cm,或存在无法切除病灶。手术指征<sup>[9]</sup>:

\* 基金项目:北京市科委首都特色临床应用研究项目(Z161100000516025)  
\*\* 通讯作者,E-mail:luochenghua@pkuih.edu.cn

①诊断明确;②年龄 $\leq 75$ 岁;③ECOG $\leq 2$ 分;④无明显手术禁忌证;⑤无肝脏或远处转移;⑥术前评估预计能行完整的 CRS。以下 3 个 CT 特点提示难以达到完全肿瘤细胞减灭<sup>[10]</sup>:①小肠节段性梗阻;②肿瘤与小肠及系膜交互存在;③小肠表面或系膜可见直径 $> 5$  cm 的肿瘤结节。Verma 等<sup>[11]</sup>报道 197 例 CRS 与 379 例未手术治疗总生存期分别为 21、6 个月( $P < 0.001$ )。Jin 等<sup>[12]</sup>报道 13 例化疗组与 22 例 CRS 联合化疗组的中位生存时间分别为 8、12 个月( $P < 0.001$ )。Baratti 等<sup>[9]</sup>对 30 例选择性腹膜切除与 30 例全腹膜切除进行比较,术后 5 年生存率分别为 40.0% 和 63.9% ( $P = 0.0269$ )。可见,全腹膜切除可延长 MPM 患者生存时间,提高生存率。

完成 CRS 后,可选择开放式或闭合式 HIPEC。首先,将灌注导管置入腹腔,再将配置的化疗药液加热后行腹腔灌注,同时监测腹腔内温度,使化疗药液温度保持在 $(43 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,持续灌注 60~90 min<sup>[13]</sup>。适应证:①年龄 20~75 岁;②ECOG $\leq 2$ 分;③PCI $< 20$ 分;④高危腹膜播散。禁忌证:①年龄 $> 75$ 岁或 $< 20$ 岁;②术前发现远处转移;③小肠系膜中~重度挛缩;④常规手术有明显禁忌证<sup>[14]</sup>。Yan 等<sup>[15]</sup>报道 372 例 HIPEC 中位生存时间明显长于 29 例未行 HIPEC 者( $HR = 9.489$ , 95%  $CI$ : 0.219 ~ 0.713,  $P = 0.002$ ),分别为 56、23 个月( $P = 0.049$ )。Verma 等<sup>[11]</sup>报道 197 例 CRS 与 216 例 CRS + HIPEC 总生存期分别为 21、61 个月( $P < 0.001$ )。可见,HIPEC 可延长 CRS 患者的生存时间。

同时,CRS + HIPEC 的治疗方案也存在一些并发症。Raza 等<sup>[16]</sup>综合分析 30 篇文献中 2579 例 MPM 接受该联合治疗方式,3 级及以上并发症发生率为 28%~41%,主要涉及肠漏、切口裂开、脓肿形成、心肺疾病、骨髓抑制等,围手术期死亡率为 1%~11%。尽管 CRS + HIPEC 的不良事件发生率较高,但应当认识到未采用该方案的患者生存期更短<sup>[17]</sup>,2006 年米兰共识会议明确 CRS + HIPEC 为 MPM 最有效的治疗方式<sup>[18]</sup>。

## 2.2 术后腹腔灌注化疗

2.2.1 术后早期腹腔灌注化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC) EPIC 指术后第 1~5 天进行腹腔内化疗,可行性表现在:①术中腹膜表面易种植;②术后早期腹腔无粘连;③术中留置腹腔引流装置安全;④局部腹腔化疗可增加局部药效而不增加全身副反应;⑤在术后恢复期内实施和完成治疗,节约时间和金钱成本。Yan 等<sup>[15]</sup>对 401 例 MPM 进行回顾性分析,94 例 EPIC 与 307 例未行 EPIC 的中位生存时间分别为 64、50 个月,差异无统计学意义( $P = 0.58$ )。Schaub 等<sup>[19]</sup>回顾性研究 104

例 CRS + HIPEC,69 行 EPIC 与 35 例未行 EPIC 的总生存期分别为 67、35 个月,亦无统计学差异( $P = 0.345$ )。McConnell 等<sup>[20]</sup>回顾性分析 198 例 MPM 行 CRS + HIPEC 治疗,85 例行 EPIC 治疗与 113 例未行 EPIC 的 3、4 级并发症发生率分别为 44.7% 和 31% ( $P = 0.05$ ),多因素分析提示 EPIC 可增加术后并发症的发生率( $HR = 2.40$ , 95%  $CI$ : 1.24 ~ 4.66,  $P = 0.01$ )。综上,虽然 EPIC 可延长患者生存时间,但无统计学差异,而且并发症的发生率升高,所以是否建议行 EPIC 有待商榷。

2.2.2 术后长期常温腹腔灌注化疗(normothermic intraperitoneal chemotherapy, NIPEC) 术后长期 NIPEC 指术后半年内行 6 周期腹腔常温化疗,术后 4~6 周行腹腔置管化疗,每次连续 5 d,每月 1 次;或 21 d 为一个周期,重复 6 周期;常用药物为紫杉醇和培美曲塞。适应证:①已接受 CRS;②ECOG $\leq 2$ 分;③肝肾功能良好;④无骨髓抑制。Bijelic 等<sup>[21]</sup>对 9 例 MPM 行 CRS + HIPEC,进行 NIPEC 及全身静脉化疗共 6 周期,大多数出现 1、2 级并发症,主要表现为乏力、恶心、轻度腹痛等,只有 1 例出现导管相关感染,严重并发症发生率不高。Sugarbaker 等<sup>[22]</sup>对 HIPEC 联合不同术后化疗方式进行比较,42 例 CRS + HIPEC、58 例 CRS + HIPEC + EPIC 和 29 例 CRS + HIPEC + EPIC + NIPEC 的 5 年生存率分别为 44%、52%、75% ( $P = 0.0374$ ),接受 NIPEC 治疗者 5 年生存率明显升高( $P = 0.0108$ )。上述研究提示 NIPEC 在 MPM 治疗上有一定优势,然而,目前接受此类治疗患者人数较少,相关文献数量不足。因此,NIPEC 能否成为 MPM 的有效治疗方式需进一步研究。

## 2.3 全身辅助化疗

新辅助化疗是在 CRS 术前 3 个月实施的全身化疗,常选以培美曲塞为基础的化疗方案,时间约为 6 周期。CRS 术前化疗的效果目前尚不明朗。Kepenekian 等<sup>[23]</sup>报道 42 例接受新辅助化疗者总生存期明显短于 84 例未行新辅助化疗者( $HR = 2.30$ , 95%  $CI$ : 1.07 ~ 4.94,  $P = 0.033$ ),因此,对 MPM 患者行 CRS + HIPEC 不建议新辅助化疗,该治疗方式目前不被认可。

对于不能实施手术的患者可采取姑息性的全身化疗。目前,培美曲塞联合铂类作为一线辅助化疗方案,其他药物组合用于二线治疗<sup>[24]</sup>,治疗几周后可再次评估有无手术适应证。Le Roy 等<sup>[25]</sup>报道 20 例因 PCI 高而不能手术的患者经过双向化疗(腹腔化疗联合全身化疗)后 PCI 下降,其中 11 例行手术治疗,术中 10 例 CCR 评分为 0 分,且 2 年总生存率达到 83.3%。

2.4 其他治疗方式

Zalcman 等<sup>[26]</sup>胸膜间皮瘤的三期临床试验证实顺铂 + 培美曲塞 + 贝伐单抗与顺铂 + 培美曲塞的中位生存时间分别为 18.8、16.1 月 ( $P = 0.006$ ), 从而推测该靶向药对 MPM 也可能有一定疗效。抗 PD-1 和 PD-L1 抗体已在多种肿瘤类型中取得显著疗效, 免疫治疗也成为抗肿瘤治疗的新方向。然而, 上述治疗手段在 MPM 中仍处于初步研究阶段。

3 预后

MPM 总体预后较差, 可能与年龄、术前实验室检查指标、病理类型、术中 PCI 值、CCR、分期、是否灌注化疗药物等密切相关。

Magge 等<sup>[27]</sup>对 65 例 MPM 行 CRS + HIPEC 进行回顾性研究, 结果显示年龄  $< 60$  岁 ( $HR = 1.1$ ,  $95\% CI: 1.02 \sim 1.1$ ,  $P = 0.001$ ), 术中 PCI  $< 15$  分 ( $HR = 2.6$ ,  $95\% CI: 1.1 \sim 6.2$ ,  $P = 0.04$ ) 和病理为上皮型 ( $HR = 5.5$ ,  $95\% CI: 1.9 \sim 16.1$ ,  $P = 0.002$ ) 的患者围手术期死亡率低。可见, 对于老年、术中肿瘤负荷较大以及非上皮型 MPM 患者, 在围手术期管理方面需特别关注。Baratti 等<sup>[9]</sup>报道 CCR 0 ~ 1 分 ( $HR = 2.44$ ,  $95\% CI: 1.45 \sim 3.97$ ,  $P = 0.001$ ), 病理为上皮型 ( $HR = 3.37$ ,  $95\% CI: 1.42 \sim 7.97$ ,  $P = 0.006$ ), 全腹膜切除 ( $HR = 0.46$ ,  $95\% CI: 0.21 \sim 0.99$ ,  $P = 0.048$ ) 及 Ki-67  $\leq 10\%$  ( $HR = 2.87$ ,  $95\% CI: 1.17 \sim 7.01$ ,  $P = 0.02$ ) 可延长患者的总生存时间。Alexander 等<sup>[28]</sup>回顾性分析 211 例 CRS + HIPEC, 结果显示年龄  $< 60$  岁 ( $HR = 2.05$ ,  $95\% CI: 1.24 \sim 3.39$ ,  $P < 0.01$ ), 病理为上皮型 ( $HR = 2.14$ ,  $95\% CI: 1.17 \sim 3.91$ ,  $P = 0.01$ ), CCR 0 ~ 1 分 ( $HR = 1.81$ ,  $95\% CI: 1.11 \sim 2.95$ ,  $P = 0.02$ ) 和顺铂热灌注化疗 ( $HR = 2.58$ ,  $95\% CI: 1.49 \sim 4.47$ ,  $P < 0.01$ ) 的患者总生存时间较长。Li 等<sup>[29]</sup>多因素分析 100 例 MPM 接受 CRS + HIPEC 治疗, 术前血小板计数  $> 367 \times 10^9$  ( $HR = 2.42$ ,  $95\% CI: 1.3 \sim 4.49$ ,  $P < 0.01$ ), CCR 2 ~ 3 分 ( $HR = 2.70$ ,  $95\% CI: 1.32 \sim 5.51$ ,  $P < 0.01$ ) 和术中 PCI  $> 20$  分 ( $HR = 2.81$ ,  $95\% CI: 1.10 \sim 7.22$ ,  $P = 0.03$ ) 是预后的不利因素。Deraco 等<sup>[30]</sup>对 81 例 MPM 行 CRS + HIPEC 进行多因素分析显示, 术前血清白蛋白  $< 3.5\text{g/dL}$  ( $HR = 4.0$ ,  $95\% CI: 1.9 \sim 8.4$ ,  $P < 0.001$ ), CCR 2 ~ 3 分 ( $HR = 4.2$ ,  $95\% CI: 2.0 \sim 9.0$ ,  $P < 0.001$ ) 和 Ki-67  $> 5\%$  ( $HR = 4.5$ ,  $95\% CI: 2.1 \sim 9.5$ ,  $P < 0.001$ ) 是预后的不利因素。Kepenekian 等<sup>[23]</sup>回顾性研究 126 例 CRS + HIPEC, CCR 2 ~ 3 分 ( $HR = 2.61$ ,  $95\% CI: 1.13 \sim 6.04$ ,  $P = 0.025$ ) 和新辅助化疗 ( $HR = 2.30$ ,  $95\% CI: 1.07 \sim 4.94$ ,  $P = 0.033$ ) 是预后的不利因素, 此类患者总生

存时间较短。因此, 病理为上皮型, 低 Ki-67, 术中 PCI 值低, 选择全腹膜切除方式, 手术切除彻底, 使用顺铂热灌注化疗可改善患者总生存时间; 老年患者, 术前血清白蛋白水平低, 血小板计数升高, 接受新辅助化疗对总生存时间无积极作用。

Baratti 等<sup>[31]</sup>回顾性研究 108 例 CRS + HIPEC, 病理为上皮型 ( $HR = 0.40$ ,  $95\% CI: 0.19 \sim 0.82$ ,  $P = 0.013$ ), 无区域淋巴结转移 ( $HR = 1.98$ ,  $95\% CI: 1.13 \sim 3.47$ ,  $P = 0.017$ ), Ki-67  $\leq 10\%$  ( $HR = 2.55$ ,  $95\% CI: 1.31 \sim 4.98$ ,  $P = 0.006$ ) 及免疫组化 podoplanin 阴性 ( $HR = 0.15$ ,  $95\% CI: 0.05 \sim 0.48$ ,  $P = 0.001$ ) 可提高患者的无病生存期。Deraco 等<sup>[30]</sup>分析 81 例 CRS + HIPEC, ECOG 1 ~ 2 分 ( $HR = 0.3$ ,  $95\% CI: 0.1 \sim 0.8$ ,  $P = 0.01$ ), 术前血清白蛋白  $< 3.5\text{g/dL}$  ( $HR = 3.7$ ,  $95\% CI: 1.8 \sim 7.6$ ,  $P < 0.001$ ), Charlson 合并症指数  $> 3$  分 ( $HR = 2.4$ ,  $95\% CI: 1.3 \sim 4.5$ ,  $P = 0.005$ ), 既往全身化疗 ( $HR = 2.5$ ,  $95\% CI: 1.3 \sim 4.6$ ,  $P = 0.004$ ), Ki-67  $> 5\%$  ( $HR = 2.7$ ,  $95\% CI: 1.3 \sim 5.6$ ,  $P = 0.007$ ) 是无病生存的不利因素。Singhi 等<sup>[32]</sup>对 86 例 MPM 行 CRS + HIPEC 进行分析, 年龄  $\geq 60$  岁 ( $HR = 2.12$ ,  $95\% CI: 1.20 \sim 3.75$ ,  $P = 0.01$ ), PCI 越高 ( $HR = 1.07$ ,  $95\% CI: 1.02 \sim 1.12$ ,  $P = 0.004$ ), CDKN2A 丢失和 (或) NF2 缺失 ( $HR = 2.38$ ,  $95\% CI: 1.15 \sim 4.94$ ,  $P = 0.019$ ) 不利于患者的无病生存期。综上, 上皮型、肿瘤分期早、低 Ki-67、podoplanin 阴性可延长患者的无病生存时间, 体能差、术前低蛋白、合并基础疾病、既往全身化疗、老年、高肿瘤负荷、CDKN2A 丢失和 (或) NF2 缺失及术中有肿瘤残余的患者无病生存时间较短。

4 总结

MPM 发病率低, 由于无特异性临床表现, 早期诊断率不高, 且治疗效果欠佳, 预后不良。近年来, 随着分子生物学研究的深入, 以及新技术和新方法的不断研发, MPM 的早期诊断和治疗方法取得较大进展。虽然公认的 CRS + HIPEC 及后续的化疗有益于 MPM 患者的预后, 但生存时间的延长仍有限。靶向药物及免疫治疗可能成为后续研究重点, 为 MPM 的临床治疗和科学研究提供新的方向。

参考文献

- 1 Remon J, Reguart N, Corral J, et al. Malignant pleural mesothelioma: new hope in the horizon with novel therapeutic strategies. Cancer Treat Rev, 2015, 41(1): 27 - 34.
- 2 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): 1 - 10.

- 3 Liang YF, Zheng GQ, Chen YF, et al. CT differentiation of diffuse malignant peritoneal mesothelioma and peritoneal carcinomatosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(4): 709–715.
- 4 Helm JH, Miura JT, Glenn JA, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(5): 1686–1693.
- 5 刘绮颖, 平波, 王坚. 恶性间皮瘤的病理诊断. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(10): 1156–1161.
- 6 Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*, 1996, 82: 359–374.
- 7 Yan TD, Deraco M, Elias D, et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database. *Cancer*, 2011, 117(9): 1855–1863.
- 8 Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*, 1995, 221(1): 29–42.
- 9 Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Cytoreductive surgery with selective versus complete parietal peritonectomy followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a controlled study. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(5): 1416–1424.
- 10 Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003, 12(3): 703–727, xiii.
- 11 Verma V, Sleightholm RL, Rusthoven CG, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: national practice patterns, outcomes, and predictors of survival. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7): 2018–2026.
- 12 Jin S, Cao S, Cao J, et al. Predictive factors analysis for malignant peritoneal mesothelioma. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(2): 319–326.
- 13 徐龙文, 吴晋, 张琼, 等. 细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗恶性腹膜间皮瘤. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(3): 402–408.
- 14 李雁, 周云峰, 梁寒, 等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤的专家共识. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(4): 198–206.
- 15 Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6237–6242.
- 16 Raza A, Huang WC, Takabe K. Advances in the management of peritoneal mesothelioma. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(33): 11700–11712.
- 17 Yang XJ, Li Y, Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: Results from a Chinese center. *J Surg Oncol*, 2010, 101(6): 457–464.
- 18 Deraco M, Bartlett D, Kusamura S, et al. Consensus statement on peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol*, 2008, 98(4): 268–272.
- 19 Schaub NP, Alimchandani M, Quezado M, et al. A novel nomogram for peritoneal mesothelioma predicts survival. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(2): 555–561.
- 20 McConnell YJ, Mack LA, Francis WP, et al. HIPEC + EPIC versus HIPEC-alone: differences in major complications following cytoreduction surgery for peritoneal malignancy. *J Surg Oncol*, 2013, 107(6): 591–596.
- 21 Bijelic L, Stuart OA, Sugarbaker P. Adjuvant bidirectional chemotherapy with intraperitoneal pemetrexed combined with intravenous Cisplatin for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 2012: 890450.
- 22 Sugarbaker PH, Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(7): 1228–1235.
- 23 Kepenekian V, Elias D, Passot G, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE database: multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer*, 2016, 65: 69–79.
- 24 Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med*, 2017, 5(11): 236.
- 25 Le Roy F, Gelli M, Hollebecque A, et al. Conversion to complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma after bidirectional chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(12): 3640–3646.
- 26 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. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1405–1414.
- 27 Magge D, Zenati MS, Austin F, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic factors and oncologic outcome analysis. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(4): 1159–1165.
- 28 Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery*, 2013, 153(6): 779–786.
- 29 Li YC, Khashab T, Terhune J, et al. Preoperative thrombocytosis predicts shortened survival in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing operative cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(8): 2259–2265.
- 30 Deraco M, Cabras A, Baratti D, et al. Immunohistochemical evaluation of minichromosome maintenance protein 7 (MCM7), topoisomerase  $\alpha$ , and Ki-67 in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients using tissue microarray. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13): 4344–4351.
- 31 Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Cancer*, 2013, 49(15): 3140–3148.
- 32 Singhi AD, Krasinskas AM, Choudry HA, et al. The prognostic significance of BAP1, NF2, and CDKN2A in malignant peritoneal mesothelioma. *Mod Pathol*, 2016, 29(1): 14–24.

(收稿日期: 2018-12-27)

(修回日期: 2019-05-23)

(责任编辑: 李贺琼)