

## 恶性腹膜间皮瘤的诊断和治疗现状

黄颖秋

黄颖秋, 中国医科大学第五临床学院, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科 辽宁省本溪市 117000

黄颖秋, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胃肠道动力疾病、消化系统肿瘤及肝硬化的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本述评由黄颖秋独立完成.

通讯作者: 黄颖秋, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 中国医科大学第五临床学院, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科. [huangyingqiu\\_bx@126.com](mailto:huangyingqiu_bx@126.com)  
电话: 024-42215137

收稿日期: 2017-04-19

修回日期: 2017-05-22

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-18

### Recent advances in diagnosis and treatment of malignant peritoneal mesothelioma

Ying-Qiu Huang

Ying-Qiu Huang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel and Iron (Group), the Fifth Clinical College of China Medical University, Benxi 117000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ying-Qiu Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel and Iron (Group), the Fifth Clinical College of China Medical University, 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. [huangyingqiu\\_bx@126.com](mailto:huangyingqiu_bx@126.com)

Received: 2017-04-19

Revised: 2017-05-22

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-18

### Abstract

Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) is a rare malignant neoplasm that arises from

mesothelial cells that line the peritoneal cavity. It is typically associated with exposure to asbestos and has a poor prognosis (average survival time of 6 to 12 mo), presenting huge difficulties in early diagnosis and effective treatment. MPM represents approximately 7% to 10% of all malignant mesothelioma diagnoses. The most common symptoms in MPM patients include abdominal pain, abdominal distension, abdominal mass, ascites, weight loss, fever, and vomiting. Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging, positron emission tomography/CT, serum tumor markers, molecular biomarkers, laparoscopic biopsy, histopathology, cytology, immunohistochemistry, and electron microscopy are often used in diagnosis and follow-up. The therapies for MPM include cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), chemotherapy, radiotherapy, targeted molecular therapy, paclitaxel-loaded pH-responsive expansile nanoparticle targeted therapy, and immunotherapy. Currently, CRS/HIPEC remains the only optimal choice with acknowledged treatment efficiency for advanced MPM patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Malignant peritoneal mesothelioma; Pathogenesis; Diagnosis; Therapy; Cytoreductive surgery; Hyperthermic perioperative chemotherapy

Huang YQ. Recent advances in diagnosis and treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2329-2340 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2329>

### 背景资料

恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)是发生于腹膜间皮细胞和间皮下层组织的罕见肿瘤,分为弥漫型和局限型,以前者为主.组织学上又将MPM分为上皮样型、肉瘤样型和混合型,以上皮样型最为多见.流行病学研究显示,接触石棉是MPM的主要致病因素.MPM主要表现为腹痛、腹胀、腹水、腹部包块及肠梗阻等,早期诊断十分困难,预后较差,中位生存期大多不超过1年.随着新的治疗手段的联合应用,生存期有所延长.

### 同行评议者

董卫国, 教授, 武汉大学人民医院消化内科

## 研发前沿

纳米粒子是一种新的药物传输和控释载体, 纳米粒子药物载体与恶性肿瘤靶向在化疗方面的应用, 能够有效提高药物利用率和抗肿瘤活性, 降低不良反应, 进而提高肿瘤化疗效果. 采用紫杉醇膨胀性纳米粒子对MPM动物模型的治疗已取得初步成果, 有望在不久的将来应用于MPM患者的治疗.

## 摘要

恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)是原发于腹膜间皮细胞的一种罕见恶性肿瘤, 通常与接触石棉有关, 预后不良, 平均生存期6-12 mo, 早期诊断和有效治疗十分困难. MPM大约占全部恶性间皮瘤的7%-10%. 其主要症状为腹痛、腹胀、腹部包块、腹水、体质量减轻、发热和呕吐等. 计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像、正电子发射计算机断层扫描/CT、血清肿瘤标志物、分子生物标志物、腹腔镜活检、组织病理学、细胞学、免疫组织化学以及电子显微镜技术已被用于MPM的诊断和随访. 此外, 本文还重点阐述了MPM的治疗进展, 包括细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)、化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗、pH敏感的紫杉醇膨胀性纳米粒子靶向治疗、免疫治疗等. 目前, CRS/HIPEC仍是治疗晚期MPM患者的唯一有效方法.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 恶性腹膜间皮瘤; 发病机制; 诊断; 治疗; 细胞减灭术; 腹腔热灌注化疗

**核心提要:** 恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)是原发于腹膜间皮细胞的罕见恶性肿瘤, 本文结合大量国外文献重点阐述了MPM的发病机制、诊断、细胞减灭术/腹腔热灌注联合治疗、化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗、纳米粒子靶向治疗、免疫治疗以及预后等最新进展.

黄颖秋. 恶性腹膜间皮瘤的诊断和治疗现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2329-2340 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2329>

## 0 引言

恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)又称原发性腹膜间皮瘤, 是起源于腹膜上皮和间皮组织的一种罕见的进展性恶性肿瘤, 分为弥漫型和局限型2种类型, 以前者较为多见<sup>[1]</sup>. MPM约占所有间皮瘤的10%-15%, 年发病率约为1-2/100万, 常侵及

腹部器官, 晚期症状包括腹胀、恶心、呕吐、肠梗阻等<sup>[2]</sup>, 预后不良, 多数患者在诊断后1年内死亡, 潜伏期可长达20-40年<sup>[3,4]</sup>, 最长可达71年<sup>[4]</sup>. MPM与职业或环境中吸入石棉纤维和其他细长矿物颗粒(elongate mineral particles, EMPs)密切相关<sup>[4,5]</sup>, 平均发病年龄78岁, 中位生存期8 mo(1-69 mo)<sup>[5]</sup>. 接触石棉已成为MPM的主要致病因素. 有研究<sup>[6]</sup>显示, 作为人均石棉消耗率最高的国家之一, 最近27年间, 澳大利亚已诊断MPM 640例. 近年来MPM的发病率及死亡率呈明显增加趋势<sup>[4-6]</sup>. 本文就MPM的诊断和治疗现状概述如下.

## 1 病因和发病机制

多项流行病学研究<sup>[4-10]</sup>显示, 接触石棉是导致MPM的主要致病因素, 大约60%的MPM病例被认为可能与职业环境中接触石棉有关, 而大约84%的MPM病例被认为可能与非职业性接触石棉有关<sup>[7]</sup>, 前者主要发生于男性<sup>[8]</sup>, 后者则主要发生于女性<sup>[8,9]</sup>. 此外, 与石棉相似的其他EMPs纤维也可能是MPM的诱发因素<sup>[5]</sup>. MPM的发病机制目前仍不十分清楚<sup>[11-13]</sup>. 某些抑癌基因的突变以及经典信号通路的激活在MPM的发病机制中可能发挥重要作用<sup>[11-16]</sup>. 分子遗传学分析显示, 细胞周期素依赖性激酶抑制基因(cyclin dependent kinase inhibitor 2A, *CDKN2A*)/可变速框基因(alternative reading frame, *ARF*)、神经纤维瘤病2型基因(neurofibromatosis type 2, *NF2*)以及BRCA1相关蛋白1基因(BRCA1-associated protein-1, *BAP1*)的突变是MPM细胞中被检测到的最常见的肿瘤抑制基因突变, 这几个关键基因的变异与MPM的发生、发展密切相关<sup>[11]</sup>. 此外, *SETD2*基因和*DDX3X*基因突变也被证实与MPM发病密切相关<sup>[12]</sup>. 某些抑癌基因的变异以及细胞信号通路的激活还可能影响MPM的预后<sup>[13]</sup>. Singhi等<sup>[13]</sup>研究发现, *CDKN2A*基因纯合子缺失或*NF2*基因半合子丢失与MPM无进展生存期及总生存期缩短密切相关. *NF2*基因编码的Merlin蛋白通过调节包括Hippo和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径的多种细胞信号级联, 以调节细胞增殖和生长<sup>[11]</sup>. *BAP1*基因编码的泛素分解酶通过调节细胞周期、细胞分化、转录以及DNA损伤反应等关键细胞通路<sup>[14]</sup>, 参

与组蛋白修饰和基因表达调控<sup>[11]</sup>. Hama等<sup>[15]</sup>研究发现, *KAZALDI*基因的DNA高度甲基化在肉瘤型MPM的发病中可能发挥重要作用. 磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)参与细胞生长、增殖、迁移、存活和血管生成等多种细胞功能的调控, PI3K/mTOR信号通路激活不仅与肿瘤的发生发展密切相关, 而且可能影响其预后<sup>[16]</sup>. Varghese等<sup>[16]</sup>研究显示, PI3K/mTOR信号通路激活与MPM的生存期缩短密切相关. 另外, 雌性激素也可能与MPM的预后有关<sup>[17]</sup>. Huang等<sup>[17]</sup>研究发现, 女性MPM患者的生存期显著高于男性, 而绝经后女性MPM患者的生存期却与男性相似, 提示较好的生存期可能与女性体内较高水平的雌二醇和孕酮有关. 进一步研究<sup>[18]</sup>发现, 雌二醇受体 $\beta$ (oestrogen receptor- $\beta$ , ER- $\beta$ )表达于细胞核者预后较好, 而表达于细胞质者预后较差, 这可能与ER- $\beta$ 触发细胞内肿瘤发生的分子机制有关. 此外, 免疫系统通过氧化剂和细胞因子产物的失衡、间皮细胞DNA的损伤、肿瘤血管形成的促进以及免疫抑制等相关机制, 参与MPM的发生、发展和转移<sup>[19]</sup>.

## 2 临床特征

MPM起病隐匿, 临床表现多种多样, 无特异性, 早期诊断十分困难, 预后极差<sup>[20-22]</sup>. 腹痛、腹水、腹部肿块、无力、体质量减轻、厌食、发热、腹泻、呕吐、不完全性肠梗阻是MPM最常见的临床表现<sup>[20,21]</sup>. Eltabbakh等<sup>[22]</sup>对15例MPM回顾性研究显示, 腹痛约占40%、腹水占60%, 腹部或盆腔肿块占93%, 腹胀约占73%, 血小板增多占27%, 静脉血栓栓塞症占20%. MPM常伴有血小板增多, 有时还伴发其他肿瘤, 使诊断面临困难<sup>[20]</sup>. Manzini等<sup>[20]</sup>对81例MPM观察发现, 59例伴有血小板增多, 2例伴有结肠直肠癌, 其他则分别伴有颊癌、甲状腺癌、舌癌、膀胱癌、睾丸精原细胞瘤等. 一些散在的病例报告也证实, MPM偶尔伴有其他肿瘤或疾病, 这会使临床表现更为复杂, 无疑增加了诊断难度. Vanni等<sup>[23]</sup>通过全外显子组测序发现1例MPM、肺腺癌、肺鳞状细胞癌的3重癌病例. Candura等<sup>[24]</sup>报道1例MPM伴发肾细胞癌的病例. Chao等<sup>[25]</sup>发现1例MPM合并子宫内膜癌病例. Uemoto等<sup>[26]</sup>报告1例MPM合并肝细胞癌病例. 此外, MPM还可合并包裹性腹

膜硬化症<sup>[27]</sup>、子宫颈涂片砂粒体型钙化<sup>[28]</sup>、肺结核<sup>[29]</sup>等疾病而表现出相应的临床症状. MPM大多为弥漫型病例, 侵及全部或部分腹膜, 具有沿腹膜浆膜层和间皮下组织扩散的特性, 很少直接侵及脏器, 少数MPM病例可经血液或淋巴途径转移至远隔器官、组织或淋巴结而以相应的首发症状为临床表现入院<sup>[20-22]</sup>, 如转移至舌<sup>[30]</sup>、胸<sup>[31]</sup>、胃<sup>[32]</sup>、肝<sup>[33]</sup>、脐<sup>[34]</sup>、皮下组织<sup>[35]</sup>、锁骨上淋巴结<sup>[36]</sup>、胸骨旁淋巴结<sup>[37]</sup>等. 此外, 根据其临床表现, MPM通常被分为3种类型: 经典型(腹痛、腹胀、腹水、腹部肿块); 外科型(绞窄疝、肠梗阻); 内科型(腹痛、腹泻、体质量减轻、发热)<sup>[21]</sup>. De Pangher Manzini等<sup>[21]</sup>对15例MPM研究发现, 经典型约占40%(6/15), 外科型约占33%(5/15), 内科型约占27%(4/15).

## 3 血清肿瘤标志物

尽管目前MPM尚无敏感和特异的血清肿瘤标志物, 但多数MPM患者被证实其血清糖类抗原CA-125显著升高<sup>[22,38]</sup>. CA-125通常被作为卵巢癌的首选肿瘤标志物, 但也见于非妇科肿瘤和少数良性疾病患者<sup>[38]</sup>. Eltabbakh等<sup>[22]</sup>对15例MPM患者观察发现, 血清CA-125升高者达100%. Kebapci等<sup>[38]</sup>对11例MPM回顾性研究也显示, 血清CA-125的均值高达230 U/mL, 显著高于正常值的1.2-32 U/mL, 故血清CA-125可作为MPM的一种潜在肿瘤标志物. Hotta等<sup>[39]</sup>研究证实, 血清透明质酸水平升高与MPM的瘤体大小密切相关, 并可作为MPM的随访标志物. Tabata等<sup>[40,41]</sup>研究发现, 硫氧还蛋白-1(Thioredoxin-1, TRX1)<sup>[40]</sup>、高迁移率族蛋白B1(high-mobility group box 1, HMGB1)<sup>[41]</sup>在MPM患者的血清中均显著升高, 因此TRX1和HMGB1可作为MPM的诊断标志物. 此外, 血管生成素-1<sup>[42]</sup>、II型肺泡细胞表面抗原(krebs von den lungen-6, KL-6)<sup>[43]</sup>在MPM患者的血清中均显著升高, 因此2者可作为其潜在的肿瘤标志物.

## 4 影像学特征

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography)/CT等影像学特征有助于MPM的诊断和鉴别诊断<sup>[44-50]</sup>. Haliloglu

**□ 相关报道**  
2012年, 国际间皮瘤学会发表了“恶性间皮瘤病理诊断指南-2012年国际间皮瘤学会共同声明更新”一文, 对于规范MPM的病理诊断具有重要指导意义.



# 创新盘点

本文结合大量最新国外文献, 全面系统地阐述了MPM的发病机制、血清学标记物、细胞分子标记物、临床特征、影像学特征、组织学特征、细胞学特征、电子显微镜特征、诊断、治疗以及预后的最新研究进展, 提供了大量有价值的信息.

等<sup>[44]</sup>观察发现, 脂肪饱和T2加权MRI有助于确定MPM患者的腹膜肿瘤浸润. 1例以腹部巨大肿块为临床表现的MPM患者的MRI显示, 腹前壁内巨大软组织肿块, 网膜受累, T1加权像肿块呈中等信号密度, 而T2加权像则呈低信号<sup>[45]</sup>. 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、心膈膜区淋巴结肿大、肠壁黏连固定<sup>[46,47]</sup>、腹膜多结节样病变、肠系膜增厚<sup>[48]</sup>. 此外, 45%的MPM患者CT扫描可见胸膜斑<sup>[48]</sup>. 依据CT的扫描特点, MPM不仅应与结核性腹膜炎和腹膜转移癌鉴别<sup>[46,47]</sup>, 而且对于侵及肝脏的MPM还应与原发性肝脏间皮瘤鉴别<sup>[49]</sup>. CT扫描显示光滑的腹膜增厚、胸腔积液、腹膜外结核者则倾向于结核性腹膜炎诊断<sup>[46]</sup>, 而CT扫描显示腹膜及大网膜结节状改变、明显强化、腹膜后淋巴结肿大融合以及远隔淋巴结转移者则更倾向于腹膜转移癌诊断<sup>[47]</sup>. MPM侵及肝脏的CT表现为肿块沿包膜在肝内生长或突破肝包膜向外浸润, 而原发性肝脏间皮瘤的CT表现则为肝脏的不均质实性团块<sup>[49]</sup>. 根据CT扫描的影像学特征, MPM通常被分为3种类型<sup>[48]</sup>: (1)湿型, 主要表现为腹膜弥漫性小结节, 腹水, 肠梗阻; (2)干型, 主要表现为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2种CT的影像学特征. PET/CT在MPM的诊断和鉴别诊断中可能有一定价值<sup>[50]</sup>. Claimon等<sup>[50]</sup>发现, 18F-FDG正电子发射计算机断层扫描有助于确诊酷似腹膜转移癌的MPM. 此外, 超声内镜引导下的细针穿刺活检(endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration, EUS-FNA)也有助于MPM的诊断<sup>[51]</sup>.

## 5 组织学特征

2012年, 国际间皮瘤小组(International Mesothelioma Interest Group, IMIG)对2009年版“恶性间皮瘤病理诊断指南”进行了补充和完善, 新的共识意见<sup>[52]</sup>如下: MPM在组织学上分为上皮样型、肉瘤样型和混合型(双相型)3种亚型. 上皮样型约占94%(46/49)<sup>[53]</sup>, 肉瘤样型约占4%(2/49)<sup>[53]</sup>或6%(15/248)<sup>[54]</sup>. 上皮样型的组织学结构包括管状乳头状、微乳头状、梁柱状、腺泡状、腺瘤样、实体状、透明细胞样、蜕膜样、腺囊性、印戒细胞型、小细胞

型、横纹肌样型、多形性<sup>[52]</sup>, 肉瘤样型的组织学结构包括普通型、梭形细胞、促结缔组织增生性、异源性分化(骨肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤等)、淋巴组织细胞样型<sup>[52]</sup>; 混合型的组织学结构同时兼具上皮样型和肉瘤样型两种成分, 有双相分化特征, 并有2种成分过渡<sup>[52]</sup>. 此外, MPM应与反应性间皮增生(reactive mesothelial hyperplasia, RMH)鉴别, 2者的组织学鉴别要点如下<sup>[52]</sup>: MPM间质浸润明显, 间质中可见高度密集的细胞分布, 复杂的乳头状结构, 被覆细胞管状排列, 周围多被间质包绕, 常见坏死组织, 无明显炎症反应, 可见膨胀性的瘤结节, 细胞排列紊乱, 免疫组织化学标记的上皮细胞膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)(+)<sup>[52]</sup>、p53蛋白(+)<sup>[52]</sup>、葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporters-1, GLUT-1)(+)<sup>[52]</sup>、胰岛素样生长因子II mRNA结合蛋白3(insulin like growth factor-II mRNA binding protein3, IMP3)(+)<sup>[52]</sup>、KL-6(+)<sup>[43]</sup>、结蛋白(Desmin)(-)<sup>[52]</sup>, RMH无间质浸润, 密集排列的细胞位于间皮或腹膜腔表面, 而非间质中, 简单的乳头状结构, 被覆单层细胞, 呈松散的小片状排列, 周围无间质包绕, 常伴有炎症反应, 免疫组织化学标记的EMA(-)<sup>[52]</sup>、p53(-)<sup>[52]</sup>、GLUT-1(-)<sup>[52]</sup>、IMP3(-)<sup>[52]</sup>、Desmin(+)<sup>[52]</sup>. MPM最常见的基因改变是9p21位点的纯合性缺失, 细胞学检测p16FISH的敏感性为56%-79%, 阳性预测值100%, 比免疫组化GLUT-1标记的敏感性和特异性更高<sup>[52]</sup>. MPM应与原发性腹膜浆液性癌(primary peritoneal serous carcinoma, PPSC)鉴别<sup>[55]</sup>. 2者的组织学鉴别要点如下: 100%的PPSC患者其免疫组织化学标记的BerEP4(+), Claudin-4(+), PAX8(+), 其特异性分别为100%、95%和95%, 而MPM则均显示(-)<sup>[55]</sup>; 91%的MPM患者其免疫组织化学标记的钙网膜蛋白(Calretinin)(+), 而PPSC则为(-), 特异性为100%<sup>[55]</sup>. Nakamura等<sup>[56]</sup>研究发现, PAX8(-)可能是区别MPM与PPSC或卵巢癌(ovarian carcinoma, OC)的一个有用的诊断标志物. 此外, 免疫组织化学标记的EMA、IMP3、GLUT-1在MPM患者的敏感性分别为68%、64%和50%, 特异性均较高, 荧光原位杂交分析显示, 大约85%(11/13)的MPM患者9p21位点的纯合性缺失, 而RMH则皆为阴性, 以此MPM可与RMH鉴别<sup>[55]</sup>. 基于其敏感性和特异

性, Calretinin、细胞角蛋白、Wilms肿瘤基因-1、D2-40被视为MPM的较好阳性标志物, 而MOC-31、BerEP4、CEA、BG8、p63则被视为鳞状细胞癌的较好阳性标志物, 这些有助于2者的鉴别<sup>[52]</sup>.

## 6 细胞学特征

上皮样型MPM常伴有大量的腹腔积液, 这有利于开展腹水中的细胞学检测, 细胞学诊断的灵敏性大约为32%-76%, 肉瘤样型MPM一般无腹腔积液, 其细胞学检测则往往依赖于EUS-FNA<sup>[52]</sup>. 上皮样型MPM的细胞学特征为外形呈浆果样的较大细胞团或成簇状的细胞团, 可见多核细胞及核异型性, 多数MPM细胞直径不仅大于一般的间皮细胞, 而且其胞质、核及核仁也明显增大<sup>[52]</sup>. 透明细胞上皮样型MPM罕见, 其特征为大量富含透明细胞质的非典型细胞<sup>[57]</sup>. 蜕膜样上皮样型MPM也非常罕见, 其细胞学特征为多角形细胞呈小梁状排列和含有小囊腔的巢状结构, 偶有槽形核和小核仁<sup>[58]</sup>. 此外, 细胞核分级和有丝分裂水平可能与上皮样型MPM的预后密切相关<sup>[59]</sup>. Valente等<sup>[59]</sup>证实, 低级别MPM与高级别MPM的总体生存期和5年生存率均有显著差异( $P = 0.002$ ).

## 7 细胞分子标记物

9p21位点纯合子缺失是MPM最常见的基因突变. 涉及*CDKN2A(p16INK4a)*、*CDKN2A(p14ARF)*、*CDKN2B(p15INK4b)*、甲硫腺苷磷酸化酶等基因<sup>[52]</sup>. Kawai等<sup>[55]</sup>研究显示, 大约85%(11/13)的MPM患者9p21位点纯合子缺失, 而11例RMH患者则皆为阴性, 提示9p21位点纯合子缺失可能有助于MPM与RMH鉴别. 大约25%的MPM患者存在*p16/CDKN2A*基因缺失<sup>[52]</sup>. Ito等<sup>[60]</sup>发现, 约47.4%(9/19)的MPM患者*p16/CDKN2A*纯合子缺失, 敏感性为32%, 特异性100%, 而全部RMH和上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)病例则均无*p16/CDKN2A*纯合子缺失, 以此可与RMH及EOC鉴别. *p16/CDKN2A*基因纯合子缺失不仅用于MPM诊断, 而且还可用于评估MPM的预后<sup>[52]</sup>. 目前认为, *p16*基因纯合子缺失对MPM的特异性为100%<sup>[60,61]</sup>. Dominiak等<sup>[58]</sup>采用分析细胞遗传学研究显示, 蜕膜样上皮样型MPM患者的12p、1q、16p染色体平衡易位. Teixeira

等<sup>[62]</sup>发现, MPM存在t(3;3)(p14;q29)染色体平衡易位. 这2项分子细胞遗传学研究<sup>[58,62]</sup>表明, 不同MPM组织学亚型之间并无密切的相关性, 提示MPM存在染色体异常的复杂性和异质性, 这可能是导致多个抑癌基因失活的主要原因.

## 8 电子显微镜特征

2012年版IMIG的诊断共识意见强调了电子显微镜对MPM诊断的重要性, 目前MPM尚无单一的超微结构特征, 而是几个超微结构特征的组合用于MPM的诊断<sup>[52]</sup>. 电子显微镜的超微结构特征有助于上皮样型MPM与腺癌鉴别<sup>[52]</sup>. 上皮样型MPM的主要特征包括瘤细胞表面不含多糖-蛋白质复合物的细长刷状微绒毛、细胞核周围的成束张力微丝、细胞外基板的存在、细长的细胞桥粒<sup>[52,57,58]</sup>, 腺癌的主要特征为细胞表面含有多糖-蛋白质复合物的短棒状微绒毛<sup>[52]</sup>, 而肉瘤样型MPM在很大程度上并无特异性的超微结构特征, 因此电子显微镜对其诊断价值不大<sup>[52]</sup>. 当免疫组织化学结果模棱两可时, 电子显微镜对进一步确定上皮样型MPM抑或是腺癌的诊断是十分必要的<sup>[52]</sup>.

## 9 诊断

对于出现腹胀、腹痛、腹部肿块、腹水及体质量减轻等症状和体征, CT或MRI显示为弥漫性网膜肿块、肠系膜结节或结节样包块、腹膜弥漫性或局限性增厚的患者, 应高度怀疑有MPM的可能<sup>[63]</sup>. MPM的确定诊断有赖于CT引导下的腹膜活检、腹腔镜或手术探查活检、组织形态学检查以及恰当的免疫组织化学染色, 其中后者对MPM的诊断尤为重要<sup>[63]</sup>. 2012年, IMIG建议, MPM的病理学诊断不仅应基于确切的组织形态学特征, 也应基于恰当的免疫组织化学染色<sup>[52]</sup>. 建议使用2个或2个以上的间皮瘤免疫组织化学标记来建立MPM诊断<sup>[52,63]</sup>. MPM细胞分子生物学技术的广泛应用有助于特殊MPM病例的诊断<sup>[52,55,58,60,61]</sup>. 电子显微镜的应用对于特殊的MPM病例也有重要的诊断价值<sup>[52,57,58]</sup>. 总之, 对于少数疑难MPM病例, 应综合考虑临床、影像、细胞分子标记、病理形态学以及免疫组织化学特征进行诊断<sup>[52]</sup>. 通常只有很少的MPM患者是通过腹水中查到恶性间皮瘤细胞而得以诊断<sup>[63]</sup>. CT扫描不仅能评估疾病程度和协助治疗计划, 而且也有助于

### 应用要点

本文结合大量最新国外文献, 重点阐述了MPM的诊断、肿瘤细胞减灭术/腹腔热灌注化疗联合治疗、化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗、纳米粒子靶向治疗、生物免疫治疗等最新研究进展, 对于临床工作具有重要指导意义.

# ■名词解释

腹膜间皮瘤(PM): 是原发于腹膜上皮和间皮组织的罕见肿瘤, 组织病理学将其分为腹膜腺瘤样间皮瘤、腹膜囊性间皮瘤和恶性腹膜间皮瘤, 前2者属于良性肿瘤, 后者属于恶性肿瘤。

MPM与结核性腹膜炎以及胃癌、胰腺癌、结肠癌和卵巢癌等其他恶性肿瘤导致的腹膜转移进行鉴别<sup>[46,47,63]</sup>。此外, CT还有助于侵及肝脏的MPM与原发性肝脏恶性间皮瘤的鉴别<sup>[49,64]</sup>。目前, PET/CT在MPM早期诊断或分期中的价值尚不十分确切<sup>[63]</sup>。

## 10 治疗

姑息减瘤手术、腹腔内化疗、全身化疗等较早应用的治疗方案使MPM的中位生存期仅大约升至1年<sup>[65]</sup>。而肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)这一全新的治疗方案则使MPM的中位生存期显著升至2.5-9.0年<sup>[65]</sup>。此外, Yan等<sup>[66]</sup>以腹膜癌扩散指数(peritoneal cancer index, PCI)为基础, 前瞻性收集了294例MPM的完整数据, 首次创建了与MPM相关的TNM分期系统, 并详细制定了MPM的I、II、III期临床分期, 对于规范和指导MPM的治疗以及预后评估均有十分重要的价值。目前, CRS/HIPEC联合治疗仍为MPM的首选治疗方案。

**10.1 CRS/HIPEC联合治疗** CRS/HIPEC作为治疗MPM的有效措施已引起了广泛关注<sup>[67-71]</sup>。由于MPM的腹膜局限性和低转移率, CRS/HIPEC作为局部根治性手术已使MPM的5年总体生存率达到29%-63%<sup>[67]</sup>。这种局部治疗可最大限度地分离黏连脏器和切除肿块, 并使残余的微小瘤体更容易被局部化疗药物杀灭<sup>[67]</sup>。业已证实, CRS/HIPEC(使用顺铂和阿霉素)治疗MPM有显著的生存优势<sup>[67]</sup>。Sugarbaker等<sup>[68]</sup>发现, CRS/HIPEC联合治疗不仅可以使MPM的中位生存期达到3-5年, 甚至可以长期无进展生存并缓解症状。Aydin等<sup>[69]</sup>对CRS/HIPEC治疗的23例MPM单变量分析显示, 细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CC)不仅是唯一重要的预后因素, 而且也是长期生存的最重要预后因素。Helm等<sup>[70]</sup>对CRS/HIPEC治疗的1047例MPM患者进行Meta分析发现, PCI中位评分为19(16-23), CC 0-1分的MPM患者为67%(46%-93%), 1、3和5年生存率分别为84%、59%和42%。Alexander等<sup>[71]</sup>对CRS/HIPEC治疗的211例MPM研究发现, 与生存期相关的因素包括年龄、肿块完整切除或接近完整切除、肿瘤组织学分级以及HIPEC(采

用顺铂)。与丝裂霉素C比较, 顺铂不仅与改善MPM的生存期独立相关, 而且更加安全有效。Li等<sup>[72]</sup>对CRS/HIPEC治疗的100例MPM多变量分析发现, 次优切除术(CCR>1)、高肿瘤负荷(PCI>20)、术前血小板数增多( $>367000/\text{mm}^3$ )与总体生存期(overall survival, OS)缩短独立相关( $P<0.05$ )。血小板增多者的平均OS较血小板正常者明显缩短( $P<0.001$ ), 前者的术后病灶残留也显著大于后者( $P=0.008$ ), 提示术前血小板增多与预后不良有关, 对于MPM患者选择CRS/HIPEC治疗时应给予考虑<sup>[72]</sup>。尽管该治疗为MPM的首选方案, 但CRS/HIPEC的并发症发生率约为30%-46%<sup>[65]</sup>。

**10.2 化学治疗** 对于不能根治性手术的MPM患者应采取姑息性的单独化疗<sup>[67]</sup>。目前MPM最有前途的非手术方法是抗叶酸制剂(培美曲塞、雷替曲塞)与铂类制剂(顺铂)的联合化疗, 可使中位生存期达12-14 mo<sup>[67]</sup>。过去20年间, 针对CRS术后的辅助化疗方案有3种<sup>[73]</sup>:(1)CRS围手术期阿霉素+顺铂HIPEC治疗;(2)CRS术后第5天, 紫杉醇术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC);(3)首先进行HIPEC, 然后进行EPIC, 之后长期进行腹腔内注射(intraperitoneal, IP)紫杉醇或IP培美曲塞+静脉注射顺铂作为一种辅助性常温下腹腔化疗(normothermic intraperitoneal chemotherapy, NIPEC)<sup>[73]</sup>。Sugarbaker等<sup>[73]</sup>采用上述3种治疗方案对MPM研究发现, 42例接受CRS/HIPEC治疗的5年生存率为44%, 58例接受EPIC/HIPEC治疗的5年生存率为52%, 29例接受HIPEC/EPIC/NIPEC治疗的5年生存率为75%( $P=0.0374$ )。此研究表明, 长期局部化疗可明显改善MPM患者的生存期。Kepenekian等<sup>[74]</sup>对126例接受CRS/HIPEC治疗的MPM患者, 根据围手术期的治疗情况依次将其分为新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NA)组、辅助化疗(adjuvant chemotherapy, ADJ)组、围手术期化疗(perioperative chemotherapy, PO)组、无化疗(no chemotherapy, NoC)组。MPM的5年OS分别为NA组40%、ADJ组67%、PO组62%、NoC组56%( $P=0.049$ )<sup>[74]</sup>。其主要并发症发生率分别为NA组41%、ADJ组45%、PO组35%、NoC组41%( $P=0.299$ )<sup>[74]</sup>。此研究表明, 辅助化疗对接受CRS/HIPEC治疗的MPM患者可能会延迟复发并提高其生存率, 而新辅助化疗则可能对



其生存率产生负面影响. Demiroglu-Zergeroglu等<sup>[75]</sup>研究显示, 槲皮素或槲皮素+顺铂能调节细胞周期蛋白基因、细胞周期蛋白依赖性激酶以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的表达. 除参与氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路的这些基因外, p38和MAPK/ERK信号通路也被上调<sup>[75]</sup>. 此外, 槲皮素+顺铂能增加p38和JNK磷酸化水平, 而降低ERK磷酸化水平<sup>[75]</sup>. 此研究<sup>[75]</sup>揭示了槲皮素单独或联合顺铂对MPM细胞的潜在抗癌机制.

**10.3 放射治疗** 放射治疗对MPM患者的疗效尚不明确, 仅被用作其他多种治疗方法的辅助手段, 以达到对MPM患者病情更为积极有效的控制, 主要用于CRS残留病灶或无法手术患者的全腹或局部照射<sup>[76]</sup>. Hesdorffer等<sup>[77]</sup>对27例减瘤术后的MPM患者首先采取各自4个疗程的顺铂和阿霉素腹腔内交替注射, 然后采取4个剂量的 $\gamma$ 干扰素腹腔内注射, 之后2次切除腹腔残留包块联合腹腔内热灌注丝裂霉素和顺铂治疗, 最后采取全腹放射治疗的序贯疗法. 其3年生存率为67%<sup>[77]</sup>.

**10.4 分子靶向治疗** 近年来, 随着人们对分子靶点认识的不断加强, 对MPM患者开展分子靶向治疗的兴趣日益浓厚<sup>[65,78]</sup>. Merlin蛋白是NF2基因产物, 在调控细胞运动、增殖中起重要作用, 他的缺失可诱发多种恶性肿瘤的发生<sup>[78]</sup>. 黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一类胞质非受体蛋白酪氨酸激酶, 在细胞信号转导中十分重要<sup>[78]</sup>. 目前证据<sup>[78]</sup>显示, 抑制Merlin蛋白缺失以及抑制Pi3K/mTOR、FAK等信号通路可能是最有前途的靶向治疗. 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, SIP)作为细胞膜鞘磷脂的代谢产物之一, 在包括MPM在内的多种恶性肿瘤的形成、转化和进展中可能起重要作用, 而鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase 1, SphK1)就是调节SIP生成的新靶点<sup>[65]</sup>. 特异性SphK抑制剂对MPM的作用效果仍有待于进一步研究<sup>[65]</sup>. 核输出蛋白1(expotin1, XPO1)/CRM1是最重要的出核转运蛋白, 负责多种蛋白和RNAs的出核转运. 选择性核输出抑制剂(selective inhibitor of nuclear export, SINE)介导的XPO1/CRM1抑制剂能通过抑制肿瘤细胞核中的蛋白质, 激活肿瘤抑制因子杀死肿瘤细胞<sup>[79]</sup>. De Cesare等<sup>[79]</sup>研究发现, SINE1介导的XPO1/CRM1抑制剂通过干扰生存素在细胞内

的分布和功能对弥漫性MPM的临床前模型有显著功效. 提示, SINE1介导的XPO1/CRM1抑制剂可作为MPM一种新的治疗选择.

**10.5 纳米粒子靶向治疗** 纳米粒子作为一种新的药物传输和控释载体, 是一种微观的胶质体系, 将化疗药物连结在纳米粒子上可以使其在肿瘤组织中的分布得到有效控制, 从而增加药物的抗肿瘤功效, 减小不良反应, 促进治疗成功<sup>[80]</sup>. Liu等<sup>[80]</sup>采用pH敏感的紫杉醇膨胀性纳米粒子(paclitaxel-loaded pH-responsive expansile nanoparticle, PTX-eNP)对MPM动物治疗发现, 腹腔注射后, PTX-eNP迅速并特异性的定位于肿瘤部位, 肿瘤细胞PTX-eNP摄取率的数量级显著快于非肿瘤细胞, 随后在自噬体积累并中断自噬体运输, 从而延长PTX-eNP在细胞内的存留. 这些联合作用的净效应表现为PTX-eNP注射4 h内即迅速定位于腹膜肿瘤并在瘤体持续存留长达14 d以上<sup>[80]</sup>. 此外, 肿瘤高特异性PTX-eNPs注射导致的肿瘤内传输药物浓度较单独注射PTX高出100倍以上, 且至少维持7 d<sup>[80]</sup>. 采用PTX-eNPs治疗的MPM动物总体生存期较等剂量PTX治疗或对PTX-eNPs治疗无反应的MPM动物高出2倍<sup>[80]</sup>.

**10.6 生物免疫治疗** 细胞免疫在机体对恶性间皮瘤的免疫应答中可能发挥重要作用. 细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)通过抑制T细胞激活, 参与免疫反应的负调节<sup>[81]</sup>. 因此通过单克隆抗体阻断CTLA-4可刺激免疫细胞大量增殖, 从而加强对恶性间皮瘤的免疫应答<sup>[81]</sup>. Calabrò等<sup>[82]</sup>对29例化疗耐药的恶性间皮瘤患者采用加强剂量的CTLA-4抑制剂(tremelimumab)单臂、开放标签的II期临床研究发现, tremelimumab对进展期恶性间皮瘤患者安全有效. 但Guazzelli等<sup>[81]</sup>认为, tremelimumab在对571例恶性间皮瘤患者参与的随机、双盲、安慰剂对照的2b临床试验中并未显示出生物学和临床活性. 因此, 对于MPM的免疫治疗在很大程度上仍存在问题 and 缺乏证据支持, 相关的研究仍有待于进一步加强.

## 11 预后

MPM总体预后不良, 大多数患者在诊断后1年内死亡<sup>[3,4]</sup>. MPM与胃肠道和盆腔脏器黏连导致肠梗阻以及并发大量腹水是其死亡原因<sup>[2-4]</sup>.

**□ 同行评价**  
本文在大量相关文献的基础之上, 综述了恶性腹膜间皮瘤的发病机制、诊断、治疗及预后等, 内容丰富充实, 具有重要临床指导意义.

CRS/HIPEC联合治疗使MPM的中位生存期显著升高, 预后明显改善<sup>[65,67-71]</sup>. 女性MPM患者的预后普遍好于男性, 提示雌激素受体可能与MPM预后有关<sup>[18]</sup>. 影响MPM的预后因素较多. Kaya等<sup>[83]</sup>对35例MPM患者的回顾性研究发现, 年龄>60岁、暴露于石棉>20年、美国东部肿瘤协作组体能状况评分为3分的MPM患者预后很差. Krasinskas等<sup>[84]</sup>对84例上皮样MPM患者的细胞形态学生长模式和有丝分离指数研究发现, 实体状MPM患者的OS较管状乳头状及微乳头状MPM的OS明显缩短(分别为29、51、53 mo,  $P=0.053$ ), 有丝分裂指数升高(>5/50高倍视野)与OS减少显著相关( $P<0.03$ ). Ki67是一种参与细胞增殖调控的核蛋白, 其功能与有丝分裂密切相关. Pillai等<sup>[85]</sup>研究显示, Ki67的高度表达与MPM患者的OS缩短显著相关( $P=0.001$ ). 提示, Ki67的高度表达影响MPM患者的预后, 有助于预测各种临床病理类型的生存期.

## 12 结论

MPM是发生于腹膜间皮细胞的恶性肿瘤, 临床极为罕见, 近年来发病率有所增加, 因其临床表现多种多样, 早期诊断十分困难, 治疗效果欠佳, 预后较差. 随着分子生物学、细胞生物学、组织病理学技术的进步, 以及各种新的治疗手段的联合应用, MPM的早期诊断和治疗已取得一些进步. 目前, 分子靶向治疗、生物免疫治疗是研究热点, 多个临床前试验和I期临床试验已经取得令人鼓舞的效果, 有望取得进一步突破, 前景值得期待.

## 13 参考文献

- 1 Magge D, Zenati MS, Austin F, Mavanur A, Sathiah M, Ramalingam L, Jones H, Zureikat AH, Holtzman M, Ahrendt S, Pingpank J, Zeh HJ, Bartlett DL, Choudry HA. Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic factors and oncologic outcome analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1159-1165 [PMID: 24322529 DOI: 10.1245/s10434-013-3358-y]
- 2 Shavelle R, Vavra-Musser K, Lee J, Brooks J. Life Expectancy in Pleural and Peritoneal Mesothelioma. *Lung Cancer Int* 2017; 2017: 2782590 [PMID: 28239496 DOI: 10.1155/2017/2782590]
- 3 Berry G, Reid A, Aboagye-Sarfo P, de Klerk NH, Olsen NJ, Merler E, Franklin P, Musk AW. Malignant mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom (Western Australia) after more than 50 years follow-up. *Br J Cancer* 2012; 106: 1016-1020 [PMID: 22315054 DOI: 10.1038/bjc.2012.23]
- 4 Mazurek JM, Syamlal G, Wood JM, Hendricks SA, Weston A. Malignant Mesothelioma Mortality - United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 214-218 [PMID: 28253224 DOI: 10.15585/mmwr.mm6608a3]
- 5 Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Yee CL, Dalvi TB, Garabrant DH, Schwartz AG, Gadgeel S. Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol* 2016; 8: 743-750 [PMID: 27822122 DOI: 10.2147/CLEP.S105396]
- 6 Soeberg MJ, Leigh J, Driscoll T, Armstrong B, Young JM, van Zandwijk N. Incidence and survival trends for malignant pleural and peritoneal mesothelioma, Australia, 1982-2009. *Occup Environ Med* 2016; 73: 187-194 [PMID: 26800709 DOI: 10.1136/oemed-2015-103309]
- 7 Soeberg MJ, Leigh J, van Zandwijk N. Malignant mesothelioma in Australia 2015: Current incidence and asbestos exposure trends. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2016;19: 173-189 [PMID: 27705544 DOI: 10.1080/10937404.2016.1194254]
- 8 Mensi C, De Matteis S, Dallari B, Riboldi L, Bertazzi PA, Consonni D. Incidence of mesothelioma in Lombardy, Italy: exposure to asbestos, time patterns and future projections. *Occup Environ Med* 2016; 73: 607-613 [PMID: 27312399 DOI: 10.1136/oemed-2016-103652]
- 9 Gao Z, Hiroshima K, Wu X, Zhang J, Shao D, Shao H, Yang H, Yusa T, Kiyokawa T, Kobayashi M, Shinohara Y, Røe OD, Zhang X, Morinaga K. Asbestos textile production linked to malignant peritoneal and pleural mesothelioma in women: Analysis of 28 cases in Southeast China. *Am J Ind Med* 2015; 58: 1040-1049 [PMID: 26147229 DOI: 10.1002/ajim.22494]
- 10 Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 2012;103: 483-490 [PMID: 22126592 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02165.x]
- 11 Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1413-1419 [PMID: 23677068 DOI: 10.1093/carcin/bgt166]
- 12 Joseph NM, Chen YY, Nasr A, Yeh I, Talevich E, Onodera C, Bastian BC, Rabban JT, Garg K, Zaloudek C, Solomon DA. Genomic profiling of malignant peritoneal mesothelioma reveals recurrent alterations in epigenetic regulatory genes BAP1, SETD2, and DDX3X. *Mod Pathol* 2017; 30: 246-254 [PMID: 27813512 DOI: 10.1038/modpathol.2016.188]
- 13 Singhi AD, Krasinskas AM, Choudry HA, Bartlett DL, Pingpank JF, Zeh HJ, Luvison A, Fuhrer K, Bahary N, Seethala RR, Dacic S. The prognostic significance of BAP1, NF2, and CDKN2A in malignant peritoneal mesothelioma. *Mod Pathol* 2016; 29: 14-24 [PMID: 26493618 DOI: 10.1038/modpathol.2015.121]
- 14 Wang A, Papneja A, Hyrcza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. Gene of the month: BAP1. *J Clin Pathol* 2016; 69: 750-753 [PMID: 27235536 DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203866]
- 15 Hama R, Watanabe Y, Shinada K, Yamada Y,



- Ogata Y, Yoshida Y, Tamura T, Hiraishi T, Oikawa R, Sakurai J, Maehata T, Koizumi H, Itoh F. Characterization of DNA hypermethylation in two cases of peritoneal mesothelioma. *Tumour Biol* 2012; 33: 2031-2040 [PMID: 22836805 DOI: 10.1007/s13277-012-0462-8]
- 16 Varghese S, Chen Z, Bartlett DL, Pingpank JF, Libutti SK, Steinberg SM, Wunderlich J, Alexander HR Jr. Activation of the phosphoinositide-3-kinase and mammalian target of rapamycin signaling pathways are associated with shortened survival in patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer* 2011; 117: 361-371 [PMID: 20839315 DOI: 10.1002/cncr.25555]
- 17 Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Morris DL. Effects of sex hormones on survival of peritoneal mesothelioma. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 210 [PMID: 26111523 DOI: 10.1186/s12957-015-0624-4]
- 18 Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. Oestrogen receptors are prognostic factors in malignant peritoneal mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 987-994 [PMID: 23463097 DOI: 10.1007/s00432-013-1408-2]
- 19 Izzi V, Masuelli L, Tresoldi I, Foti C, Modesti A, Bei R. Immunity and malignant mesothelioma: from mesothelial cell damage to tumor development and immune response-based therapies. *Cancer Lett* 2012; 322: 18-34 [PMID: 22394996 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.034]
- 20 Manzini Vde P, Recchia L, Cafferata M, Porta C, Siena S, Giannetta L, Morelli F, Oniga F, Bearz A, Torri V, Cinquini M. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol* 2010; 21: 348-353 [PMID: 19635740 DOI: 10.1093/annonc/mdp307]
- 21 De Pangher Manzini V. Malignant peritoneal mesothelioma. *Tumori* 2005; 91: 1-5 [PMID: 15849996]
- 22 Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Recio FO, Intengen ME. Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol* 1999; 70: 6-12 [PMID: 9989414 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9098(199901)70:1<6::AID-JSO2>3.0.CO;2-X]
- 23 Vanni I, Coco S, Bonfiglio S, Cittaro D, Genova C, Biello F, Mora M, Rossella V, Dal Bello MG, Truini A, Banelli B, Lazarevic D, Alama A, Rijavec E, Barletta G, Grossi F. Whole exome sequencing of independent lung adenocarcinoma, lung squamous cell carcinoma, and malignant peritoneal mesothelioma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5447 [PMID: 27902597 DOI: 10.1097/MD.00000000000005447]
- 24 Candura SM, Boeri R, Teragni C, Chen Y, Scafa F. Renal cell carcinoma and malignant peritoneal mesothelioma after occupational asbestos exposure: case report. *Med Lav* 2016; 107: 172-177 [PMID: 27240221]
- 25 Chao A, Lai CH, Lee YS, Ueng SH, Lin CY, Wang TH. Molecular characteristics of endometrial cancer coexisting with peritoneal malignant mesothelioma in Li-Fraumeni-like syndrome. *BMC Cancer* 2015; 15: 8 [PMID: 25588929 DOI: 10.1186/s12885-015-1010-x]
- 26 Uemoto J, Hoshi N, Hirabayashi K, Hoshi S, Onodera K, Nishi T, Tomikawa M, Igarashi S. Collision tumors of hepatocellular carcinoma and malignant peritoneal mesothelioma. *Med Mol Morphol* 2013; 46: 177-183 [PMID: 23571781 DOI: 10.1007/s00795-013-0041-0]
- 27 Kanai G, Kakuta T, Hirukawa T, Okamatsu C, Fukagawa M. A Case of Encapsulating Peritoneal Sclerosis Complicated by Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Tokai J Exp Clin Med* 2016; 41: 135-138 [PMID: 27628605]
- 28 Tan A, Cohen P, Raoofi M, Tan J, Mesbah Ardakani N, Sterrett G. Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma Presenting with Psammomatous Calcification on a Cervical Smear. *Acta Cytol* 2015; 59: 498-504 [PMID: 26845517 DOI: 10.1159/000443389]
- 29 Kumar P, Chawla K, Khosla P, Jain S. Co-existing tuberculosis and malignant mesothelioma with multiple sites venous thrombosis: a case report. *BMC Res Notes* 2016; 9: 409 [PMID: 27543099 DOI: 10.1186/s13104-016-2215-z]
- 30 Vazquez MV, Selvendran S, Cheluvappa R, McKay MJ. Peritoneal mesothelioma metastasis to the tongue - Comparison with 8 pleural mesothelioma reports with tongue metastases. *Ann Med Surg (Lond)* 2015; 5: 101-105 [PMID: 26900461 DOI: 10.1016/j.amsu.2015.12.059]
- 31 Saraya T, Yokoyama T, Ishii H, Tanaka Y, Tsujimoto N, Ogawa Y, Soharu E, Nakajima A, Inui T, Sayuki H, Fujiwara M, Oka T, Kawachi R, Goya T, Takizawa H, Goto H. A case of malignant peritoneal mesothelioma revealed with limitation of PET-CT in the diagnosis of thoracic metastasis. *J Thorac Dis* 2013; 5: E11-E16 [PMID: 23372960 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.08.19]
- 32 Daniele L, Righi A, Ferraris A, Macri L, Asioli S. Metastasis of malignant peritoneal epithelioid mesothelioma in endoscopic gastric biopsy: a diagnostic pitfall. *Int J Surg Pathol* 2011; 19: 217-219 [PMID: 18794170 DOI: 10.1177/1066896908324257]
- 33 Etoh T, Baba H, Adachi E, Kohnoe S, Seo Y, Saito T, Tomoda H, Fukuda T, Tsukamoto N. A case of liver metastasis of malignant peritoneal mesothelioma successfully treated by surgery. *Oncol Rep* 1997; 4: 803-805 [PMID: 21590144 DOI: 10.3892/or.4.4.803]
- 34 Tsuruya K, Matsushima M, Nakajima T, Fujisawa M, Shirakura K, Igarashi M, Koike J, Suzuki T, Mine T. Malignant peritoneal mesothelioma presenting umbilical hernia and Sister Mary Joseph's nodule. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 407-411 [PMID: 23951397 DOI: 10.4253/wjge.v5.i8.407]
- 35 Pappa L, Machera M, Tsanou E, Damala C, Peschos D, Bafa M, Malamou-Mitsi V. Subcutaneous metastasis of peritoneal mesothelioma diagnosed by fine-needle aspiration. *Pathol Oncol Res* 2006; 12: 247-250 [PMID: 17189990]
- 36 Zannella S, Testi MA, Cattoretti G, Pelosi G, Zucchini N. Peritoneal malignant mesothelioma metastatic to supraclavicular lymph nodes. *Int J Surg Pathol* 2014; 22: 552-554 [PMID: 24474244 DOI: 10.1177/1066896913520037]
- 37 Ito S, Isowa N, Li M, Hasegawa S, Wada H. Parasternal lymph node metastasis of malignant peritoneal mesothelioma: report of a case. *Surg*

- Today 2005; 35: 782-784 [PMID: 16133676 DOI: 10.1007/s00595-005-2991-x]
- 38 Kebapci M, Vardareli E, Adapinar B, Acikalin M. CT findings and serum ca 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma: report of 11 new cases and review of the literature. *Eur Radiol* 2003; 13: 2620-2626 [PMID: 14634783 DOI: 10.1007/s00330-003-1851-6]
- 39 Hotta T, Taniguchi K, Kobayashi Y, Johata K, Sahara M, Naka T, Tanimura H, Tsubota YT. Chemotherapy and serum hyaluronic acid levels in malignant peritoneal mesothelioma. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1073-1083 [PMID: 15239250]
- 40 Tabata C, Terada T, Tabata R, Yamada S, Eguchi R, Fujimori Y, Nakano T. Serum thioredoxin-1 as a diagnostic marker for malignant peritoneal mesothelioma. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: e7-11 [PMID: 22460164 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31824e901b]
- 41 Tabata C, Kanemura S, Tabata R, Masachika E, Shibata E, Otsuki T, Nishizaki T, Nakano T. Serum HMGB1 as a diagnostic marker for malignant peritoneal mesothelioma. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 684-688 [PMID: 23685846 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318297fa65]
- 42 Mikami K, Tabata C, Tabata R, Nogi Y, Terada T, Honda M, Kamiya H, Nishizaki T, Nakano T. Clinical significance of serum angiopoietin-1 in malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer Invest* 2013; 31: 511-515 [PMID: 24010773 DOI: 10.3109/07357907.2013.830734]
- 43 Nahar S, Nakamoto M, Hokama A, Kobashigawa C, Kaida M, Kinjo T, Hirata T, Kinjo N, Saio M, Yoshimi N, Ohtsuki Y, Fujita J. Peritoneal Malignant Mesothelioma with Epithelioid Type, Demonstrating High Serum and Ascitic KL-6 Levels: Immunohistochemical Analyses. *Rare Tumors* 2015; 7: 5947 [PMID: 26500734 DOI: 10.4081/rt.2015.5947]
- 44 Haliloglu M, Hoffer FA, Fletcher BD. Malignant peritoneal mesothelioma in two pediatric patients: MR imaging findings. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 251-255 [PMID: 10789904 DOI: 10.1007/s002470050732]
- 45 Hashim S, Abdullah BJ, Jayaram G. MRI appearances of peritoneal mesothelioma--a case report. *Med J Malaysia* 1999; 54: 358-360 [PMID: 11045063]
- 46 Yin WJ, Zheng GQ, Chen YF, Chen DQ, Sun NN, Yang YX, Sun XY, Kang LQ. CT differentiation of malignant peritoneal mesothelioma and tuberculous peritonitis. *Radiol Med* 2016; 121: 253-260 [PMID: 26661955 DOI: 10.1007/s11547-015-0609-y]
- 47 Liang YF, Zheng GQ, Chen YF, Song H, Yin WJ, Zhang L. CT differentiation of diffuse malignant peritoneal mesothelioma and peritoneal carcinomatosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 709-715 [PMID: 26645426 DOI: 10.1111/jgh.13260]
- 48 Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Anticancer Res* 2016; 36: 1067-1072 [PMID: 26976999]
- 49 Su SS, Zheng GQ, Liu YG, Chen YF, Song ZW, Yu SJ, Sun NN, Yang YX. Malignant Peritoneum Mesothelioma with Hepatic Involvement: A Single Institution Experience in 5 Patients and Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 6242149 [PMID: 27069474 DOI: 10.1155/2016/6242149]
- 50 Claimon A, Bang JI, Cheon GJ, Kim EE, Lee DS. Malignant Peritoneal Mesothelioma Masquerades as Peritoneal Metastasis on (18)F-FDG PET/CT Scans; a Rare Diagnosis that Should Not Be Missed. *Nucl Med Mol Imaging* 2015; 49: 325-328 [PMID: 26550054 DOI: 10.1007/s13139-015-0360-2]
- 51 Mohri D, Nakai Y, Isayama H, Koike K. Malignant peritoneal mesothelioma diagnosed by EUS-guided tissue acquisition. *Endosc Ultrasound* 2015; 4: 353-354 [PMID: 26643708 DOI: 10.4103/2303-9027.170453]
- 52 Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, Borczuk AC, Butnor K, Cagle PT, Chirieac LR, Churg A, Dacic S, Fraire A, Galateau-Salle F, Gibbs A, Gown A, Hammar S, Litzky L, Marchevsky AM, Nicholson AG, Roggli V, Travis WD, Wick M; International Mesothelioma Interest Group. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 647-667 [PMID: 22929121 DOI: 10.5858/arpa.2012-0214-OA]
- 53 Patel NP, Taylor CA, Levine EA, Trupiano JK, Geisinger KR. Cytomorphologic features of primary peritoneal mesothelioma in effusion, washing, and fine-needle aspiration biopsy specimens: examination of 49 cases at one institution, including post-intraperitoneal hyperthermic chemotherapy findings. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 414-422 [PMID: 17709315 DOI: 10.1309/DV1JYBL8LLYYT4J5]
- 54 Pavlisko EN, Roggli VL. Sarcomatoid Peritoneal Mesothelioma: Clinicopathologic Correlation of 13 Cases. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1568-1575 [PMID: 26371785 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000495]
- 55 Kawai T, Tominaga S, Hiroi S, Ogata S, Nakanishi K, Kawahara K, Sonobe H, Hiroshima K. Peritoneal malignant mesothelioma (PMM), and primary peritoneal serous carcinoma (PPSC) and reactive mesothelial hyperplasia (RMH) of the peritoneum. Immunohistochemical and fluorescence in situ hybridisation (FISH) analyses. *J Clin Pathol* 2016; 69: 706-712 [PMID: 26729015 DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203211]
- 56 Nakamura K, Nakayama K, Nagaoka R, Nishisako K, Ishikawa M, Katagiri H, Ishibashi T, Sato E, Amano C, Kyo S. The diagnostic utility of PAX8 immunostaining of malignant peritoneal mesothelioma presenting as serous ovarian carcinoma: A single-center report of two cases. *Oncol Lett* 2017; 13: 263-266 [PMID: 28123552 DOI: 10.3892/ol.2016.5444]
- 57 Hayashi H, Kawata T, Shimokawa I. Malignant peritoneal mesothelioma, clear cell variant, in a female and its differentiation from clear cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2017; 213: 580-584 [PMID: 28215643 DOI: 10.1016/j.prp.2016.12.025]
- 58 Dominiak N, Graybill W, Gunning W 3rd, Richardson MS, Spruill LS. Peritoneal Deciduioid Mesothelioma: An Unusual Presentation Complicating an Already Challenging Diagnosis. *Int J Surg Pathol* 2017; 25: 352-356 [PMID: 28112042 DOI: 10.1177/1066896916688084]
- 59 Valente K, Blackham AU, Levine E, Russell G,

- Votanopoulos KI, Stewart JH, Shen P, Geisinger KR, Sirintrapun SJ. A Histomorphologic Grading System That Predicts Overall Survival in Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma With Epithelioid Subtype. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1243-1248 [PMID: 27438989 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000696]
- 60 Ito T, Hamasaki M, Matsumoto S, Hiroshima K, Tsujimura T, Kawai T, Shimao Y, Marutsuka K, Moriguchi S, Maruyama R, Miyamoto S, Nabeshima K. p16/CDKN2A FISH in Differentiation of Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma From Mesothelial Hyperplasia and Epithelial Ovarian Cancer. *Am J Clin Pathol* 2015; 143: 830-838 [PMID: 25972325 DOI: 10.1309/AJCPOATJ9L4GCGDA]
- 61 Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations: Are We There Yet? *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 318-321 [PMID: 26288396 DOI: 10.5858/arpa.2015-0240-SA]
- 62 Teixeira MR, Giercksky KE, Ikonomou IM, Heim S. Translocation (3;3)(p14;q29) as the primary chromosome abnormality in a peritoneal mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 103: 73-75 [PMID: 9595051 DOI: 10.1016/S0165-4608(97)00368-3]
- 63 Alexander HR Jr, Burke AP. Diagnosis and management of patients with malignant peritoneal mesothelioma. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7: 79-86 [PMID: 26941986 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.134]
- 64 Haji Ali R, Khalife M, El Nounou G, Zuhri Yafi R, Nassar H, Aidibe Z, Raad R, Abou Eid R, Faraj W. Giant primary malignant mesothelioma of the liver: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2017; 30: 58-61 [PMID: 27907819 DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.11.001]
- 65 Raza A, Huang WC, Takabe K. Advances in the management of peritoneal mesothelioma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11700-11712 [PMID: 25206274 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11700]
- 66 Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine EA, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH; Peritoneal Surface Oncology Group. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database\*. *Cancer* 2011; 117: 1855-1863 [PMID: 21509762 DOI: 10.1002/cncr.25640]
- 67 Mirarabshahii P, Pillai K, Chua TC, Pourgholami MH, Morris DL. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma--an update on treatment. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 605-612 [PMID: 22104079 DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.10.006]
- 68 Sugarbaker PH, Turaga KK, Alexander HR Jr, Deraco M, Hesdorffer M. Management of Malignant Peritoneal Mesothelioma Using Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy. *J Oncol Pract* 2016; 12: 928-935 [PMID: 27858561 DOI: 10.1200/JOP.2016.011908]
- 69 Aydin N, Sardi A, Milovanov V, Nieroda C, Sittig M, Nunez MF, Jimenez W, Gushchin V. Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Mesothelioma: Experience of a Peritoneal Surface Malignancy Center. *Am Surg* 2015; 81: 1253-1259 [PMID: 26736164]
- 70 Helm JH, Miura JT, Glenn JA, Marcus RK, Larrieux G, Jayakrishnan TT, Donahue AE, Gamblin TC, Turaga KK, Johnston FM. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1686-1693 [PMID: 25124472 DOI: 10.1245/s10434-014-3978-x]
- 71 Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, Libutti SK, Royal R, Hughes MS, Holtzman M, Hanna N, Turner K, Beresneva T, Zhu Y. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery* 2013; 153: 779-786 [PMID: 23489943 DOI: 10.1016/j.surg.2013.01.001]
- 72 Li YC, Khashab T, Terhune J, Eckert RL, Hanna N, Burke A, Richard Alexander H. Preoperative Thrombocytosis Predicts Shortened Survival in Patients with Malignant Peritoneal Mesothelioma Undergoing Operative Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2259-2265 [PMID: 28324285 DOI: 10.1245/s10434-017-5834-2]
- 73 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: 1228-1235 [PMID: 28189456 DOI: 10.1016/j.ejso.2017.01.009]
- 74 Kepenekian V, Elias D, Passot G, Mery E, Goere D, Delroeux D, Quenet F, Ferron G, Pezet D, Guilloit JM, Meeus P, Pocard M, Bereder JM, Abboud K, Arvieux C, Brigand C, Marchal F, Classe JM, Lorimier G, De Chaisemartin C, Guyon F, Mariani P, Ortega-Deballon P, Isaac S, Maurice C, Gilly FN, Glehen O; French Network for Rare Peritoneal Malignancies (RENAPE). 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 [PMID: 27472649 DOI: 10.1016/j.ejca.2016.06.002]
- 75 Demiroglu-Zergeroglu A, Ergene E, Ayvali N, Kuete V, Sivas H. Quercetin and Cisplatin combined treatment altered cell cycle and mitogen activated protein kinase expressions in malignant mesothelioma cells. *BMC Complement Altern Med* 2016; 16: 281 [PMID: 27514524 DOI: 10.1186/s12906-016-1267-x]
- 76 Cao S, Jin S, Cao J, Shen J, Hu J, Che D, Pan B, Zhang J, He X, Ding D, Gu F, Yu Y. Advances in malignant peritoneal mesothelioma. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1-10 [PMID: 25331029 DOI: 10.1007/s00384-014-2029-1]
- 77 Hesdorffer ME, Chabot JA, Keohan ML, Fountain K, Talbot S, Gabay M, Valentin C, Lee SM, Taub RN. Combined resection, intraperitoneal chemotherapy, and whole abdominal radiation for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 49-54 [PMID: 18376228 DOI: 10.1097/COC.0b013e3180684181]
- 78 Stahel RA, Weder W, Felley-Bosco E, Petrausch U, Curioni-Fontecedro A, Schmitt-Opitz I, Peters S. Searching for targets for the systemic therapy



- of mesothelioma. *Ann Oncol* 2015; 26: 1649-1660 [PMID: 25722383 DOI: 10.1093/annonc/mdv101]
- 79 De Cesare M, Cominetti D, Doldi V, Lopercolo A, Deraco M, Gandellini P, Friedlander S, Landesman Y, Kauffman MG, Shacham S, Pennati M, Zaffaroni N. Anti-tumor activity of selective inhibitors of XPO1/CRM1-mediated nuclear export in diffuse malignant peritoneal mesothelioma: the role of survivin. *Oncotarget* 2015; 6: 13119-13132 [PMID: 25948791 DOI: 10.18632/oncotarget.3761]
- 80 Liu R, Colby AH, Gilmore D, Schulz M, Zeng J, Padera RF, Shirihai O, Grinstaff MW, Colson YL. Nanoparticle tumor localization, disruption of autophagosomal trafficking, and prolonged drug delivery improve survival in peritoneal mesothelioma. *Biomaterials* 2016; 102: 175-186 [PMID: 27343465 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.031]
- 81 Guazzelli A, Bakker E, Krstic-Demonacos M, Lisanti MP, Sotgia F, Mutti L. Anti-CTLA-4 therapy for malignant mesothelioma. *Immunotherapy* 2017; 9: 273-280 [PMID: 28231719 DOI: 10.2217/imt-2016-0123]
- 82 Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Fazio C, Annesi D, Lenoci M, Amato G, Danielli R, Altomonte M, Giannarelli D, Di Giacomo AM, Maio M. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 301-309 [PMID: 25819643 DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00092-2]
- 83 Kaya H, Sezgi C, Tanrikulu AC, Taylan M, Abakay O, Sen HS, Abakay A, Kucukoner M, Kapan M. Prognostic factors influencing survival in 35 patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Neoplasia* 2014; 61: 433-438 [PMID: 24645844 DOI: 10.4149/neo\_2014\_053]
- 84 Krasinskas AM, Borczuk AC, Hartman DJ, Chabot JA, Taub RN, Mogal A, Pingpank J, Bartlett D, Dacic S. Prognostic significance of morphological growth patterns and mitotic index of epithelioid malignant peritoneal mesothelioma. *Histopathology* 2016; 68: 729-737 [PMID: 26272336 DOI: 10.1111/his.12807]
- 85 Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. Prognostic significance of Ki67 expression in malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2015; 38: 388-394 [PMID: 26214083 DOI: 10.1097/COC.0b013e3182a0e867]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>)。期刊: 序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍: 序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

