









Mesotelioma pleural maligno: uma atualização

Gláucia N. M. Hajj^{1,2} , Carolina H. Cavarson^{1,2} ,
Clóvis Antônio Lopes Pinto³ , Gabriela Venturi^{1,4} , João R. Navarro⁴ ,
Vladimir C. Cordeiro de Lima^{2,5} 

1. Instituto Internacional de Pesquisa, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP), Brasil.
2. Instituto Nacional de Oncogenômica e Inovação, São Paulo (SP), Brasil.
3. Departamento de Patologia Anatômica, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo (SP), Brasil.
4. BP Mirante, São Paulo (SP), Brasil.
5. Rede D'Or, São Paulo (SP), Brasil.

Recebido: 25 março 2021.
Aprovado: 11 setembro 2021.

Trabalho realizado no AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil.

INTRODUÇÃO

O mesotelioma maligno (MM) é um tipo raro de câncer associado à exposição ocupacional ou ambiental ao amianto em 80% dos casos.⁽¹⁾ O primeiro caso de MM associado ao amianto foi reportado nos EUA, em 1967, decorrente de uma epidemia de MM entre mineiros, determinando assim à associação entre a exposição ao amianto e o desenvolvimento da doença. Embora raro, a incidência de MM vem aumentando desde a segunda metade do século 20, contexto no qual o MM tem sido ligado ao uso indiscriminado de amianto ao longo do último século.⁽²⁾ A verdadeira extensão dessa epidemia de MM pelo mundo permanece desconhecida. Atualmente, a maior carga de uso de amianto se concentra no Brasil, na Rússia, Índia e China.⁽³⁾

A pleura é a região mais comum de origem do MM (73-85%), seguida do peritônio (7-18%).⁽⁴⁻⁶⁾ O MM afeta predominantemente homens (proporção de 5:1 entre homens e mulheres), e seu risco aumenta com a idade, vindo a ser mais prevalente em indivíduos com >65 anos de idade.^(7,8)

Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia têm as mais altas taxas de incidência de MM, enquanto o Japão e países da Europa Central possuem os menores frequências.⁽⁹⁾ Estima-se que entre 2005 e 2050, aproximadamente 94.000 casos de mesotelioma pleural maligno (MPM) e 15.000 casos de mesotelioma peritoneal maligno terão sido diagnosticados nos EUA.⁽¹⁰⁾

O Brasil é considerado um dos mais importantes produtores e exportadores de amianto. A taxa de mortalidade no MM vem crescendo continuamente no Brasil, passando de 0,64

morte por milhão de habitantes em 1980 a 1,18 morte por milhão de habitantes em 2002. Entre 1980 e 2010, registrou-se um total de 3.718 mortes por mesotelioma, a maioria (2.180) tendo ocorrido no sudeste do país. A taxa de mortalidade entre homens e mulheres mostrou-se equilibrada, sendo que 80,7% das mortes ocorreram em pessoas com mais de 50 anos. No entanto, muitos pacientes permanecem sem receber um diagnóstico, o que resulta na atual baixa incidência de MM no Brasil.⁽¹¹⁻¹³⁾

Mutações germinativas em genes de predisposição ao câncer são descritas em aproximadamente 12% dos pacientes com MPM, sendo mais comuns em pacientes mais jovens e mulheres com pouca ou nenhuma exposição ao amianto, bem como aqueles com histórico familiar de câncer ou histórico pessoal de câncer (melanoma, mesotelioma, câncer de mama). BAP1 é o gene mais frequentemente mutado nessas situações, contabilizando 3-7% dos casos.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

O PAPEL DO AMIANTO NA PATOGENIA DO MESOTELIOMA

Amianto é o nome genérico de seis variedades de minerais fibrosos encontrados em rochas ígneas e metamórficas: crisotila (serpentina – amianto branco), amosita e actinolita (anfíbólio – amianto marrom), e antofilita, arcosidolita e tremolita (anfíbólio - amianto azul).⁽¹⁴⁾ A associação entre a exposição a anfíbólios e o mesotelioma pleural maligno (MPM) é amplamente descrita, sendo a crocidolita considerada o tipo mais oncogênico. Acredita-se que, quanto mais finas e longas sejam as fibras (especialmente aquelas de comprimento acima de 8,0µm e espessura maior que 0,25µm), mais

Endereço para correspondência:

Gláucia Noeli Maroso Hajj. Centro Internacional de Pesquisa e Ensino, AC Camargo Cancer Center, R. Taguá, 440, Liberdade, CEP: 01509-010, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 011 99113-1337. E-mail: ghajj@accamargo.org.br

Apoio financeiro: Instituto Nacional de Oncogenômica e Inovação Terapêutica (INCITO-INOTE).

perigosas elas são, uma vez que penetram os pulmões, persistem por mais tempo na pleura, causando ciclos de dano e recuperação recorrentes no tecido, e inflamação local.⁽¹⁷⁾ A exposição ao amianto e outros minerais fibrosos pode causar asbestose, câncer de pulmão, pleurisia benigna, placas pleurais e MPM.^(18,19) Contudo, a exposição ao amianto é muito pouco associada ao mesotelioma peritoneal maligno (33-50% dos pacientes reportam exposição prévia ao amianto), assim como a época e a duração da exposição não se correlacionam diretamente ao desenvolvimento da doença.⁽⁹⁾

Embora a associação entre a exposição ao amianto e a patogênese do mesotelioma seja amplamente aceita,

nenhuma hipótese comum foi alcançada para explicar a doença até então. Até 80% dos pacientes com MPM foram previamente expostos ao amianto. Entretanto, a razão pela qual apenas uma pequena proporção de indivíduos expostos ao amianto desenvolve o MM (2-10%) ainda é desconhecida⁽¹⁷⁾ (Figura 1).

Células mesoteliais (CM) são altamente suscetíveis à citotoxicidade do amianto, e muitos eventos patogênicos podem contribuir para carcinogênese do MPM durante o longo período de latência entre a exposição ao amianto e o desenvolvimento do tumor.⁽²⁰⁾ As CM são afetadas por várias mudanças celulares induzidas pelo amianto, tais como dano ao DNA, inibição do ciclo celular e

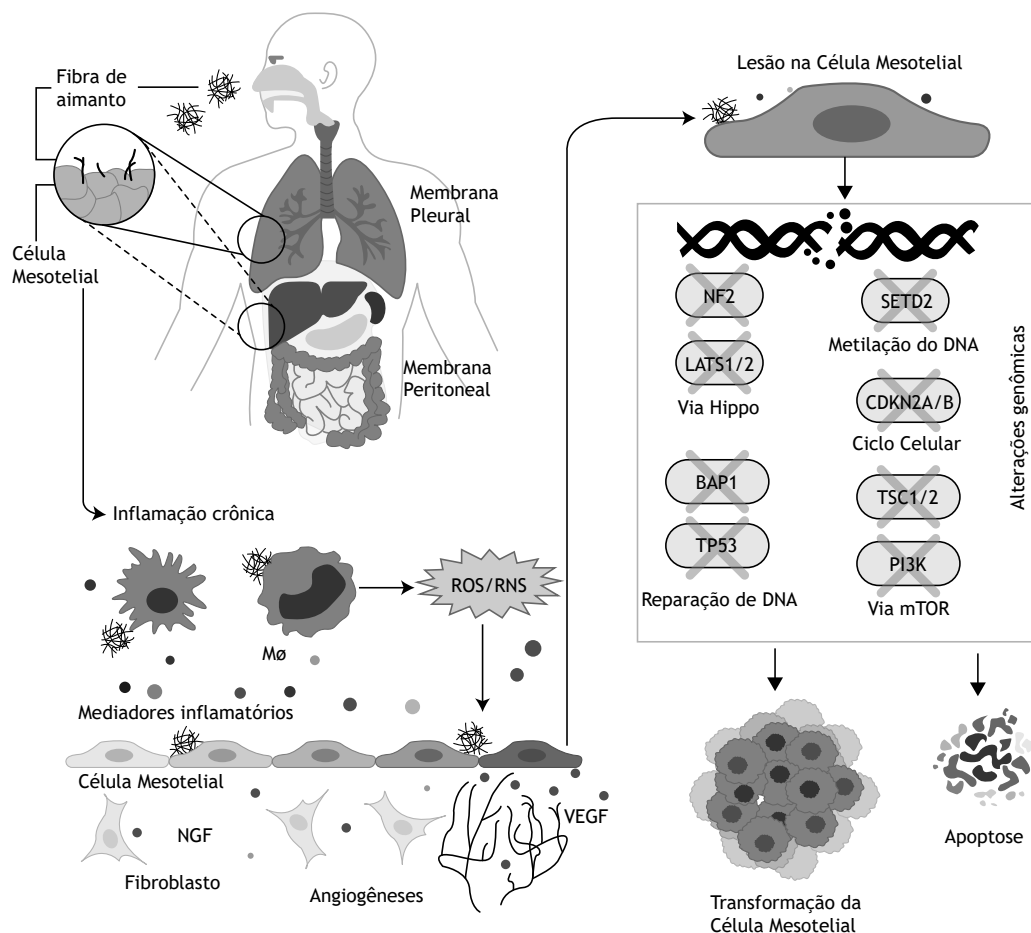


Figura 1. Mecanismos moleculares associados à patogênese do MM. Fibras de amianto inaladas atravessam as vias aéreas terminais e se alojam no espaço pleural. Macrófagos tentam fagocitar essas fibras sem efeito e, com isso, liberam espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), o que pode ocasionar dano genotóxico e recrutar outras células inflamatórias e imunes. Dano recorrente no DNA por ROS e RNS pode acarretar acúmulo de mutações oncogênicas nas células mesoteliais. Os genes mais frequentemente mutados em mesoteliomas e que podem ser associados à transformação maligna de células mesoteliais estão envolvidos no reparo de DNA, via Hipo, controle do ciclo celular, metilação de DNA e via mTOR. Mutações germinativas em genes associados a reparo de DNA (BAP1, BRCA1, CHECK2 etc.) são encontrados em 12% dos pacientes com mesotelioma e estão associados ao surgimento precoce da doença e bom prognóstico. Paralelamente, a liberação de mediadores inflamatórios no microambiente do tumor pode promover sobrevivência celular (inibindo sinais apoptóticos) e estimular a proliferação de célula mesotelial (mesmo na presença de dano ao DNA), ativar fibroblastos para produzir proteínas de matriz extracelular e promover neoangiogênese. Essas modificações favorecem o crescimento do tumor e criam um ambiente imunossupressivo. Mφ-macrófagos; ROS-espécies reativas de oxigênio; RNS-espécies reativas de nitrogênio; NGF-fator de crescimento neurotrófico; VEGF-fator de crescimento endotelial vascular. Criado com BioRender.com.

apoptose.⁽²¹⁻²⁴⁾ Inversamente, as CM produzem muitos mediadores inflamatórios em resposta ao amianto.⁽²⁵⁾

Os mecanismos por meio dos quais a inflamação afeta o desenvolvimento do MM ainda não são completamente compreendidos, contudo, as evidências vêm indicando uma ligação entre o local da resposta inflamatória sistêmica e o prognóstico do paciente.⁽²⁶⁾ A resposta inflamatória intensa e sustentada é caracterizada pela migração de leucócitos e secreção de citocina, promovendo a transformação maligna da célula mesotelial.^(27,28) Células malignas atraem células supressoras derivadas da medula óssea (MDSCs), macrófagos associados ao tumor (TAMs) e linfócitos reguladores (Treg). Essas células potencializam o desenvolvimento tumoral e promovem evasão imune, remodelação da matriz extracelular e angiogênese^(29,30) (Figura 1).

O envolvimento da sinalização do fator de necrose tumoral alfa (TNFA) e do fator-kB nuclear (NF-kB) também foi indicado na resposta das CM ao amianto. A crocidolita causa acúmulo de macrófagos na pleura e no pulmão, que, por sua vez, liberam TNFA, além disso induz as CM a expressarem os receptores TNFA e TNF-R1 e a secretarem TNFA (gerando respostas parácrinas e autócrinas).⁽³¹⁾ A ativação da via NF-kB por TNFA permite que as CM que contêm danos no DNA induzido pelo amianto evoluam para MM. De fato, ao causar a liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), cuja produção é catalisada pelo ferro, as fibras de amianto podem indiretamente induzir genotoxicidade, o que pode gerar um amplo espectro de mutações.⁽³²⁾ Portanto, considera-se que parte do mecanismo patogênico das fibras de amianto seja associada à sua persistência na pleura por longos períodos, desencadeando assim ciclos recorrentes de lesão/recuperação na região de inflamação.⁽³³⁻³⁵⁾ De fato, a presença de células inflamatórias no tumor é um fator prognóstico^(26,36-39) (Figura 1).

QUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DO MPM

O período de latência entre a primeira exposição ao amianto e o diagnóstico de MM é de cerca de 30 anos. A indisponibilidade de um método eficiente para que a doença seja detectada em um estágio inicial dificulta seu diagnóstico.⁽⁴⁰⁾ Por sua vez, o diagnóstico é seguido de uma sobrevida de 12 e 30 meses quando há doença localizada, e entre 8 e 14 meses para a doença avançada.^(41,42) A maior parte dos pacientes é diagnosticada com doença avançada, nesse sentido, a terapia de primeira linha prolonga a sobrevida em cerca de três meses.^(8,43)

A manifestação clínica mais comum em casos de MPM é a dispneia progressiva, normalmente secundária à formação de efusão pleural, associada ou não a dor não pleurítica no peito causada pela invasão da parede torácica. Tosse produtiva, febre, astenia, hipóxia, perda de peso ou suores noturnos também podem estar presentes. A doença é normalmente unilateral (95%) e predominantemente localizada no

hemitórax direito (60%). Os sintomas geralmente se manifestam insidiosamente e por um longo período desde a apresentação inicial até o diagnóstico (3 a 6 meses), finalmente conduzindo ao diagnóstico em um estágio avançado.^(14,43)

O diagnóstico depende da integração entre quadro clínico, imagens e análise anatomopatológica. Especificamente, a efusão pleural aparece em exame físico ou radiografia torácica em até 95% dos casos, mas seu volume diminui conforme a doença progride. A presença de dor no peito ou uma massa palpável sugere invasão da parede torácica e representa a inoperabilidade cirúrgica. A tomografia torácica, assim como a imagem de ressonância magnética torácica, permite visualizar a efusão pleural, a presença de massas pleurais e avaliar os gânglios linfáticos hilares e mediastinais. Entretanto, a ressonância magnética é o método mais sensível e deveria ser considerada em casos potencialmente ressecáveis.⁽⁴³⁾ Por sua vez, o PET-CT (tomografia computadorizada acoplada à tomografia por emissão de pósitrons) é útil para detectar comprometimento dos gânglios linfáticos, comprometimento contralateral torácico e metástases à distância.^(14,44) A Figura 2 ilustra imagens radiológicas representativas de MPM.

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2015 divide o MM de acordo com os subtipos epitelióide (60-80%), bifásico (10-15%) e sarcomatóide (10%). Os MPM com características desmoplásicas (2%) englobados no subtipo sarcomatóide. Em alguns casos, a classificação pode ser bastante difícil devido à presença de mais de um subtipo tumoral.^(45,46)

Os mesoteliomas epitelióides têm características arquitetônicas, citológicas e estromais que geram uma variedade de diagnósticos diferenciais em relação a outras neoplasias. No mesotelioma epitelióide, atipia e necrose nuclear são fatores prognósticos independentes que permitem classificá-los em baixo e alto grau histológicos.^(47,48)

Nos mesoteliomas sarcomatóides, as células são fusiformes e distribuídas em fascículos ou apresentam arquitetura desorganizada, com atipia citológica de leve a severa, além da possibilidade de conter elementos heterólogos. O mesotelioma bifásico deve conter pelo menos 10% de componentes epitelióides e sarcomatóides, enquanto o mesotelioma desmoplásico deve conter pelo menos 50% de estroma fibroso hialinizado. Pacientes com tumores sarcomatóides e bifásicos têm uma sobrevida significativamente pior que aqueles com mesotelioma epitelióide.⁽⁴⁹⁾

A citologia de fluido pleural permite que o diagnóstico de MPM seja estabelecido em 1/3 dos casos. Contudo, o diagnóstico limita-se ao subtipo epitelióide, uma vez que a variante sarcomatóide não descama no espaço pleural. A biópsia por aspiração de agulha fina (FNAB) oferece uma acurácia de aproximadamente 30%.⁽⁵⁰⁾ A biópsia pleural não guiada aumenta a precisão da FNAB, porém, a biópsia pleural por tomografia computadorizada é mais sensível e pode

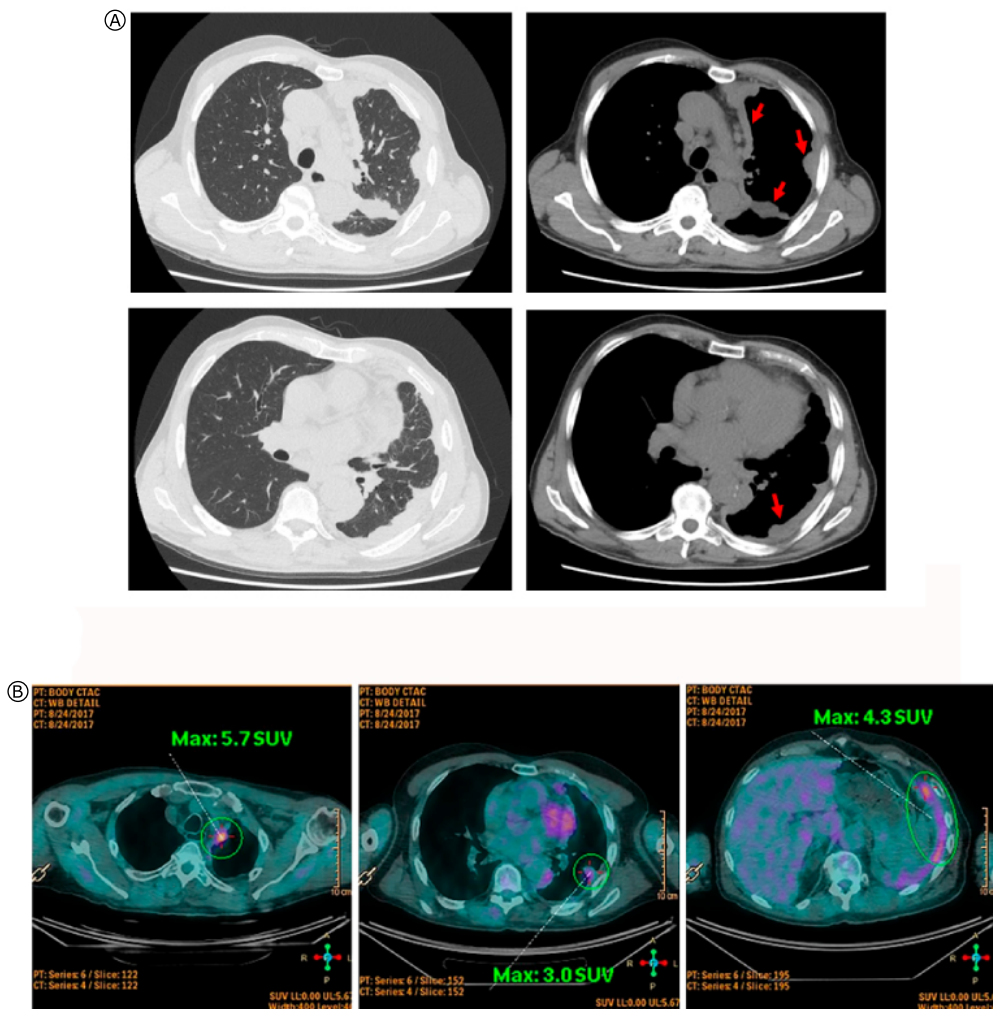


Figura 2. Imagens representativas do tórax de um paciente do sexo masculino diagnosticado com mesotelioma pleural maligno bifásico. (A) Tomografia computadorizada mostrando múltiplas áreas sobre o espessamento pleural na fissura, assim como na pleura mediastinal e parietal, algumas vezes formando nódulos pleurais, observadas no hemitórax esquerdo (setas vermelhas pequenas); (B) Tomografia 18-FDG PET-CT mostrando várias áreas do tecido hipermetabólico (ávido por glicose) na pleura no hemitórax esquerdo.

estabelecer o diagnóstico em ~87% dos casos.⁽⁴³⁾ O uso de videotoroscopia/pleuroscopia atinge uma acurácia de $\geq 95\%$, representando, assim, o método diagnóstico ideal.⁽⁵¹⁾

O diagnóstico histopatológico de lesões mesoteliais envolve grandes desafios, incluindo a diferenciação entre lesões malignas e tumores benignos e hiperplasia mesotelial reativa ou pleurisia fibrosa reativa. Em biópsias pleurais, pode ser difícil diferenciar o mesotélio hiperplásico reativo do mesotelioma, uma vez que ambas as situações envolvem atipia citológica, maior celularidade e mitoses. Características de infiltração, padrão vascular, padrão de crescimento, extensão da necrose e características das papilas são critérios importantes que nem sempre são avaliados nas biópsias. Recentemente, a perda de expressão de BAP1 (proteína 1 associada a BRCA1) detectada por IHC, deleção

homozigótica de CDKN2A (p16) determinada por FISH e expressão de metil-tio-adenosina fosforilase (MTAP) por IHC foram adicionados como marcadores para a distinção entre células neoplásicas e não neoplásicas quando a proliferação mesotelial se limita à superfície serosa. Isso pode contribuir para o diagnóstico diferencial entre hiperplasia mesotelial reativa e mesotelioma maligno in situ, bem como proliferações mesoteliais reativas (pleurisia) que podem se estender ao estroma e simular mesotelioma infiltrante.^(52,53) A expressão nuclear da proteína BAP1 é preservada em células mesoteliais reativas. Em mesoteliomas epitelioides, a perda total de expressão de BAP1 e deleção de CDKN2A está presente em até 70% dos casos.⁽⁵⁰⁾

O diagnóstico histopatológico do mesotelioma também é dificultado pois os padrões morfológicos do MPM podem simular uma variedade de malignidades

epiteliais e não epiteliais, incluindo carcinomas, sarcomas, melanomas, linfomas, entre outros.⁽⁵⁰⁾ A imuno-histoquímica (IHC) é fundamental para diferenciadas entidades.⁽⁵²⁾ Contudo, não há marcador de IHC que seja por si só suficientemente sensível ou específico para identificar o MPM. Portanto, recomenda-se o uso de painéis compostos de pelo menos dois marcadores de carcinoma (ex., pCEA BER -EP4, MOC -31, Claudin 4, HEG1) e dois marcadores mesoteliais (ex., WT1, calretinina, CK5/6, D2-40)^(45,50) (Tabela 1).

O tumor adenomatoide pleural aparece de maneira solitária, com nódulo não infiltrado, podendo contribuir com o diagnóstico diferencial para mesotelioma adenomatoide/microcístico. A mutação somática de TRAF7 e a preservação de BAP1 favorecem o diagnóstico de um tumor adenomatoide.⁽⁵⁵⁾

Para o diagnóstico de carcinomas metastáticos, recomenda-se a adição de anticorpos específicos para regiões primárias, como adenocarcinomas do pulmão (TTF-1, napsin A), carcinomas de células escamosas (p63, p40), carcinomas de célula renal (PAX-8, CAIX), adenocarcinomas colorretais (CDX2) e adenocarcinomas da próstata (PSA, NKX.3), além do painel de IHC anteriormente descrito. O anticorpo GATA-3 expresso em carcinomas da mama e uroteliais também pode ser positivo em mesoteliomas. Melanomas metastáticos expressam S-100, Melan-A, HMB-45 e SOX-10. Tumores vasculares epitelioides (hemangioendotelioma e angiossarcoma) expressam CD34, CD31 e ERG, normalmente ausentes em mesoteliomas. O tumor pleural solitário pode imitar o mesotelioma sarcomatoide, porém, eles expressam STAT6 e CD34 e possuem a fusão genética NAB2-STAT6. No diagnóstico diferencial entre mesotelioma sarcomatoide ou bifásico e sarcoma sinovial (monofásico e bifásico), recomenda-se a testagem molecular para procurar por fusões SYT-SSX1 ou SYT-SSX2, uma vez que ambos apresentam marcação nuclear para TLE1. É desafiador conseguir estabelecer um diagnóstico diferencial por IHC entre mesotelioma sarcomatoide e sarcoma primário na parede torácica ou metástases de sarcoma para a pleura, especialmente quando componentes heterólogos estão presentes no mesotelioma.^(50,56) A Figura 3 ilustra fotomicrografias representativas de MPM.

VIAS MOLECULARES DE MM

Alterações genômicas

A compreensão dos mecanismos moleculares associados ao desenvolvimento do MM (Tabela 2) inicia-se a partir de análises citogenéticas convencionais e hibridização genômica comparativa (CGH), indicando alterações numéricas em todos os cromossomos e mostrando que perdas são mais comuns que ganhos.^(85,86) Esses estudos têm revelado um complexo padrão de aberrações cromossômicas em MPM e sugerem que alterações no número de cópias (CNA) são um importante mecanismo de carcinogênese para a doença.⁽⁸⁷⁾ Múltiplas regiões de perda cromossômica têm sido encontradas em 1p, 3p, 4, 6q, 9p, 11q, 13q, 14q, 15q, 17p, 18q e 22q,^(64,65,86,87) sugerindo o comprometimento de genes supressores tumorais em regiões deletadas. Embora menos comuns, ganhos cromossômicos em 5p, 7p, 8q, 12p, 17q e 18q também têm sido reportados.⁽⁸⁸⁾

Entre as regiões mais comumente deletadas estão aquelas que contêm supressores tumorais CDKN2A (inibidor de quinase dependente da ciclina 2A), localizados em 9p21.3,⁽⁵⁷⁾ NF2 (neurofibromina 2), 22q12,^(59,60) BAP1 (proteína-1 associada a BRCA1), em 3p21.3^(67,89) e TP53, em 17p13. CDKN2A, que codifica p16-INK4 e ARF, é o gene supressor tumoral mais frequentemente inativado em MM, possui uma incidência de deleções de 50%.^(57,58,77) A perda de CDKN2A é associada à histologia não epitelial⁽⁹⁰⁾ e menor sobrevivência.^(64,91,92) NF2 decodifica a proteína Merlin,⁽⁵⁹⁾ um coativador transcricional associado aos complexos de ubiquitina-ligase e à via de Hippo.^(93,94)

Aproximadamente 20-40% dos casos de MM envolvem deleções ou mutações em BAP1,^(67,77,78) sendo que mutações germinativas aumentam o risco de desenvolver mesotelioma.⁽⁸⁹⁾ Em modelos murinos, a inativação de apenas um alelo de BAP1 aumenta a tumorigenicidade do amianto.⁽⁸⁹⁾ Mutações em TP53 estão presentes em aproximadamente 8% dos casos de MM. Embora a incidência de alterações em TP53 seja muito menor que em outros tipos de tumor,⁽⁷⁷⁾ é importante enfatizar que CDKN2A, que codifica ARF, consequentemente reduzindo a expressão de MDM2, é normalmente perdido. Portanto, a deleção de CDKN2A

Tabela 1. Marcadores imuno-histoquímicos para diagnóstico e diferenciação de MM.

Marcadores mesoteliais	Sensibilidade	Especificidade versus Adenocarcinoma de pulmão
Calretinina	> 90%	90-95%
CK5/6	75-100%	80-90%
WT1	70-95%	~100%
D2-40	90-100%	85%
Adenocarcinoma (marcadores epiteliais)	Sensibilidade	Especificidade versus Mesotelioma maligno
MOC31	95-100%	85-98%
BerEP4	95-100%	74-87%
BG8 (Lewis Y)	90-100%	93-97%
B72.3	25-85%	> 95%

Fonte: Henderson et al.⁽⁵⁴⁾

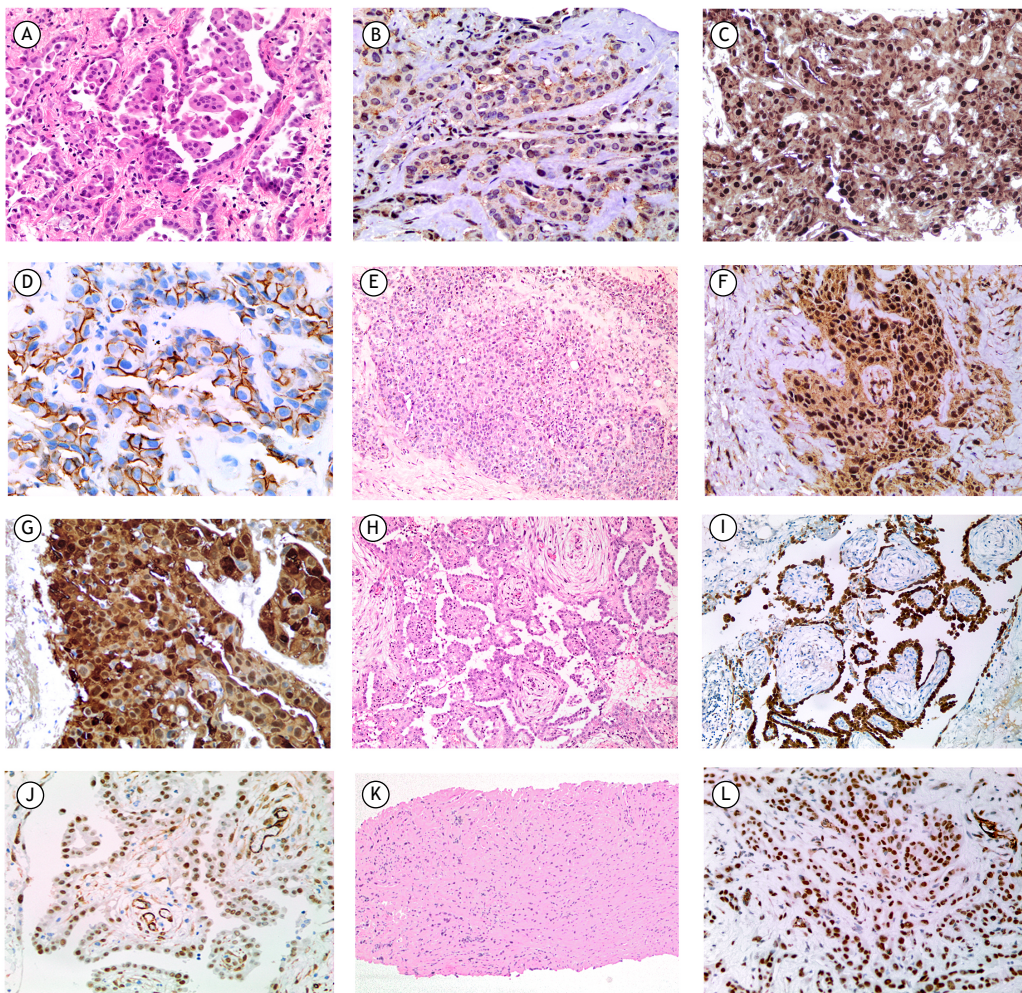


Figura 3. Fotomicrografias de MPM. (A-D) mesotelioma epitelioide. (A) H&E mancha indicando células mesoteliais atípicas distribuídas em padrões papilares e túbulo-glandulares em meio ao tecido conjuntivo solto. 200x; (B) perda de expressão de BAP1 no núcleo de células tumorais, DAB IHC, 200x; (C) expressão de calretinina no citoplasma de células tumorais, DAB IHC, 200x; (D) expressão de D2-40 em membranas de células tumorais; (E-G) MPM Epitelioide pleomórfico/sólido; (E) H&E, 100x; (F) expressão de BAP1 no núcleo de células tumorais, DAB IHC, 200x; (G) expressão de calretinina no citoplasma de células tumorais; (H-J) MPM Papilar; (H) mancha H&E mostrando uma monocamada de células mesoteliais com baixo teor de atipia nuclear cobrindo o centro fibrovascular, 100x; (I) expressão de calretinina no núcleo e citoplasma de células tumorais, DAB IHC, 100x; (J) expressão de WT1 no núcleo de células tumorais, DAB IHC, 200x; (K-L) MPM Desmoplásico; (K) H&E mostrando células mesoteliais isoladas redondas e espigadas entre um denso estroma desmoplásico, 40x; (L) expressão de WT1 no núcleo de células tumorais., DAB IHC, 200x. DAB- 3,3'-diaminobenzidina. H&E- hematoxilina e eosina. IHC-Imuno-histoquímica.

resulta em um aumento na expressão de MDM2, desencadeando a ubiquitinação e degradação de p53.^(95,96) Deste modo, o fenótipo de menor expressão p53 devido a CDKN2A é semelhante àquele da mutação em TP53. De fato, modelos animais heterozigotos para TP53 desenvolvem MM mais rapidamente quando expostos ao amianto.⁽⁹⁷⁾

Não se identificou nenhum oncogene associado ao desenvolvimento de MM, sugerindo que o MM é uma malignidade resultante da inibição de genes supressores tumorais e não transformação por ativação de oncogenes.⁽⁹⁸⁾

O avanço nas tecnologias de sequenciamento permitiu que vários grupos oferecessem uma análise mais ampla das alterações moleculares em MM, não apenas confirmando os achados anteriores acerca de CNA, mas demonstrando também que genes frequentemente alterados por CNAs também têm mutações pontuais semelhantes.^(69,99,100)

Bueno et al.⁽⁷⁷⁾ publicaram uma análise de 95 MM confirmando os achados anteriores quanto a CNA em gene supressores de tumor (e.g., BAP1, NF2, CDKN2B, and TP53). Além disso, mutações recentemente identificadas foram descritas em genes que incluem

Tabela 2. Alterações genômicas associadas ao MM.

Ref	Número de casos/ amostras	Técnicas empregadas	Principais achados
Cheng et al. ⁽⁵⁷⁾	40 linhagens celulares e 23 tumores primários	Southern Blot e Seq. alvo de p16	deleções homozigóticas em p16-INK em 85% em todas as linhagens celulares e 23% dos tumores
Xio et al. ⁽⁵⁸⁾	50 tumores primários	FISH for p15 e p16.	Codeleção de p15 e p16 em 72% dos casos.
Sekido et al. ⁽⁵⁹⁾	14 linhagens celulares e 10 tumores primários	SSCP e Southern Blot para NF2	Mutações em NF2 em 41% de casos.
Bianchi et al. ⁽⁶⁰⁾	15 linhagens celulares e 7 tumores primários	SSCP; Seq. alvo para NF2	Mutações em NF2 em 53% de casos.
Björkqvist et al. ⁽⁶¹⁾	34 tumores primários	CGH array; Southern Blot.	Perda em 4q, 6q e 14q e ganho em 15q e 7p
Prins et al. ⁽⁶²⁾	12 linhagens celulares	PCR; FISH	Deleção do cromossomo 9, incluindo <i>CDKN2A</i> , mas não <i>CDKN2B</i> .
Taniguchi et al. ⁽⁶³⁾	17 tumores primários e 9 linhagens celulares	CGH array; Southern Blot; Seq. alvo para NF2	Ganhos em 1q, 5p, 7p, 8q24 e 20p; Perda em 1p36.33, 1p36.1, 1p21.3, 3p21.3, 4q22, 6q25, 9p21.3, 10p, 13q33.2, 14q32.13, 18q e 22q.
Ivanov et al. ⁽⁶⁴⁾	22 tumores primários	CNA array	Deleções em 22q12.2, 19q13.32 e 17p13.1 em 55-74% em ganho em 5p, 18q, 8q e 17q em 23-55% dos casos.
Cheung et al. ⁽⁶⁵⁾	22 linhagens celulares	CNA array	Deleções de <i>CDKN2A/ARF</i> e <i>CDKN2B</i> , 1p36, 1p22, 3p21-22, 4q13-34, 11q23, 13q12-13, 14q32, 15q15, 18q12 e 22q12 em 55-90%.
Takeda et al. ⁽⁶⁶⁾	40 tumores primários	9p21 FISH	Deleção em 9p21 em 35 de 40 casos (88%).
Bott et al. ⁽⁶⁷⁾	53 tumores primários	CGH array, FISH; Seq. alvo	Deleções em 9p21, 22q e 3p21. Mutações em <i>BAP1</i> , <i>NF2</i> , <i>LATS1</i> .
Yoshikawa et al. ⁽⁶⁸⁾	23 tumores primários	Seq. alvo para <i>BAP1</i>	Alterações no gene <i>BAP1</i> bialélico em 14 dos 23 MMs (61%).
Guo et al. ⁽⁶⁹⁾	22 tumores primários	Whole-exome Seq	Grandes mudanças em números de cópia: <i>BAP1</i> , <i>NF2</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CUL1</i> .
Lo Iacono et al. ⁽⁷⁰⁾	123 tumores primários	Seq. alvo para 52 genes	Alterações em p53/ reparo de DNA (<i>TP53</i> , <i>SMACB1</i> e <i>BAP1</i>) e nas vias <i>PI3K-AKT</i> (<i>PDGFRA</i> , <i>KIT</i> , <i>KDR</i> , <i>HRAS</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>STK11</i> e <i>NF2</i>).
Nasu et al. ⁽⁷¹⁾	22 tumores primários	Seq. alvo para <i>BAP1</i> Sanger Seq.; MLPA	Alteração em <i>BAP1</i> em 63.6% dos casos.
Borczuk et al. ⁽⁷²⁾	48 tumores peritoneal e 41 pleurais	CNA array	Perda em <i>BAP1</i> , <i>CDKN2A</i> e <i>NF2</i> em ambos tipos tumorais. Ganho em número de cópias mais comum no peritônio, perda mais comum na pleura.
Kato et al. ⁽⁷³⁾	42 tumores primários	Seq. alvo para 236 genes	Alterações em <i>BAP1</i> (47,6%), <i>NF2</i> (38,1%) e <i>CDKN2A/B</i> (35,7%).
Kang et al. ⁽⁷⁴⁾	78 tumores primários	Alvoed Seq of SETDB1	Mutações em 7 pacientes
Ugurluer et al. ⁽⁷⁵⁾	11 tumores primários	Seq. alvo para 236 genes	Mutações em 86% dos casos pleurais e 50% dos peritoneais. Os genes mais mutados foram <i>BAP1</i> (36%), <i>CDKN2A/B</i> (27%) e <i>NF2</i> (27%).
Chirac et al. ⁽⁷⁶⁾	33 tumores peritoneais primários	CGH array	Padrão genômico semelhante à mesotelioma pleural: perda em 3p21, 9p21 e 22q12. Inclusão de CNA inédito 15q26.2 e 8p11.22.
Bueno et al. ⁽⁷⁷⁾	216 tumores primários	Whole Exome Seq, Seq. alvo	<i>BAP1</i> , <i>NF2</i> , <i>TP53</i> , <i>SETD2</i> , <i>DDX3X</i> , <i>ULK2</i> , <i>RYR2</i> , <i>CFAP45</i> , <i>SETDB1</i> e <i>DDX51</i> genes significativamente mutados. Fusão genética e alterações de splice em <i>NF2</i> , <i>BAP1</i> e <i>SETD2</i> . Alterações em Hipo, mTOR, metilação de histona, RNA helicase, via de sinalização de p53.
Yoshikawa et al. ⁽⁷⁸⁾	33 tumores primários	CGH array para 3p21; Seq. alvo para 4 genes	Inativação bialelica do gene <i>SETD2</i> (9 dos 33, 27%), <i>BAP1</i> (16 dos 33, 48%), <i>PBRM1</i> (5 dos 33, 15%) e <i>SMARCC1</i> (2 dos 33, 6%).

Tabela 2. Continuação...

Ref	Número de casos/ amostras	Técnicas empregadas	Principais achados
Desmeules et al. ⁽⁷⁹⁾	25 tumores primários	FISH	Identificação da fusão genica <i>EWSR1/FUS-ATF1</i> em 4 casos.
Hung et al. ⁽⁸⁰⁾	88 tumores peritoneais primários	FISH; Seq. alvo para ALK	Rearranjos de ALK em 3 casos com <i>ATG16L1</i> , <i>STRN</i> e <i>TPM1</i> .
Kim et al. ⁽⁹⁾	13 tumores peritoneais primários	Seq. alvo para 510 genes;	Inativação bialélica de <i>BAP1</i> (9/13 casos), mutação em <i>NF2</i> (3/13), <i>SETD2</i> (2/13) e <i>DDX3X</i> (2/13).
Hmeljak et al. ⁽⁸¹⁾	74 tumores primários	Whole Exome Seq.; CNA array	Inativação por mutação e CNA em: <i>BAP1</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>NF2</i> , <i>TP53</i> , <i>LATS2</i> e <i>SETD2</i> . Subtipo molecular inédito (3% dos casos) com mutações em <i>TP53</i> e <i>SETDB1</i> .
Hassan et al. ⁽⁸²⁾	DNA genômico de 239 pacientes com MM	Seq. alvo para 73 genes	12% dos casos tiveram mutações germinativas: 16 em <i>BAP1</i> e 12 distribuídas entre <i>CHEK2</i> , <i>PALB2</i> , <i>BRCA2</i> , <i>MLH1</i> , <i>POT1</i> , <i>TP53</i> e <i>MRE11A</i> .
Nastase et al. ⁽⁸³⁾	121 tumores primários	CNA array, Whole Exome Seq.	<i>CDKN2A</i> deleção em 60% dos tumores; <i>BAP1</i> mutado ou deletado em 54%; amplificação de <i>RASSF7</i> em 33%; <i>RB1</i> deletado ou mutado em 26%; <i>NF2</i> mutado em 20%; <i>TP53</i> mutado em 8%; <i>SETD2</i> em 6%; <i>DDX3X</i> em 5% e <i>LATS2</i> em 5%.
Quetel et al. ⁽⁸⁴⁾	266 tumores primários	Seq. alvo para 21 genes	Mutações no promotor de <i>TERT</i> , <i>NF2</i> e <i>TP53</i> associadas à pior sobrevivência.

modificadores de histona, tais como *SETD2*, *SETDB1* e *SETD5*, membros de helicases de RNA *DDX3X* e *DDX51*, alvos de mTOR como *ULK2*, além de um componente de canal de cálcio *RYR2*.

Em outro estudo pioneiro envolvendo amostras de 74 casos de MM, o TCGA demonstrou a deleção de *CDKN2A* e perda de *NF2* por deleção ou mutação. Deleções de *CDKN2A* frequentemente envolvem *MTAP*, que codifica para metiltioadenosina fosforilase.⁽⁸¹⁾ A perda de *CDKN2A* foi fortemente associada a uma menor sobrevida e histologia não epitelióide.^(64,90-92)

Dois estudos, envolvendo 42 pacientes⁽⁷³⁾, e um de coorte mais amplo, com 266 casos,⁽⁸⁴⁾ empregaram sequenciamento-alvo de genes frequentemente mutados em MPM (incluindo *BAP1*, *NF2*, *TP53*, *SETD2*, *LATS2* e o promotor de *TERT*). Foi proposta uma classificação molecular entre grupo epitelióide e sarcomatóide, com alterações em *BAP1* encontradas preferencialmente no grupo epitelióide, enquanto as alterações em *TP53* e *LATS2* ocorreram principalmente no subtipo sarcomatóide.⁽⁸⁴⁾

Além das alterações consistentes em genes supressores tumorais, alterações genéticas mais raras também foram descritas. Por exemplo, mutações ativadoras nas vias de *MAPK* ou *PI3K/AKT* foram reportadas em duas coortes,^(70,101) mas não foram identificadas na coorte do TCGA.⁽⁸¹⁾ Uma amplificação inédita de *RASSF7* foi observada em um conjunto de 121 pacientes, sugerindo, juntamente a alterações em outros genes da via Hippo (*NF2*, *LATS1*, and *LATS2*), sua significativa contribuição nos processos tumorigênicos associados ao MM.⁽⁸³⁾

BAP1

Embora o risco de desenvolver MM seja muito maior entre trabalhadores da indústria do amianto,⁽¹⁰²⁾ nem todos os trabalhadores expostos desenvolvem a doença. Esse cenário levou a uma busca por fatores genéticos que possam predispor um indivíduo ao MM, especialmente em famílias com vários indivíduos afetados,⁽¹⁰³⁾ levando assim à identificação do papel do gene *BAP1*.

A *BAP1* é uma enzima da família hidrolase c-terminal com atividades pleiotrópicas encontradas em complexos de reparo de DNA associados à *BRCA1* e às funções de de-ubiquitinase.⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾ A expressão de *BAP1* é associada à redução do crescimento tumoral em vários modelos experimentais e interação com proteínas do ciclo celular.⁽¹⁰⁷⁾ Além disso, a *BAP1* forma vários complexos nucleares capazes de regular a transcrição gênica. Portanto, espera-se que a *BAP1* afete uma variedade de funções celulares, tais como remodelamento da cromatina, progressão do ciclo celular, diferenciação celular e reparo de DNA. Sabe-se, ainda, que a proteína *BAP1* desempenha um papel importante como inibidor da apoptose causado por estresse metabólico.⁽¹⁰⁸⁾

Deleções ou mutações em *BAP1* têm sido descritas em aproximadamente 60% dos MM,^(67,68,70,71,77,78,81) nos quais quase 85% dos tumores peritoneais possuem alterações no *BAP1*, em comparação a apenas 20-30% dos tumores pleurais.⁽¹⁰⁹⁾ *BAP1* é também consistentemente inativado no carcinoma renal de células claras, melanoma uveal e colangiocarcinoma.⁽¹¹⁰⁾ A maioria das mutações em *BAP1* são do tipo

“frameshift” ou “missense”, resultando em perda de expressão proteica.^(67,77,78) Deste modo, a perda de expressão proteica em BAP1 pode ser identificada por imuno-histoquímica no tecido tumoral, observada em aproximadamente 60% dos casos.⁽⁷¹⁾⁽¹¹¹⁾ Apesar da alta prevalência, a perda na expressão de BAP1 não parece influenciar a sobrevida global,⁽⁷¹⁾ mas afeta a resposta à quimioterapia.⁽¹⁰⁷⁾

Mutações pontuais também estão presentes em BAP1 e podem acarretar a substituição de aminoácido, cujo efeito na atividade proteica nem sempre é óbvio. Por exemplo, as mutações I47F, F81V, A95D e G178V causam perda de estabilidade proteica e agregação amiloide.⁽¹¹²⁾ Por outro lado, mutações como A95D, Y724X e 10 F679LfsX37 levam a uma mudança na localização subcelular de nuclear à citoplasmática.⁽¹¹³⁾

Mutações germinativas em BAP1 estão associadas a uma síndrome altamente penetrante que predispõe ao MM. A chamada síndrome de predisposição tumoral do BAP1 (BAP1-TPDS) foi identificada por três grupos de pesquisa independentes que investigaram o mesotelioma, melanoma cutâneo e melanoma uveal. Mais tarde, outros tipos de tumores, como colangiocarcinoma, carcinoma renal de células claras, carcinoma basocelular, câncer de pulmão, carcinoma de mama/ovário, meningioma, tumores neuroendócrinos e alguns tipos de sarcomas foram adicionados ao espectro da síndrome.^(89,114) Entretanto, os mecanismos moleculares envolvidos nesses tipos específicos de tumor e na progressão da doença ainda não são compreendidos. Assim como outros genes supressores tumorais, as mutações germinativas em BAP1 são transmitidas de uma forma autossômica dominante. Embora a penetrância seja incompleta e o tumor possa variar em diferentes membros da mesma família, mais de 80% dos portadores do gene são afetados por pelo menos um tipo de câncer.⁽¹¹⁵⁾

O MPM é o segundo tumor mais comumente identificado em BAP1-TPDS, abrangendo 22% dos tumores. Comparando ao MPM esporádico, a média de idade para o surgimento do MPM hereditário ocorre significativamente mais cedo (74 e 46 anos, respectivamente)⁽¹¹¹⁾ e as taxas de sobrevida são 7 vezes maiores.⁽¹¹⁶⁾

Apesar da forte relevância das mutações germinativas em BAP1 em relação ao maior risco de desenvolvimento de mesotelioma hereditário e outros tumores da síndrome, uma proporção significativa de famílias com múltiplos casos de mesotelioma não apresenta mutações nesse gene, sugerindo que outros genes possam oferecer predisposição a esses tumores.^(117,118) Nesse sentido, um estudo recente examinou 94 genes associados à predisposição a câncer hereditário em 93 pacientes com mesotelioma e detectou prováveis mutações patogênicas em 10% dos casos, com aumento nas mutações em genes de recombinação homóloga e via de reparo de DNA. Curiosamente, pacientes com mutações nesses genes reportaram ter sido expostos ao amianto com menos frequência.⁽¹¹⁸⁾

Perfil de expressão gênica

O conhecimento de que alterações gênicas que acarretam distúrbios fenotípicos produzem perfis de expressão gênica alterados, pode aumentar nosso entendimento a cerca das vias moleculares mais relevantes para o MM. Os primeiros estudos que usaram perfis de expressão gênica em MM sugeriram a existência de dois subtipos moleculares importantes associados à classificação histológica: epitelióide e sarcomatóide.⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾ Interessantemente, genes associados à transição epitélio-mesênquima (EMT) mostraram-se aumentados no grupo sarcomatóide, indicando um fenótipo mais mesenquimal.⁽¹²¹⁾ Um estudo sequencial sugeriu que 4 subtipos podem ser identificados e são associados ao espectro histológico de epitelióide a sarcomatóide, confirmando, também a expressão diferencial de genes EMT.^(77,81) Esse dado foi corroborado por meio de uma reanálise que demonstrou que grupos moleculares representam um gradiente contínuo ou histomolecular no qual os tumores podem ser dissecados em uma combinação das assinaturas dos tipos epitelióide (escore E) e sarcomatóide (escore S), cujas proporções são associadas ao prognóstico.⁽¹²²⁾

TRATAMENTO DO MPM

Fatores prognósticos

Os indicadores prognósticos estabelecidos, como subtipo histológico, idade e sexo, podem fornecer algumas informações para estimar a sobrevida do paciente, mas há poucos indicadores prognósticos específicos e definitivos que sejam rotineiramente usados para prever prováveis desfechos individuais. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) – Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer – sugere que baixo performance clínico, leucocitose, sarcomatóide e sexo masculino são fatores associados a um prognóstico ruim.⁽¹²³⁾ Por sua vez, o escore do CALGB inclui idade ≥ 75 anos, histologia não epitelióide, LDH >500 UI/L, comprometimento pleural, plaquetas >400.000 /mm³, dor no peito e baixo performance clínico como fatores prognósticos desfavoráveis.⁽¹²⁴⁾ Outros índices prognósticos são perda de peso, hemoglobina, albumina sérica⁽¹²⁵⁾ e contagens de leucócitos.⁽¹²⁶⁾

Além do seu envolvimento na patogênese, a inflamação sistêmica é também associada à sobrevida global e resposta ao tratamento. Fatores prognósticos baseados em resposta inflamatória, que incluem as combinações de proteína C-reativa e albumina, contagem de neutrófilos e linfócitos (relação neutrófilos/linfócitos, NLR) e contagem de plaqueta e linfócito, são associados à sobrevida em pacientes com diversos tipos de câncer, incluindo o MPM, com níveis mais elevados indicando pior prognóstico.⁽³⁹⁾

Cirurgia

No escopo das doenças ressecáveis, o tratamento do MPM é baseado em terapia trimodal: cirurgia,

quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia, especialmente em pacientes sem comprometimento dos gânglios linfáticos.⁽¹²⁷⁾

Geralmente, o prognóstico é desanimador, uma vez que a maioria dos pacientes apresenta doença irresssecável no momento do diagnóstico ou são considerados inoperáveis devido à idade, performance clínica ou comorbidades. É importante que pacientes que são candidatos à cirurgia sejam submetidos a EBUS (ultrassom endobronquial) ou mediastinoscopia, uma vez que disseminação para gânglios linfáticos mediastinais é um fator de mau prognóstico em MPM.⁽¹⁴⁾

Para tumores ressecáveis, os três procedimentos cirúrgicos mais comumente utilizados no tratamento do mesotelioma são toracoscopia com pleurodese, pleurectomia/decorticação e pneumonectomia extrapleural.⁽⁴³⁾

A pleurectomia/decorticação é um procedimento cirúrgico cujo objetivo é reduzir a carga tumoral. É conduzido por meio de toracotomia aberta e consiste na remoção da pleura parietal, incluindo a porção adjacente ao mediastino, pericárdio e diafragma (frequentemente necessitando que a porção do diafragma seja removida) e retirada da pleura visceral para a decorticação do pulmão. O tratamento oferece alívio dos sintomas locais e previne a recidiva de efusão pleural, mas normalmente implica numa alta taxa de recidiva locorregional (80% a 90%) ou à distância (10% a 36%), além de não ser curativo.⁽⁴³⁾

O papel da pleurectomia/decorticação é discutível contudo. O ensaio MesoVATS comparou pleurodese por talco com pleurectomia parcial toracoscópica vídeo-assistida (VAT-PP). A VAT-PP não resultou em melhor SG (HR =1,04; 95%CI 0,76-1,42; p=0,81) e apresentou taxa mais alta de complicações cirúrgicas (31% x 14%, p=0,019). Além disso, uma melhor qualidade de vida em 6 meses foi indicada para o grupo VAT-PP.⁽¹²⁸⁾

A pneumonectomia extrapleural (EPP) é considerada uma técnica mais agressiva por envolver remoção em bloco de todo tecido no hemitórax, incluindo a pleura visceral e parietal, além de afetar o pulmão, os gânglios linfáticos mediastinais, o diafragma e o pericárdio. A técnica normalmente não é considerada para pacientes com comorbidades limitantes, baixo performance clínico, comprometimento dos gânglios linfáticos mediastinais ou histologia sarcomatoide devido à maior morbidade e mortalidade e pior prognóstico entre esses pacientes.⁽¹²⁹⁾

A pleurodese é um procedimento que remove o acúmulo de fluido no espaço pleural através de drenagem por meio de toracoscopia sob anestesia geral ou sedação ou, ainda, pela inserção de um tubo torácico por meio de toracostomia. Após a remoção do fluido, produtos químicos esclerosantes são introduzidos na cavidade pleural a fim de evitar que o fluido se acumule novamente.⁽¹³⁰⁾

Uma comparação entre pneumonectomia extrapleural e pleurectomia/decorticação em 663 pacientes apontou para diferenças significativas quanto à sobrevida, com

um risco 1,4 mais alto de morte para a pneumonectomia extrapleural (p=0,001) após ajuste para estágio da doença, histologia, gênero e terapia multimodal.⁽¹³¹⁾ Em outro ensaio, pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante à base de platina foram randomizados ou não para pneumonectomia extrapleural. Não foi identificada nenhuma diferença quanto à sobrevida ou qualidade de vida entre os grupos.⁽¹³²⁾

Radioterapia

As principais indicações atuais para radioterapia em casos de MPM são as seguintes: radioterapia hemitorácica antes e após a pneumonectomia extrapleural, radioterapia hemitorácica após decorticação/pleurectomia e radioterapia paliativa para o alívio de sintomas locais.⁽¹³³⁾

A radioterapia radical hemitorácica (RHR) pode ser conduzida após a pneumonectomia extrapleural para melhorar o controle local, embora esteja associada com uma taxa de falha no campo de irradiação de 15% e 35%.⁽¹³⁴⁾ Embora esse tema ainda necessite ser mais debatido, várias diretrizes de tratamento recomendam o uso de RHR, como, por exemplo, o NCCN (National Comprehensive Cancer Center).

O ensaio de fase II prospectivo, SAKK 17/04,⁽¹³⁵⁾ explorou o papel do adjuvante RHR após quimioterapia neoadjuvante à base de platina seguida de pneumonectomia extrapleural. Os pacientes foram randomizados para receberem radioterapia vs observação. Não houve diferença significativa entre os grupos. Mais recentemente, um estudo de fase III comparou RHR com radioterapia paliativa após cirurgia não radical poupadora de pulmão e quimioterapia, alcançando melhor SG no braço de RHR (SG de dois anos 58% x 28%; HR 0,58, 95CI 0,31-0,95, p=0,031) às custas de maior toxicidade de grau 3/4.⁽¹³⁶⁾

A razão para o uso da radioterapia hemitorácica neoadjuvante à pneumonectomia extrapleural parte da observação da disseminação frequente do tumor até o pulmão contralateral e peritônio, o que pode estar relacionado à cirurgia. A estratégia SMART (Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy – Cirurgia de Mesotelioma Após Radioterapia)⁽¹³⁷⁾ foi desenvolvida para alcançar taxas de disseminação associadas à intervenção cirúrgica mais baixas. Os autores observaram uma média de sobrevida global de 51 meses e uma média de sobrevida livre de doença de 47 meses para mesotelioma epiteloide pleural, sugerindo que a estratégia oferece algum benefício à população em questão.

Após a publicação dos dados controversos do estudo MARS-1, o uso de pneumectomia extrapleural tem diminuído nos últimos anos, sendo substituído por técnicas que buscam poupar o pulmão, tais como a pleurectomia/decorticação. O estudo IMPRINT, um ensaio de fase II prospectivo, demonstrou a segurança de se aplicar radioterapia com modulação de intensidade no hemitórax simultaneamente à quimioterapia em pacientes que foram submetidos à pleurectomia/decorticação.⁽¹³⁸⁾

No contexto paliativo, a radioterapia pode ser usada para controlar uma variedade de sintomas para os quais o tratamento medicamentoso pode ser inadequado, tais como dor associada à invasão da parede torácica, hemoptise, tosse ou dispneia, assim como para evitar compressão da medula espinhal.⁽¹³⁹⁾

Tratamento sistêmico

A quimioterapia sistêmica é o tratamento de escolha no escopo de doenças irrecorríveis, para pacientes considerados refratários ou aqueles que não desejam se submeter a cirurgias⁽⁹⁾ (Figura 4). Na quimioterapia de primeira linha, regimes que contêm platina têm taxas de resposta mais altas que regimes sem platina.⁽¹⁴⁰⁾ Regimes à base de pemetrexede têm sido a opção de quimioterapia sistêmica de primeira linha na maioria das instituições, embora ainda não exista consenso a cerca de qual(is) agente(s) deveria(m) ser empregado(s) para suplementar o pemetrexede.⁽⁹⁾ A substituição de cisplatina por carboplatina resultou em uma taxa de resposta objetiva (TRO) de 25-29%, mas com um melhor perfil de toxicidade e SG semelhante.⁽¹⁴¹⁾

A adição do bevacizumabe à cisplatina e ao pemetrexede no cenário da primeira linha melhorou a SG (18,8 meses vs. 16,1 meses) e a sobrevida livre de progressão (SLP) (9,2 meses vs. 7,3 meses) em relação ao uso de cisplatina e pemetrexede num recente estudo de fase III (MAPS).⁽¹⁴²⁾ Entretanto, o uso de medicações antiangiogênicas em combinação com quimioterapia não é muito disseminado, uma vez que outros ensaios em que inibidores de angioquinase,

tais como cediranibe e nintedanibe, foram testados resultaram negativos.^(5,143,144) No entanto, ramucirumabe, um anticorpo anti-VEGFR-2, foi combinado a gencitabina em um ensaio randomizado de fase II (ensaio RAMES) e comparado ao uso de gencitabina como agente único em segunda linha para MPM sem tratamento prévio com medicações antiangiogênicas. A combinação dobrou a mediana de SG (7,5 x 13,8 meses) e de SLP (3,3 x 6,2 meses), embora nenhuma diferença tenha sido indicada para a TRO.⁽¹⁴⁵⁾

O uso de inibidores de checkpoints imune tem revolucionado o tratamento de vários tipos de tumor nos anos mais recentes.⁽²⁶⁾ A imunoterapia é uma modalidade de tratamento que explora o sistema imunológico do próprio paciente para promover a eliminação de células tumorais. Exemplos de imunoterapias atualmente em estudo incluem inibidores de checkpoints imune ou agonistas das vias de ativação da célula T, uso de citocinas como IL-12 e IL-15, vacinas terapêuticas, depleção de células imunossupressoras e modulação de outros componentes da resposta imune.⁽¹⁴⁶⁾

O CTLA4 é um receptor co-inibitório (checkpoint imuneZ) de célula T que desempenha um papel essencial na prevenção da hiperativação da célula T.⁽¹⁴⁷⁾ A sinalização de CTLA4 diminui a ativação da célula T e da habilidade de células T de memória sustentarem a resposta imune.⁽¹⁴⁸⁾ Maior inibição de crescimento do tumor foi observada após a administração de anticorpo monoclonal anti-CTLA4 entre ciclos de cisplatina em modelos murinos de mesotelioma.⁽¹⁴⁹⁾ Além disso, o bloqueio de CTLA4 alternadamente ao tratamento com

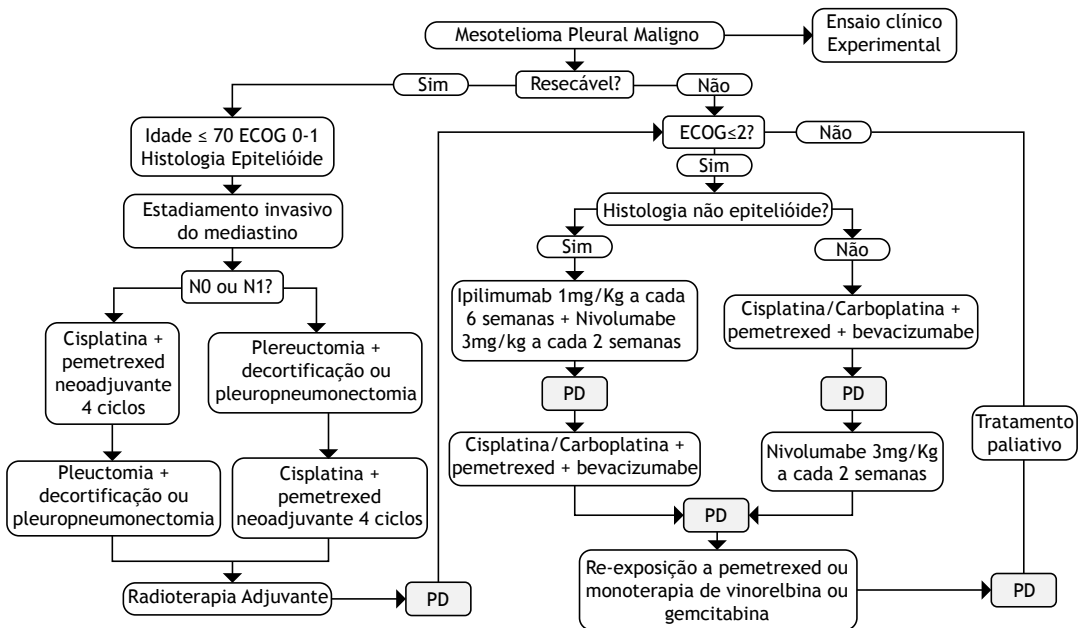


Figura 4. Diagrama resumindo o tratamento atual para MPM. É importante salientar que, caso disponível, a participação de todos os pacientes deve ser considerada em ensaios clínicos investigativos. As linhas tracejadas representam opções de tratamento que podem ser consideradas após ponderação individualizada de cada caso. PD: progressão de doença.

cisplatina inibiu a proliferação da célula tumoral, ao mesmo tempo em que aumentou o número de linfócitos T infiltrados no tumor. Apesar desses resultados, o estudo DETERMINE, um ensaio de fase IIB, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, não conseguiu demonstrar nenhuma melhora na SG com o uso de tremelimumabe (anticorpo anti-CTLA4) em relação ao placebo em segunda ou terceira linhas⁽¹⁵⁰⁾ (Tabela 3).

O PD1 também é um checkpoint imune e tem dois ligantes: PD-L1 e PD-L2. A superexpressão do receptor PD1 desempenha um papel-chave na exaustão da célula T e representa um importante fator durante a resposta imune normal a fim de prevenir o surgimento da autoimunidade.⁽¹⁵⁸⁾ O PD-L1 é altamente expresso no MPM,⁽¹⁵⁹⁾ sendo que sua expressão foi reportada em 40% de 106 espécimes de mesotelioma avaliados em um estudo (21% no subtipo epitelioide, 94% no subtipo sarcomatoide e 57% no subtipo bifásico).⁽¹⁶⁰⁾ Alguns estudos reportaram taxas de sobrevida menores em casos de MM com expressão tumoral de PD-L1,^(161,162) enquanto outros não encontraram diferença significativa quanto à sobrevida entre casos de MM com e sem expressão de PD-L1.⁽¹⁶³⁾

Vários ensaios de fase II analisaram a atividade dos anticorpos anti-PD1 como terapia de segunda linha para MPM e reportaram uma TRO de 9,4%-29% e uma SLP mediana de 2,6-6,2 meses. Recentemente, entretanto, um ensaio de fase III (PROMISE-meso)

incluiu 144 pacientes com MM avançado que haviam progredido após quimioterapia sistêmica prévia e randomizou-os para receberem pembrolizumabe ou quimioterapia (gencitabina ou vinorelbina). Não houve diferença significativa em SLP (parâmetro primário) ou SG, mas a taxa de resposta foi mais alta entre pacientes tratados com pembrolizumabe (22% x 6%). Não houve associação com a expressão de PD-L1.⁽¹⁶⁴⁾ Em contrapartida, o ensaio CONFIRM comparou o nivolumabe com um placebo na mesma situação e foi observada melhora na SG (9,2 vs 6,6 meses; HR 0,72; 95%CI 0,55-0,94; p=0,02) e SLP (3,0 vs 1,8 meses; HR 0,62; 95%CI 0,49-0,78; p 0,001)⁽¹⁶⁵⁾. Esses resultados sugerem que imunoterapia é ativa contra o MM, embora não seja superior à quimioterapia quando usados em segunda linha ou linhas posteriores.

Um estudo francês multicêntrico, randomizado de fase II (MAPS-2) comparou o uso de nivolumabe (anti-PD1) ao uso de nivolumabe em combinação com ipilimumabe (anti-CTLA4) em pacientes que não tiveram sucesso nas terapias de primeira e segunda linhas. A taxa de controle de doença em 12 semanas atingiu 44% para o grupo com nivolumabe e 50% para o grupo com a combinação. A alta expressão de PD-L1 foi associada a maior taxa de resposta.⁽⁵⁾ Outros estudos de fase II encontraram resultados semelhantes (Tabela 3).

Tabela 3. Ensaios para avaliar imunoterapia de segunda linha para MPM.

Ensaio	Fase	Braços	N	TRG (%)	SLP média (meses)	SG média (meses)	Expressão de PD-L1
DETERMINE	II	Tremelimumabe	569	5	2.8	7.7	NA
CHAVENOTE-028 ⁽¹⁵¹⁾	IB	Pembrolizumabe	25	20	5.4	18	Todos os tumores foram PD-L1+
Kindler et al. ⁽¹⁵²⁾	II	Pembrolizumabe	35	21	6.2	NR	SA
NivoMes ⁽¹⁵³⁾	II	Nivolumabe	34	24	2.6	11.8	Tendência a maior TRG
MERIT ⁽¹⁵⁴⁾	II	Nivolumabe	34	29	6.1	17.3w	Melhores SLP e SG
JAVELIN ⁽¹⁵⁵⁾	IB	Avelumabe	53	9,4	4.3	NR	Tendência a melhor SLP
NIBIT-MESO-1 ⁽¹⁵⁶⁾	II	Tremelimumabe + durvalumabe	40	25	5.7	16.6	Melhores TRG, SG e SLP
INITIATE ⁽¹⁵⁷⁾	II	Nivolumabe + ipilimumabe	36	29	6.2	NR	Melhor TRG
MAPS2	II (randomizado)	Nivolumabe + ipilimumabe	125	28	5.6	15.9	Nenhuma associação com SG ou SLP
			9	4.0	11.9		
PROMISE	III	Pembrolizumabe Gencitabina or Vinorelbina	144	20	2.5	10.7	SA
					3.4	12.4	
CONFIRM	III	Nivolumabe BSC	332	NR	4.2	9.1	SA
					2.8	9.7	

N: número de participantes; NA: não avaliado; SA: sem associação; NR: não reportado; MCA: melhores cuidados de apoio. SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global, TRG: taxa de resposta global.

Com base nesses resultados promissores, o ensaio randomizado de fase III, CheckMate-743, comparou a combinação de ipilimumabe e nivolumabe (IO+IO) com cisplatina/carboplatina associada a pemetrexede como terapia de primeira linha para MPM irressecável. O estudo mostrou uma SG mais longa no grupo de pacientes tratado com IO+IO (18,1 x 14,1 meses; HR 0,74 95%CI 0,6-0,91; p=0,002). A SG aos 2 anos foi de 41% e 27% para IO+IO e quimioterapia, respectivamente. Ambas as histologias se beneficiaram do tratamento com IO+IO, embora a melhora relativa tenha sido maior em pacientes com tumores não epitelioides. O CheckMate-743 estabeleceu a combinação de nivolumabe e ipilimumabe como o novo padrão de terapia de primeira linha para MPM metastático ou irressecável.

Não há consenso quanto à terapia sistêmica de segunda linha para mesotelioma pleural avançado, sendo que as medicações comumente usadas são associadas a taxas de resposta pobres e sobrevidas medianas curtas.⁽¹⁶⁶⁾ Pacientes que foram beneficiados pelo tratamento anterior com regimes contendo pemetrexede ou aqueles que não receberam pemetrexede previamente podem ser tratados com pemetrexede (re-expostos ou tratados de novo),^(167,168) caso contrário, os pacientes são tratados com gencitabina, vinorelbina ou doxorubicina.⁽¹⁶⁹⁾ A vinorelbina é a única medicação diretamente comparada melhor suporte clínico como terapia de segunda linha em MM avançado em um ensaio randomizado (ensaio VIM), tendo sido associada a uma melh SLP (SLP mediana: 4,2 x 2,8 meses; HR

0,59; 95%CI 0,41-0,85; p unicaudado=0,0017), mas sem ter gerado impacto na SG.⁽¹⁶⁵⁾ A Figura 4 resume o tratamento atual do MPM.

Mais recentemente, dois ensaios fase II de um braço único investigaram o papel do durvalumabe em combinação com quimioterapia à base de platina e pemetrexede no tratamento de primeira linha para MPM. O primeiro estudo (PrECOG 0505) mostrou uma SG mediana de 20,4 meses.⁽¹⁷⁰⁾ A SG foi de 70,4% aos 12 meses e de 44,2% aos 24 meses. O segundo estudo (DREAM) mostrou uma SG mediana de 18,4 meses, SLP mediana de 6,7 meses e TRO de 48%.⁽¹⁷¹⁾ Considerando os resultados promissores, um ensaio de fase III será iniciado em breve.

Atualmente, vários ensaios clínicos estão em curso para explorar novas terapias para o MPM (Tabela 4) e o futuro deve oferecer novas esperanças a esses pacientes.

CONCLUSÃO

O MPM pode ser amplamente prevenido, sendo assim, esforços em nível global devem ser empregados para que a indústria do amianto seja definitivamente banida. Apesar de alguns avanços recentes, essa rara, porém grave condição ainda representa uma necessidade médica não atendida e carente de estudos prospectivos robustos que ofereçam um melhor entendimento a cerca da sua fisiopatologia, bem como ensaios randomizados para a definição de tratamentos mais eficientes.

Tabela 4. Ensaios de fase III em andamento para tratamento de primeira linha para MPM.

TÍTULO	ID PRIMÁRIO	ID ENSAIO CLÍNICO
ENSAIO RANDOMIZADO DE FASE III DE PLEURECTOMIA/DECORTICAÇÃO MAIS QUIMIOTERAPIA COM OU SEM AJUVANTE HEMITORÁCICO INTENSIDADE MODULADA DE RADIAÇÃO PLEURAL TERAPIA (IMPRINT) PARA MPM.	NRG-LU006	NCT04158141
ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, FASE 2/3 EM INDIVÍDUOS COM MPM PARA AVALIAR ADI-PEG 20 COM PEMETREXED E CISPLATINA (ESTUDO ATOMIC-MESO FASE 2/3).	POLARIS2015-003	NCT02709512
ENSAIO DE FASE III, RANDOMIZADO, RÓTULO ABERTO DE NIVOLUMABE EM COMBINAÇÃO COM IPILIMUMABE VERSUS PEMETREXED COM CISPLATINA OU CARBOPLATINA COMO TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA EM MPM IRRESSECÁVEIS	CA209-743	NCT02899299
ENSAIO MULTICÊNTRICO RANDOMIZADO DE FASE III COMPARANDO ATEZOLIZUMABE MAIS BEVACIZUMABE E QUIMIOTERAPIA PADRÃO VERSUS BEVACIZUMABE E QUIMIOTERAPIA PADRÃO COMO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA PARA MPM AVANÇADO.	ETOP 13-18	NCT03762018
ESTUDO RANDOMIZADO, RÓTULO ABERTO, FASES II/III COM CÉLULAS DENDRÍTICAS COM CARGA DE LISADO DE CÉLULAS TUMORAIS ALOGÊNICAS (PHERALYS) EM INDIVÍDUOS COM MESOTELIOMA COMO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO (MESOPHER) APÓS QUIMIOTERAPIA.	MM04	NCT03610360

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi apoiado pelo Instituto Nacional de Oncologia Translacional e Inovação (INCITO-INOTE). Agradecemos a concessão das bolsas CAPES para CHC e GV.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

GNMH: revisão e submissão do manuscrito final, elaboração do rascunho inicial, revisão de literatura,

construção de tabelas e gráficos. CHC: elaboração do rascunho inicial, revisão de literatura. CALP: elaboração do rascunho inicial, revisão de literatura, fotomicrografias dos espécimes patológicos. GV: elaboração do rascunho inicial, revisão da literatura. JRN: elaboração do rascunho inicial, revisão de literatura. VCCL: revisão do manuscrito final, elaboração do rascunho inicial, revisão de literatura, construção de tabelas e gráficos.

REFERÊNCIAS

- Marinaccio A, Binazzi A, Marzio DD, Scarselli A, Verardo M, Mirabelli D, et al. Pleural malignant mesothelioma epidemic: Incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. *Int J Cancer*. 2012;130(9):2146-54. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26229>. PMID:21647880.
- Grondin SC, Sugarbaker DJ. Malignant mesothelioma of the pleural space. *Oncology*. 1999;13(7):919-26. PMID:10442339.
- Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, Le GV, Hara T, Sorahan T. Les décès mondiaux par mésothéliome rapportés à l'Organisation mondiale de la Santé entre 1994 et 2008. *Bull World Health Organ*. 2011;89(10):716-24. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.11.086678>. PMID:22084509.
- Bridda A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: a review. *MedGenMed*. 2007;9(2):32. PMID:17955087.
- Scherpereel A, Wallyn F, Albelda SM, Munck C. Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):e161-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30100-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30100-1). PMID:29508763.
- Henley SJ, Larson TC, Wu M, Antao VC, Lewis M, Pinheiro GA, 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. <http://dx.doi.org/10.1179/2049396712Y.0000000016>. PMID:23582609.
- Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):2081-90. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8523>. PMID:19255316.
- Ai J, Stevenson JP. Current issues in malignant pleural mesothelioma evaluation and management. *Oncologist*. 2014;19(9):975-84. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0122>. PMID:25061089.
- Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med*. 2017;5(11):236. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2017.03.96>. PMID:28706904.
- Price B, Ware A. Special Article. *J Am Med Assoc*. 1946;131(13):1053. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1946.02870300021006>.
- Algranti E, Saito CA, Carneiro APS, Moreira B, Mendonça EMC, Bussacos MA. The next mesothelioma wave: mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(5):687-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.08.007>. PMID:26320384.
- Pedra F, Tambellini AT, Pereira BB, da Costa ACC, Castro HA. Mesothelioma mortality in Brazil, 1980-2003. *Int J Occup Environ Health*. 2008;14(3):170-5. <http://dx.doi.org/10.1179/1079/1079/0eh.2008.14.3.170>. PMID:18686716.
- Pedra F, Silva PO, Mattos IA, Castro H. Mortalidade por mesotelioma no Brasil, 1980 a 2010. *Rev Bras Cancerol*. 2014;60(3):199-206. <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2014v60n3.464>.
- Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR Jr, Baas P, Bardelli F, Bononi A, et al. Mesothelioma: scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(5):402-29. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21572>. PMID:31283845.
- Panou V, Gadiraju M, Wolin A, Weipert CM, Skarda E, Husain AN, et al. Frequency of germline mutations in cancer susceptibility genes in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2863-71. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.78.5204>. PMID:30113886.
- Pastorino S, Yoshikawa Y, Pass HI, Emi M, Nasu M, Pagano I, et al. A subset of mesotheliomas with improved survival occurring in carriers of BAP1 and other germline mutations. *J Clin Oncol*. 2018;36(35):3485-94. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0352>. PMID:30376426.
- Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol*. 2008;9(2-3):147-57. <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-008-0067-z>. PMID:18709470.
- Capelozzi VL. Asbesto, asbestose e câncer: critérios diagnósticos. *J Pneumol*. 2001;27(4):206-18. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862001000400007>.
- Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol*. 2002;29(1):2-17. <http://dx.doi.org/10.1053/sonc.2002.30227>. PMID:11836664.
- Zucali PA, Ceresoli GL, De Vincenzo F, Simonelli M, Lorenzi E, Gianoncelli L, et al. Advances in the biology of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(7):543-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.01.001>. PMID:21288646.
- Driscoll KE, Maurer JK, Higgins J, Poynter J. Alveolar macrophage cytokine and growth factor production in a rat model of crocidolite-induced pulmonary inflammation and fibrosis. *J Toxicol Environ Health*. 1995;46(2):155-69. <http://dx.doi.org/10.1080/15287399509532026>. PMID:7563215.
- Marchi E, Liu W, Broaddus VC. Mesothelial cell apoptosis is confirmed in vivo by morphological change in cytokeratin distribution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;278(3):L528-35. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.2000.278.3.L528>. PMID:10710525.
- Leard LE, Broaddus VC. Mesothelial cell proliferation and apoptosis. *Respirology*. 2004;9(3):292-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2004.00602.x>. PMID:15362999.
- Cugell DW, Kamp DW. Asbestos and the pleura: a review. *Chest*. 2004;125(3):1103-17. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.3.1103>. PMID:15006974.
- Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respirology*. 2002;7(3):171-91. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1843.2002.00404.x>. PMID:12153683.
- Suzuki K, Kadota K, Sima CS, Sadelain M, Rusch VW, Travis WD, et al. Chronic inflammation in tumor stroma is an independent predictor of prolonged survival in epithelioid malignant pleural mesothelioma patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60(12):1721-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-011-1073-8>. PMID:21769693.
- Ramos-Nino ME, Testa JR, Altomare DA, Pass HI, Carbone M, Bocchetta M, et al. Cellular and molecular parameters of mesothelioma. *J Cell Biochem*. 2006;98(4):723-34. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.20828>. PMID:16795078.
- Lukacs NW, Hogaboam C, Chensue SW, Blease K, Kunkel SL. Type 1/type 2 cytokine paradigm and the progression of pulmonary fibrosis. *Chest*. 2001;120(1, Suppl.):5S-8S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.1_suppl.5S. PMID:11451879.
- Manning CB, Cummins AB, Jung MW, Berlinger I, Timblin CR, Palmer C, et al. A mutant epidermal growth factor receptor targeted to lung epithelium inhibits asbestos-induced proliferation and proto-oncogene expression. *Cancer Res*. 2002;62(15):4169-75. PMID:12154012.
- Pfau JC, Li S, Holland S, Sentissi JJ. Alteration of fibroblast phenotype by asbestos-induced autoantibodies. *J Immunotoxicol*. 2011;8(2):159-69. <http://dx.doi.org/10.3109/1547691X.2011.562257>. PMID:21457077.
- Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, Elmishad AG, Chen Y, Liu Z, et al. TNF- α inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF- κ B-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(27):10397-402. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0604008103>. PMID:16798876.
- Huang SXL, Jaurand M-C, Kamp DW, Whytner J, Hei TK. Role of mutagenicity in asbestos fiber-induced carcinogenicity and other diseases. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011;14(1-4):179-245. <http://dx.doi.org/10.1080/10937404.2011.556051>. PMID:21534089.
- Mossman BT, Lippmann M, Hesterberg TW, Kelsey KT, Barchowksy A, Bonner JC. Pulmonary endpoints (lung carcinomas and asbestosis) following inhalation exposure to asbestos. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011;14(1-4):76-121. <http://dx.doi.org/10.1080/10937404.2011.556047>. PMID:21534086.

34. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41. <http://dx.doi.org/10.1038/nature04516>. PMID:16407889.
35. Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*. 2008;320(5876):674-7. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1156995>. PMID:18403674.
36. Cornelissen R, Lieverse LA, Maat AP, Hendriks RW, Hoogsteden HC, Bogers AJ, et al. Ratio of intratumoral macrophage phenotypes is a prognostic factor in epithelioid malignant pleural mesothelioma. *PLoS One*. 2014;9(9):e106742. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0106742>. PMID:25192022.
37. Ujicie H, Kadota K, Nitadori J-H, Aerts JG, Woo KM, Sima CS, et al. The tumoral and stromal immune microenvironment in malignant pleural mesothelioma: a comprehensive analysis reveals prognostic immune markers. *Oncolmmunology*. 2015;4(6):e1009285. <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2015.1009285>. PMID:26155428.
38. Linton A, van Zandwijk N, Reid G, Clarke S, Cao C, Kao S. Inflammation in malignant mesothelioma - friend or foe? *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1(4):516-22. PMID:23977546.
39. Yamagishi T, Fujimoto N, Nishi H, Miyamoto Y, Hara N, Asano M, et al. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2015;90(1):111-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.07.014>. PMID:26259877.
40. Pass HI, Carbone M. Current status of screening for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21(2):97-104. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semtcv.2009.06.007>. PMID:19822280.
41. Enewold L, Sharon E, Thomas A. Patterns of care and survival among patients with malignant mesothelioma in the United States. *Lung Cancer*. 2017;112:102-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.08.009>. PMID:29191582.
42. Nelson DB, Rice DC, Niu J, Atay S, Vaporciyan AA, Antonoff M, et al. Long-term survival outcomes of cancer-directed surgery for malignant pleural mesothelioma: propensity score matching analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3354-62. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.73.8401>. PMID:28817374.
43. Ismail-Khan R, Robinson LA, Williams CC Jr, Garrett CR, Bepler G, Simon GR. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. *Cancer Control*. 2006;13(4):255-63. <http://dx.doi.org/10.1177/107327480601300402>. PMID:17075562.
44. Otsuka H, Terazawa K, Morita N, Otomi Y, Yamashita K, Nishitani H. Is FDG-PET/CT useful for managing malignant pleural mesothelioma? *J Med Invest*. 2009;56(1-2):16-20. <http://dx.doi.org/10.2152/jmi.56.16>. PMID:19262009.
45. Galateau Salle F, Le Stang N, Nicholson AG, Pissaloux D, Chung A, Klebe S, et al. New insights on diagnostic reproducibility of biphasic mesotheliomas: a multi-institutional evaluation by the International Mesothelioma Panel From the MESOPATH Reference Center. *J Thorac Oncol*. 2018;13(8):1189-203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.023>. PMID:29723687.
46. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(1):89-108. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2017-7-0124-RA>. PMID:28686500.
47. Kadota K, Suzuki K, Colovos C, Sima CS, Rusch WW, Travis WD, et al. A nuclear grading system is a strong predictor of survival in epithelioid diffuse malignant pleural mesothelioma. *Mod Pathol*. 2012;25(2):260-71. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2011.146>. PMID:21983936.
48. Rosen LE, Karrison T, Ananthanarayanan V, Gallan AJ, Adusumilli PS, Alchami FS, et al. Nuclear grade and necrosis predict prognosis in malignant epithelioid pleural mesothelioma: a multi-institutional study. *Mod Pathol*. 2018;31(4):598-606. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2017.170>. PMID:29327706.
49. Meyerhoffer RR, Yang C-FJ, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res*. 2015;196(1):23-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2015.01.043>. PMID:25791825.
50. Beasley MB, Galateau-Salle F, Dacic S. Pleural mesothelioma classification update. *Virchows Arch*. 2021;478(1):59-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-021-03031-7>. PMID:33475835.
51. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: diagnosis. *Cancer*. 1993;72(2):389-93. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19930715\)72:2<389::AID-CNCR2820720213>3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19930715)72:2<389::AID-CNCR2820720213>3.0.CO;2-V). PMID:8319170.
52. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, Kindler HL, Gill RR, Remy-Jardin M, et al. EURACAN/IASLC proposals for updating the histologic classification of pleural mesothelioma: towards a more multidisciplinary approach. *J Thorac Oncol*. 2020;15(1):29-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.2506>. PMID:31546041.
53. Chung A, Naso JR. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(11):e100-12. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000001565>. PMID:32826526.
54. Henderson DW, Reid G, Kao SC, Van Zandwijk N, Klebe S. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):847-53. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201303>. PMID:23814259.
55. Karpathiou G, Hiroshima K, Peoc'h M. Adenomatoid tumor: a review of pathology with focus on unusual presentations and sites, histogenesis, differential diagnosis, and molecular and clinical aspects with a historic overview of its description. *Adv Anat Pathol*. 2020;27(6):394-407. <http://dx.doi.org/10.1097/PAP.0000000000000278>. PMID:32769378.
56. Hung YP, Chiriac LR. Pathology of malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(4):367-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.08.007>. PMID:33012427.
57. Cheng JQ, Jhanwar SC, Klein WM, Bell DW, Lee WC, Altomare DA, et al. p16 alterations and deletion mapping of 9p21-p22 in malignant mesothelioma. *Cancer Res*. 1994;54(21):5547-51. PMID:7923195.
58. Xio S, Li D, Vijj J, Sugarbaker DJ, Corson JM, Fletcher JA. Codeletion of p15 and p16 in primary malignant mesothelioma. *Oncogene*. 1995;11(3):511-5. PMID:7630635.
59. Sekido Y, Pass HI, Bader S, Mew DJ, Christman MF, Gazdar AF, et al. Neurofibromatosis type 2 (NF2) gene is somatically mutated in mesothelioma but not in lung cancer. *Cancer Res*. 1995;55(6):1227-31. PMID:7882313.
60. Bianchi AB, Mitsunaga SI, Cheng JQ, Klein WM, Jhanwar SC, Seizinger B, et al. High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesotheliomas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(24):10854-8. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.24.10854>. PMID:7479897.
61. Björkqvist A-M, Wolf M, Nordling S, Tammilehto L, Knuutila A, Kere J, et al. Deletions at 14q in malignant mesothelioma detected by microsatellite marker analysis. *Br J Cancer*. 1999;81(7):1111-5. PMID:10584869.
62. Prins JB, Williamson KA, Kamp MM, Van Hezik EJ, Van der Kwast TH, Hagemeyer A, et al. The gene for the cyclin-dependent-kinase-4 inhibitor, CDKN2A, is preferentially deleted in malignant mesothelioma. *Int J Cancer*. 1997;95(4):649-53. PMID:9466670.
63. Taniguchi T, Karnan S, Fukui T, Yokoyama T, Tagawa H, Yokoi K, et al. Genomic profiling of malignant pleural mesothelioma with array-based comparative genomic hybridization shows frequent non-random chromosomal alteration regions including JUN amplification on 1p32. *Cancer Sci*. 2007;98(3):438-46. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00386.x>. PMID:17270034.
64. Ivanov SV, Miller J, Lucito R, Tang C, Ivanova AV, Pei J, et al. Genetic events associated with progression of pleural malignant mesothelioma. *Int J Cancer*. 2009;124(3):589-99. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23949>. PMID:18973227.
65. Cheung M, Pei J, Pei Y, Jhanwar SC, Pass HI, Testa JR. The promyelocytic leukemia zinc-finger gene, PLZF, is frequently downregulated in malignant mesothelioma cells and contributes to cell survival. *Oncogene*. 2010;29(11):1633-40. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2009.455>. PMID:20010871.
66. Takeda M, Kasai T, Enomoto Y, Takano M, Morita K, Kadota E, et al. Genomic gains and losses in malignant mesothelioma demonstrated by FISH analysis of paraffin-embedded tissues. *J Clin Pathol*. 2012;65(1):77-82. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200208>. PMID:22081786.
67. Bott M, Brevet M, Taylor BS, Shimizu S, Ito T, Wang L, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma. *Nat Genet*. 2011;43(7):668-72. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.855>. PMID:21642991.
68. Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, Emi M, Morinaga T, Fukuoka K, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer Sci*. 2012;103(5):868-74. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02223.x>. PMID:22321046.
69. Guo G, Chmielecki J, Goparaju C, Heguy A, Dolgalev I, Carbone M, et al. Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in BAP1, NF2, CDKN2A, and CUL1 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res*. 2015;75(2):264-9. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1008>. PMID:25488749.

70. Lo Iacono M, Monica V, Righi L, Grosso F, Libener R, Vatrano S, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in advanced stage malignant pleural mesothelioma: a retrospective study. *J Thorac Oncol*. 2015;10(3):492-9. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000436>. PMID:25514803.
71. Nasu M, Emi M, Pastorino S, Tanji M, Powers A, Luk H, et al. High incidence of somatic BAP1 alterations in sporadic malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2015;10(4):565-76. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000471>. PMID:25658628.
72. Borczuk AC, Pei J, Taub RN, Levy B, Nahum O, Chen J, et al. Genome-wide analysis of abdominal and pleural malignant mesothelioma with DNA arrays reveals both common and distinct regions of copy number alteration. *Cancer Biol Ther*. 2016;17(3):328-35. <http://dx.doi.org/10.1080/15384047.2016.1145850>. PMID:26853494.
73. Kato S, Tomson BN, Buys TPH, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. Genomic landscape of malignant mesotheliomas. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2498-507. <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0229>. PMID:27507853.
74. Kang HC, Kim HK, Lee S, Mendez P, Kim W, Woodard G, et al. Whole exome and targeted deep sequencing identify genome-wide allelic loss and frequent SETDB1 mutations in malignant pleural mesotheliomas. *Oncotarget*. 2016;7(7):8321-31. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.7032>. PMID:26824986.
75. Ugurluer G, Chang K, Gamez ME, Arnett AL, Jayakrishnan R, Miller RC, et al. Genome-based mutational analysis by next generation sequencing in patients with malignant pleural and peritoneal mesothelioma. *Anticancer Res*. 2016;36(5):2331-8. PMID:27127140.
76. Chirac P, Maillet D, Leprêtre F, Isaac S, Glehen O, Figeac M, et al. Genomic copy number alterations in 33 malignant peritoneal mesothelioma analyzed by comparative genomic hybridization array. *Hum Pathol*. 2016;55:72-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2016.04.015>. PMID:27184482.
77. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, Durinck S, De Rienzo A, Modrusan Z, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet*. 2016;48(4):407-16. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3520>. PMID:26928227.
78. Yoshikawa Y, Emi M, Hashimoto-Tamaoki T, Ohmuraya M, Sato A, Tsujimura T, et al. High-density array-CGH with targeted NGS unmask multiple noncontiguous minute deletions on chromosome 3p21 in mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(47):13432-7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1612074113>. PMID:27834213.
79. Desmeules P, Joubert P, Zhang L, Al-Ahmadie HA, Fletcher CD, Vakiani E, et al. A subset of malignant mesotheliomas in young adults are associated with recurrent EWSR1/FUS-ATF1 fusions. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(7):980-8. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000864>. PMID:28505004.
80. Hung YP, Dong F, Watkins JC, Nardi V, Bueno R, Dal Cin P, et al. Identification of ALK rearrangements in malignant peritoneal mesothelioma. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):235-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2918>. PMID:28910456.
81. Hmeljak J, Sanchez-Vega F, Hoadley KA, Shih J, Stewart C, Heiman D, et al. Integrative molecular characterization of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Discov*. 2018;8(12):1548-65. <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0804>. PMID:30322867.
82. Hassan R, Morrow B, Thomas A, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited predisposition to malignant mesothelioma and overall survival following platinum chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(18):9008-13. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1821510116>. PMID:30975761.
83. Nastase A, Mandal A, Lu SK, Anbunathan H, Morris-Rosendahl D, Zhang YZ, et al. Multiple therapeutic pathways in malignant mesothelioma identified by genomic mapping. *medRxiv*. 2020. In press.
84. Quétel L, Meiller C, Assié JB, Blum Y, Imbeaud S, Montagne F, et al. Genetic alterations of malignant pleural mesothelioma: association with tumor heterogeneity and overall survival. *Mol Oncol*. 2020;14(6):1207-23. <http://dx.doi.org/10.1002/1878-0261.12651>. PMID:32083805.
85. Cheng JQ, Lee WC, Klein MA, Cheng GZ, Jianwar SC, Testa JR. Frequent mutations of NF2 and allelic loss from chromosome band 22q12 in malignant mesothelioma: evidence for a two-hit mechanism of NF2 inactivation. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999;24(3):238-42. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2264\(199903\)24:3<238::AID-GCC9>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-2264(199903)24:3<238::AID-GCC9>3.0.CO;2-M). PMID:10451704.
86. De Rienzo A, Archer MA, Yeap BY, Dao N, Sciaranghella D, Sideris AC, et al. Gender-specific molecular and clinical features underlie malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res*. 2016;76(2):319-28. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0751>. PMID:26554828.
87. Lindholm PM, Salmenkivi K, Vauhkonen H, Nicholson AG, Anttila S, Kinnula VL, et al. Gene copy number analysis in malignant pleural mesothelioma using oligonucleotide array CGH. *Cytogenet Genome Res*. 2007;119(1-2):46-52. <http://dx.doi.org/10.1159/000109618>. PMID:18160781.
88. Murthy SS, Testa JR. Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J Cell Physiol*. 1999;180(2):150-7. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(199908\)180:2<150::AID-JCP2>3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(199908)180:2<150::AID-JCP2>3.0.CO;2-H). PMID:10395284.
89. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet*. 2011;43(10):1022-5. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.912>. PMID:21874000.
90. Jennings CJ, Murer B, O'Grady A, Hearn LM, Harvey BJ, Kay EW, et al. Differential p16/INK4A cyclin-dependent kinase inhibitor expression correlates with chemotherapy efficacy in a cohort of 88 malignant pleural mesothelioma patients. *Br J Cancer*. 2015;113(1):69-75. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.187>. PMID:26057448.
91. López-Ríos F, Chuai S, Flores R, Shimizu S, Ohno T, Wakahara K, et al. Global gene expression profiling of pleural mesotheliomas: overexpression of aurora kinases and P16/CDKN2A deletion as prognostic factors and critical evaluation of microarray-based prognostic prediction. *Cancer Res*. 2006;66(6):2970-9. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3907>. PMID:16540645.
92. Dacic S, Kothmaier H, Land S, Shuai Y, Halbwed I, Morbini P, et al. Prognostic significance of p16/cdkn2a loss in pleural malignant mesotheliomas. *Virchows Arch*. 2008;453(6):627-35. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-008-0689-3>. PMID:18958493.
93. Li W, You L, Cooper J, Schiavon G, Pepe-Caprio A, Zhou L, et al. Merlin/NF2 suppresses tumorigenesis by inhibiting the E3 ubiquitin ligase CRL4(DCAF1) in the nucleus. *Cell*. 2010;140(4):477-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.029>. PMID:20178741.
94. Mizuno T, Murakami H, Fujii M, Ishiguro F, Tanaka I, Kondo Y, et al. YAP induces malignant mesothelioma cell proliferation by upregulating transcription of cell cycle-promoting genes. *Oncogene*. 2012;31(49):5117-22. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2012.5>. PMID:22286761.
95. Urso L, Calabrese F, Favaretto A, Conte P, Passello G. Critical review about MDM2 in cancer: possible role in malignant mesothelioma and implications for treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:220-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrev.2015.08.019>. PMID:26358421.
96. Walter RFH, Mairinger FD, Ting S, Vollbrecht C, Mairinger T, Theegarten D, et al. MDM2 is an important prognostic and predictive factor for platinum-pemetrexed therapy in malignant pleural mesotheliomas and deregulation of P14/ARF (encoded by CDKN2A) seems to contribute to an MDM2-driven inactivation of P53. *Br J Cancer*. 2015;112(5):883-90. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.27>. PMID:25668009.
97. Vaslet CA, Messier NJ, Kane AB. Accelerated progression of asbestos-induced mesotheliomas in heterozygous p53+/- mice. *Toxicol Sci*. 2002;68(2):331-8. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/68.2.331>. PMID:12151629.
98. Severson DT, De Rienzo A, Bueno R. Mesothelioma in the age of "Omics": before and after The Cancer Genome Atlas. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(4):1078-83.e2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.02.141>. PMID:32475501.
99. Hylebos M, Van Camp G, Van Meerbeek JP, Op de Beek K. The genetic landscape of malignant pleural mesothelioma: results from massively parallel sequencing. *J Thorac Oncol*. 2016;11(10):1615-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.020>. PMID:27282309.
100. Bueno R, de Rienzo A, Dong L, Gordon GJ, Hercus CF, Richards WG, et al. Second generation sequencing of the mesothelioma tumor genome. *PLoS One*. 2010;5(5):e10612. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010612>. PMID:20485525.
101. Shukuya T, Serizawa M, Watanabe M, Akamatsu H, Abe M, Imai H, et al. Identification of actionable mutations in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014;86(1):35-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.08.004>. PMID:25174276.
102. IARC: International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of chrysolite risks to humans. Lyon: WHO Press; 2012. Asbestos (Chrysotile, Amosite, Crocidolite, Tremolite, Actinolite and Anthophyllite); p. 92.
103. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. *J Cell Physiol*. 2012;227(1):44-58. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.22724>. PMID:21412769.
104. Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(3):153-9. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3459>. PMID:23550303.
105. Ventii KH, Devi NS, Friedrich KL, Chernova TA, Tighiouart M, Van Meir EG, et al. BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor

- that requires deubiquitinating activity and nuclear localization. *Cancer Res.* 2008;68(17):6953-62. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0365>. PMID:18757409.
106. Fang Y, Fu D, Shen X-Z. The potential role of ubiquitin c-terminal hydrolases in oncogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1806(1):1-6. PMID:20302916.
 107. Lund-Andersen C, Nakken S, Nygård S, Fromm B, Aasheim LB, Davidson B, et al. Integrative genomic analysis of peritoneal malignant mesothelioma: understanding a case with extraordinary chemotherapy response. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019;5(2):1-15. <http://dx.doi.org/10.1101/mcs.a003566>. PMID:30862609.
 108. Cheung M, Testa JR. BAP1, a tumor suppressor gene driving malignant mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(3):270-8. <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr.2017.05.03>. PMID:28713672.
 109. Joseph NM, Chen YY, Nasr A, Yeh I, Talevich E, Onodera C, et al. Genomic profiling of malignant peritoneal mesothelioma reveals recurrent alterations in epigenetic regulatory genes BAP1, SETD2, and DDX3X. *Mod Pathol.* 2017;30(2):246-54. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2016.188>. PMID:27813512.
 110. Luchini C, Veronese N, Yachida S, Cheng L, Nottegar A, Stubbs B, et al. Different prognostic roles of tumor suppressor gene BAP1 in cancer: A systematic review with meta-analysis. *Genes Chromosomes Cancer.* 2016;55(10):741-9. <http://dx.doi.org/10.1002/gcc.22381>. PMID:27223342.
 111. Haugh AM, Njauw C-N, Bublej JA, Verzi AE, Zhang B, Kudalkar E, et al. Genotypic and phenotypic features of BAP1 cancer syndrome: a report of 8 new families and review of cases in the literature. *JAMA Dermatol.* 2017;153(10):999-1006. <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.2330>. PMID:28793149.
 112. Hanpude P, Bhattacharya S, Dey AK, Maiti TK. Deubiquitinating enzymes in cellular signaling and disease regulation. *IUBMB Life.* 2015;67(7):544-55. <http://dx.doi.org/10.1002/iub.1402>. PMID:26178252.
 113. Hakiri S, Osada H, Ishiguro F, Murakami H, Murakami-tonami Y, Yokoi K, et al. Functional differences between wild-type and mutant-type BRCA1-associated protein 1 tumor suppressor against malignant mesothelioma cells. *Cancer Sci.* 2015;106(8):990-9. <http://dx.doi.org/10.1111/cas.12698>. PMID:26011428.
 114. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet.* 2011;43(10):1018-21. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.910>. PMID:21874003.
 115. Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol.* 2018;30(2):102-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joco.2018.02.005>. PMID:29988936.
 116. Baumann F, Flores E, Napolitano A, Kanodia S, Taioli E, Pass H, et al. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved long-term survival. *Carcinogenesis.* 2015;36(1):76-81. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgu227>. PMID:25380601.
 117. Ohar JA, Cheung M, Talarchek J, Howard SE, Howard TD, Hesdorffer M, et al. Germline BAP1 mutational landscape of asbestos-exposed malignant mesothelioma patients with family history of cancer. *Cancer Res.* 2016;76(2):206-15. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0295>. PMID:26719535.
 118. Betti M, Casalone E, Ferrante D, Aspesi A, Morleo G, Biasi A, et al. Germline mutations in DNA repair genes predispose asbestos-exposed patients to malignant pleural mesothelioma. *Cancer Lett.* 2017;405:38-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2017.06.028>. PMID:28687356.
 119. Gordon GJ, Rockwell GN, Jensen RV, Rheinwald JG, Glickman JN, Aronson JP, et al. Identification of novel candidate oncogenes and tumor suppressors in malignant pleural mesothelioma using large-scale transcriptional profiling. *Am J Pathol.* 2005;166(6):1827-40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62492-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62492-3). PMID:15920167.
 120. Hoang CD, D'Cunha J, Kratzke MG, Casmeay CE, Frizelle SP, Maddaus MA, et al. Gene expression profiling identifies matriptase overexpression in malignant mesothelioma. *Chest.* 2004;125(5):1843-52. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.5.1843>. PMID:15136399.
 121. Reyniès A, Jaurand MC, Renier A, Couchy G, Hysi I, Elarouci N, et al. Molecular classification of malignant pleural mesothelioma: identification of a poor prognosis subgroup linked to the epithelial-to-mesenchymal transition. *Clin Cancer Res.* 2014;20(5):1323-34. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2429>. PMID:24443521.
 122. Blum Y, Meiller C, Quétel L, Elarouci N, Ayadi M, Tashtanbaeva D, et al. Dissecting heterogeneity in malignant pleural mesothelioma through histomolecular gradients for clinical applications. *Nat Commun.* 2019;10(1):1333. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-09307-6>. PMID:30902996.
 123. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeek J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):145-52. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.145>. PMID:9440736.
 124. Herndon JE 2nd, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest.* 1998;113(3):723-31. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.113.3.723>. PMID:9515850.
 125. Brims FJH, Meniawy TM, Duffus I, De Fonseca D, Segal A, Creaney J, et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis. *J Thorac Oncol.* 2016;11(4):573-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.12.108>. PMID:26776867.
 126. Pass HI, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Supplementary prognostic variables for pleural mesothelioma: A report from the IASLC staging committee. *J Thorac Oncol.* 2014;9(6):856-64. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000181>. PMID:24807157.
 127. De Perrot M, Feld R, Cho BCJ, Bejjani A, Anraku M, Burkes R, et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1413-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5604>. PMID:19224855.
 128. Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA, Coonan AS, Bennett M, et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9948):1118-27. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60418-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60418-9). PMID:24942631.
 129. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102(1):1-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)36577-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(19)36577-8). PMID:2072706.
 130. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD002916. PMID:14973997.
 131. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(3):620-6.e3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.10.054>. PMID:18329481.
 132. Treasure T, Lang-lazdunski L, Waller D, Bliss JMM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):763-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70149-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70149-8). PMID:21723781.
 133. Gomez DR, Rimmer A, Simone CB 2nd, Cho BCJ, de Perrot M, Adjei AA, 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 Thorac Oncol.* 2019;14(7):1172-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.030>. PMID:31125736.
 134. Thieke C, Nicolay NH, Sterzing F, Hoffmann H, Roeder F, Safi S, et al. Long-term results in malignant pleural mesothelioma treated with neoadjuvant chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):267. <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0575-5>. PMID:26715491.
 135. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, Opitz I, Beyerle M, Ochsenbein A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1651-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00208-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00208-9). PMID:26538423.
 136. Trovo M, Relevant A, Polesel J, Muraro E, Barresi L, Drigo A, et al. Radical hemithoracic radiotherapy vs. palliative radiotherapy in non-metastatic malignant pleural mesothelioma: results from a phase III, randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(5):1368-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.057>. PMID:33259933.
 137. de Perrot M, Feld R, Leigh NB, Hope A, Waddell TK, Keshavjee S, et al. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(2):468-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.09.129>. PMID:26614413.
 138. Rimmer A, Zauderer MG, Gomez DR, Adusumilli PS, Parhar PK, Wu AJ, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2761-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2675>. PMID:27325859.

139. Simone CB 2nd, Vapiwala N, Hampshire MK, Metz JM. Palliative care in the management of lung cancer: analgesic utilization and barriers to optimal pain management. *J Opioid Manag.* 2012;8(1):9-16. <http://dx.doi.org/10.5055/jom.2012.0091>. PMID:22479880.
140. Ellis P, Davies AM, Evans WK, Haynes AE, Lloyd NS. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol.* 2006;1(6):591-601. [http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864\(15\)30366-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1556-0864(15)30366-X). PMID:17409924.
141. Campbell NP, Kindler HL. Update on malignant pleural mesothelioma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32(1):102-10. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1272874>. PMID:21500129.
142. Zalcmán G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, 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):1405-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01238-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6). PMID:26719230.
143. Tsao AS, Miao J, Wistuba II, Vogelzang NJ, Heymach JV, Fossella FV, et al. Phase II trial of cediranib in combination with cisplatin and pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with unresectable malignant pleural mesothelioma (SWOG S0905). *J Clin Oncol.* 2019;37(28):2537-47. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.00269>. PMID:31386610.
144. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, Nakano T, van Meerbeeck J, Popat S, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naïve patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(7):569-80. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30139-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30139-0). PMID:31103412.
145. Pagano M, Ceresoli GL, Zucafi PA, Pasello G, Garassino MC, Grosso F, et al. Randomized phase II study on gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for advanced malignant pleural mesothelioma (MPM): results of Italian Rames Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(15, Supl.):9004. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9004.
146. Hassan R, Alley EW, Kindler HL, Antonia SJ, Jahan TM, Jacobs-Small M, et al. Antimesothelin vaccine CRS-207 plus chemotherapy as front-line treatment for malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol.* 2014;32(15, Supl.):7532. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.7532.
147. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, et al. 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(5):647-67. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2012-0214-OA>. PMID:22929121.
148. Chambers CA, Sullivan TJ, Truong T, Allison JP. Secondary but not primary T cell responses are enhanced in CTLA-4-deficient CD8+ T cells. *Eur J Immunol.* 1998;28(10):3137-43. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199810\)28:10<3137::AID-IMMU3137>3.0.CO;2-X](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199810)28:10<3137::AID-IMMU3137>3.0.CO;2-X). PMID:9808182.
149. Bonelli MA, Fumarola C, La Monica S, Alfieri R. New therapeutic strategies for malignant pleural mesothelioma. *Biochem Pharmacol.* 2017;123:8-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2016.07.012>. PMID:27431778.
150. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1261-73. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30446-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30446-1). PMID:28729154.
151. Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, 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. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):623-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30169-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30169-9). PMID:28291584.
152. Kindler H, Karrison T, Tan YHC, Rose B, Ahmad M, Strausand C, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab in Patients with Malignant Mesothelioma (MM): Interim Analysis. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017;12(1):293-294.
153. Quispel-Janssen J, Noort V, Vries JF, Zimmerman M, Lalezari F, Thunnissen E, et al. Programmed Death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):1569-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.038>. PMID:29908324.
154. Okada M, Kijima T, Aoe K, Kato T, Fujimoto N, Nakagawa K, et al. Clinical efficacy and safety of nivolumab: results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res.* 2019;25(18):5485-92. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0103>. PMID:31164373.
155. Hassan R, Thomas A, Nemunaitis J, Patel MR, Bennaoua J, Chen FL, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with advanced unresectable mesothelioma. *JAMA Oncol.* 2019;5(3):351-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5428>. PMID:30605211.
156. Calabrò L, Morra A, Giannarelli D, Amato G, D'Incecco A, Covre A, et al. Tremelimumab combined with durvalumab in patients with mesothelioma (NIBIT-MESO-1): an open-label, non-randomised, phase 2 study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(6):451-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30151-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30151-6). PMID:29773326.
157. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, Monkhorst K, de Vries JF, Noort V, et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(3):260-70. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30420-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30420-X). PMID:30660511.
158. Nishimura H, Honjo T. PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. *Trends Immunol.* 2001;22(5):265-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4906\(01\)1888-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4906(01)1888-9). PMID:11323285.
159. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192(7):1027-34. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.192.7.1027>. PMID:11015443.
160. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaita O, Fazio C, Annesi D, et al. 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(4):301-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00092-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00092-2). PMID:25819643.
161. Combaz-Lair C, Galateau-Sallé F, McLeer-Florin A, Le Stang N, David-Boudet L, Duruisseau M, et al. Immune biomarkers PD-1/PD-L1 and TLR3 in malignant pleural mesotheliomas. *Hum Pathol.* 2016;52:9-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2016.01.010>. PMID:26980049.
162. Cedrés S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *PLoS One.* 2015;10(3):e0121071. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0121071>. PMID:25774992.
163. Khanna S, Thomas A, Abate-Daga D, Zhang J, Morrow B, Steinberg SM, et al. Malignant mesothelioma effusions are infiltrated by CD3+ T cells highly expressing PD-L1 and the PD-L1+ tumor cells within these effusions are susceptible to ADCC by the anti-PD-L1 antibody avelumab. *J Thorac Oncol.* 2016;11(11):1993-2005. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.07.033>. PMID:27544053.
164. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, Shah R, O'Brien M, Pope A, 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. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1734-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.009>. PMID:32976938.
165. Fennell DA, Casbard AC, Porter C, Rudd R, Lester JF, Nicolson M, et al. A randomized phase II trial of oral vinorelbine as second-line therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2021;39(15, Supl.):8507. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8507.
166. Ceresoli GL, Zucafi PA, Gianconcelli L, Lorenzi E, Santoro A. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(1):24-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.09.003>. PMID:19879055.
167. Sørensen JB, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen AK. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol.* 2007;2(2):147-52. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31802f3813>. PMID:17410031.
168. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1698-704. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.09.9887>. PMID:18375898.
169. Buikhuisen WA, Hiddinga BI, Baas P, van Meerbeeck JP. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer.* 2015;89(3):223-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.06.018>. PMID:26162564.
170. Forde PM, Sun Z, Agnostou V, Kindler HL, Purcell WT, Gouliart BHL, et al. PRE0505: phase II multicenter study of anti-PD-L1, durvalumab, in combination with cisplatin and pemetrexed for the first-line treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM): a PRCOG LLC study. *J Clin Oncol.* 2020;38(15, Supl.):9003. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9003.
171. Nowak AK, Lesterhuis WJ, Kok PS, Brown C, Hughes BG, Karikios DJ, 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. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1213-23. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30462-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30462-9). PMID:32888453.