

ABORDAGENS INOVADORAS NA IMUNOTERAPIA PARA MESOTELIOMA MALIGNO

Layaly Ayoub Silva¹
Walter Pereira Neves Filho²
Letícia Cristina de Souza Jácome³
Maria Victória Lima Merlo⁴
Thais Milena Maciel⁵
Júlia Varella Jamnik⁶

RESUMO: **Introdução :** O mesotelioma maligno (MM) é um tumor raro e agressivo, frequentemente relacionado à exposição ao amianto, com predileção pela pleura (MPM). Seu diagnóstico costuma ser tardio, e o prognóstico reservado. A imunoterapia, especialmente com inibidores de checkpoint imunológico, vem sendo estudada como alternativa promissora à quimioterapia convencional. **Objetivo:** Analisar os avanços recentes no uso da imunoterapia no tratamento do mesotelioma maligno pleural, com foco em eficácia, limitações e perspectivas futuras. **Método:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura utilizando a base de dados PubMed-MEDLINE, com recorte temporal de 2019 a 2024. Utilizou-se a estratégia PVO (População: pacientes com mesotelioma maligno; Variável: imunoterapia; Resultado: eficácia clínica). Foram incluídos artigos em inglês, com texto completo disponível e foco em imunoterapia. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 20 estudos foram selecionados e analisados. **Resultados:** Dos 20 estudos analisados, 40% investigaram inibidores de checkpoint imunológico (anti-PD-1, anti-CTLA-4), com destaque para a combinação nivolumabe + ipilimumabe, que mostrou melhora na sobrevida global em relação à quimioterapia isolada. Cerca de 20% abordaram biomarcadores como PD-L1 para seleção de pacientes. Outros 15% discutiram terapias combinadas com quimioterapia e imunoterapia, enquanto 10% exploraram terapias emergentes. Limitações como resistência primária, toxicidade e alto custo foram recorrentes nos estudos. **Conclusão:** A imunoterapia, especialmente a combinação de inibidores de checkpoint, representa um avanço importante no tratamento do mesotelioma pleural maligno, oferecendo melhor sobrevida em casos irresecáveis. No entanto, a heterogeneidade tumoral e a resistência terapêutica ainda limitam sua eficácia plena. A identificação de biomarcadores e a personalização do tratamento despontam como estratégias promissoras para otimizar os resultados clínicos.

2177

Palavras-chave: Abordagens inovadoras. Imunoterapia. Mesotelioma maligno.

¹Discente de Medicina, Universidade Santo Amaro.

²Discente de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, campus Itacoatiara – AM.

³Discente de medicina, Faculdade de medicina de Olinda – PE.

⁴Discente de Medicina, Faculdade Brasileira de Cachoeiro, MULTIVIX – ES.

⁵Discente de Medicina, Universidade Positivo, campus Curitiba – PR.

⁶Discente de Medicina, Universidade Federal do Paraná, campus Curitiba – PR.

INTRODUÇÃO

O mesotelioma maligno (MM) é um câncer raro e agressivo que se origina nas células mesoteliais que revestem as cavidades pleural, peritoneal, pericárdica e a túnica vaginal. [1] Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença é a exposição ao amianto, comum em várias indústrias, como mineração, construção, fabricação de produtos contendo amianto e reparo de navios na qual após a exposição ao amianto o período de latência varia de 20 a 40 anos. O diagnóstico geralmente é desfavorável, com uma expectativa de vida de apenas sete a doze meses após a detecção. [2,3] A idade média de diagnóstico é de 75 anos. Os tipos de mesotelioma são classificados principalmente pela localização e tipo histológico.

O mesotelioma maligno é um câncer que se origina nas células mesoteliais e pode afetar diferentes membranas do corpo. O mesotelioma pleural maligno (MPM) é o tipo mais comum, representando cerca de 85% dos casos. Esse subtipo afeta a pleura, a membrana que reveste os pulmões, e está fortemente associado à exposição ao amianto. [4] Em contraste, o mesotelioma peritoneal maligno (PeM), que representa aproximadamente 10-15% dos casos, afeta o peritônio, a membrana que reveste a cavidade abdominal. [4] Embora o PeM possa ocorrer em pacientes mais jovens, não está tão estreitamente relacionado à exposição ao amianto quanto o MPM. Os tipos menos comuns de mesotelioma incluem o mesotelioma pericárdico e o mesotelioma da túnica vaginal, que representam menos de 1% dos casos. [4] O mesotelioma pericárdico afeta o pericárdio, a membrana ao redor do coração, enquanto o mesotelioma da túnica vaginal afeta a membrana ao redor dos testículos. [4] Além de sua localização, o mesotelioma é classificado com base no tipo histológico, o que é crucial para o prognóstico e para a escolha do tratamento. O subtipo epitelioide é o mais comum, representando cerca de 50-70% dos casos, e está associado a um prognóstico mais favorável. [4] O subtipo sarcomatoide é mais agressivo e tem um prognóstico mais desfavorável, representando cerca de 10-20% dos casos. [4] O subtipo bifásico (ou misto), que contém componentes tanto epiteloides quanto sarcomatoides, tem um prognóstico intermediário e representa cerca de 20-30% dos casos. [4] Essa classificação histológica é essencial para guiar o tratamento e foi destacada por organizações como a *American Society of Clinical Oncology* e a *National Comprehensive Cancer Network*. [5]

Os sintomas do mesotelioma maligno variam conforme a localização do tumor e refletem a extensão da doença. No mesotelioma pleural maligno (MPM), o tipo mais comum,

os principais sintomas incluem dor torácica e dispneia, devido ao envolvimento da pleura. Outros sintomas frequentes são perda de peso inexplicada, tosse persistente, febre e sudorese noturna. A presença de derrame pleural é comum e pode levar a dispneia sem dor torácica em cerca de 30% dos pacientes. Em estágios avançados, podem ocorrer a formação de uma massa palpável na parede torácica e espessamento pleural, comprometendo significativamente a função respiratória. [7,8]

No mesotelioma peritoneal maligno (PeM), que representa uma menor proporção dos casos, os sintomas incluem dor abdominal, distensão abdominal e a presença de uma massa abdominal palpável. Os pacientes também podem apresentar perda de peso, fadiga, anorexia, astenia, náusea e obstrução intestinal. A maioria dos sintomas do mesotelioma é inespecífica, o que frequentemente resulta em um diagnóstico apenas em estágios mais avançados da doença, contribuindo para um prognóstico desfavorável. [5]

A avaliação diagnóstica inicial do MM é feita por meio de uma abordagem multidisciplinar. Para o MPM, o diagnóstico começa com exames de imagem, como radiografia de tórax e tomografia computadorizada (TC), que identificam anormalidades pleurais. A ressonância magnética (RM) pode ser utilizada para definir a extensão do tumor, enquanto a tomografia por emissão de pósitrons (PET) fornece informações adicionais sobre a atividade metabólica e a presença de metástases. [9,10] A confirmação diagnóstica é obtida por meio de biópsia pleural. A toracoscopia com biópsia é o procedimento preferido, pois permite a obtenção de amostras teciduais adequadas para análise histológica e imunohistoquímica. [9;11] A *American Society of Clinical Oncology* recomenda a realização de biópsias toracoscópicas ou guiadas por TC para um diagnóstico definitivo, especialmente quando a citologia do líquido pleural não é conclusiva. [5] A imunohistoquímica desempenha um papel essencial na diferenciação do mesotelioma de outras neoplasias, utilizando marcadores como calretinina, queratinas 5/6 e WT1 nuclear, além de marcadores negativos como CEA e TTF-1. [6]

Para o mesotelioma peritoneal maligno, a avaliação inicial inclui TC do tórax, abdômen e pelve, seguida de laparoscopia para obtenção de biópsias das massas ou nódulos abdominais. A citologia de fluidos ascíticos não é recomendada para diagnóstico definitivo devido à sua baixa sensibilidade. [5] Além disso, a perda de expressão de BAP1 ou MTAP e a deleção homozigótica de CDKN2A são importantes marcadores moleculares para o diagnóstico de mesotelioma. [11,12] A combinação dessas técnicas diagnósticas permite uma avaliação abrangente e precisa, essencial para o manejo adequado da doença.

O tratamento do MM evoluiu consideravelmente com a introdução da imunoterapia. Tradicionalmente, a quimioterapia com platina e pemetrexede era o padrão para o MPM irresssecável, mas os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) mudaram o cenário terapêutico. A combinação de nivolumabe e ipilimumabe foi aprovada pelo FDA e EMA como tratamento de primeira linha para MPM irresssecável, após o estudo CheckMate-743, que mostrou uma sobrevida global mediana de 18,1 meses, superior à quimioterapia, com benefícios maiores em subtipos histológicos não-epitelioides. [13]

Outras abordagens imunoterapêuticas, como terapias com células CAR-T e vacinas de células dendríticas, mostraram eficácia inicial, mas ainda enfrentam desafios. Combinações de ICIs com agentes antiangiogênicos, como atezolizumabe e bevacizumabe, também estão em estudo com resultados promissores. [13,14] A pesquisa sobre biomarcadores preditivos, como PD-L1 e carga mutacional do tumor (TMB), está em andamento, embora os dados ainda sejam inconclusivos. A imunoterapia oferece novas esperanças para pacientes com mesotelioma, representando um avanço importante no manejo da doença. [15]

METODOLOGIA/SELEÇÃO DE ARTIGO

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura conduzida com base na estratégia PVO (População, Variáveis envolvidas e Resultado Esperado). A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed-MEDLINE, abrangendo o período de 2019 a 2024. Foram utilizados descritores como "Malignant Mesothelioma", "Innovative" e "Immunotherapy", combinados com os operadores booleanos "AND" e "OR". O objetivo principal foi explorar abordagens inovadoras de imunoterapia para Mesotelioma Maligno.

2180

Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos para esta revisão foram: artigos publicados entre 2019 e 2024, escritos em inglês, disponíveis na íntegra, e que abordassem diretamente os temas especificados. Foram considerados estudos de revisão, meta-análises, e estudos observacionais e experimentais. Excluíram-se da análise artigos que não estavam disponíveis na íntegra, que abordavam intervenções não relacionadas à imunoterapia para Mesotelioma Maligno, ou que foram publicados fora do período especificado.

Processo de Seleção

A seleção dos artigos foi conduzida por dois pesquisadores de forma independente. Primeiramente, os artigos foram selecionados com base nos títulos e resumos, aplicando os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. A busca foi realizada na base de dados, resultando em inicialmente 536 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão, 502 artigos foram excluídos, restando 34 artigos para análise. Entre eles, 1 artigo foi identificado como duplicado, sendo removido, totalizando 33 artigos. Esses artigos foram submetidos à leitura na íntegra, resultando na exclusão de 13 estudos que não atenderam aos critérios de exclusão previamente definidos. Ao final, 20 artigos foram selecionados para compor a análise final desta revisão sistemática. Os resultados dos artigos selecionados foram posteriormente analisados e sintetizados para a discussão.

RESULTADOS

Na plataforma PubMed-MEDLINE foram encontrados como resultado da pesquisa 536 artigos com filtros aplicados, e, posteriormente, após a leitura dos títulos e resumos foram obtidos 34 artigos (Figura 1). Após isso, ainda foi encontrado um duplicado e removido, resultando no total de 33 artigos restantes. Esses artigos foram lidos na íntegra e os resultados principais sintetizados abaixo, na tabela 1.

2181

Figura 1 – Fluxograma de resultados.

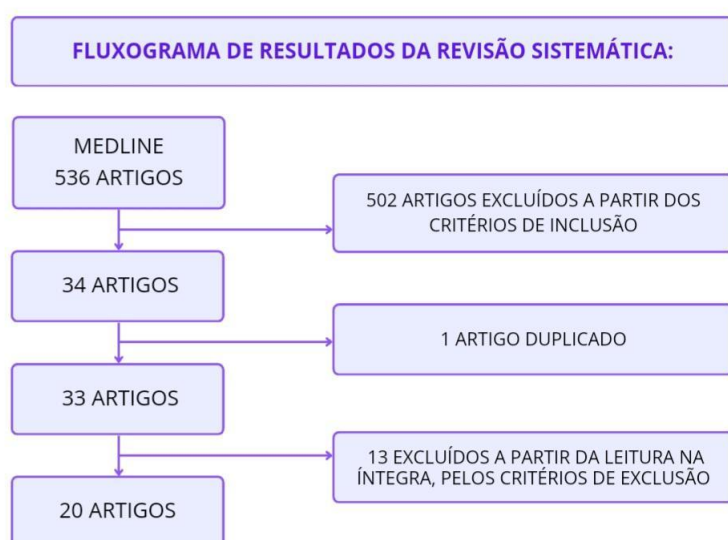


Tabela 1 – Síntese dos principais resultados encontrados nos artigos incluídos na presente revisão.

Dos 20 artigos analisados, o principal foco foi a imunoterapia no tratamento do mesotelioma pleural maligno, cujos trabalhos em 40% exploraram desde o uso de inibidores de checkpoint, como o anti-PD-1, até o papel das células T na resposta ao tratamento. [16, 17, 19, 20, 24, 26, 28, 32] Um segundo grupo de artigos, representando 20% do total, focou na identificação de biomarcadores e prognóstico, examinando a expressão de PD-1 e PD-L1 para prever a resposta ao tratamento. [21, 23, 28, 33] Além disso, 15% dos estudos investigaram tratamentos multimodais, como a combinação de quimioterapia com imunoterapia, avaliando sua eficácia em comparação com terapias isoladas. [22, 25, 29] Outra abordagem explorada, presente em 10% dos artigos, foi o uso de terapias inovadoras, como a fototerapia e terapias-alvo específicas. [30, 31] Por fim, 5% dos estudos voltaram-se para guias clínicos e consensos sobre o diagnóstico e tratamento do mesotelioma pleural maligno. [18]

Esses resultados mostram uma forte concentração de estudos sobre imunoterapia e o uso de biomarcadores para guiar o tratamento, com uma variedade de enfoques nos outros aspectos do manejo clínico da doença.

DISCUSSÃO

Os avanços no tratamento na terapia de primeira linha para o mesotelioma pleural maligno nas últimas décadas foram escassos, mas existentes. A combinação quimioterápica de platina/pemetrexede constituiu a terapia de primeira linha padrão desde 2004, mas há debates sobre novas alternativas que obtenham maior sobrevida e qualidade de vida aos pacientes [29]. Em relação à imunoterapia para o tratamento do mesotelioma pleural maligno (MPM), há a crescente relevância dos inibidores de checkpoint imunológico, como demonstrado por vários estudos recentes incluídos nesta revisão [29]. Em um estudo conduzido na Espanha foi evidenciado que o nivolumabe (é anti ao receptor de superfície de morte celular programada 1 [PD-1]) foi eficaz em pacientes que não responderam à quimioterapia, prolongando a sobrevida [16]. Neste estudo, cujo paciente sobreviveu mais de dez anos, assintomático, fora de tratamento e com a doença radiologicamente estável, usando dois inibidores de checkpoint imunológico, nivolumabe e tremelimumabe (anti proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico [CTLA-4]), em associação com três diferentes linhas de quimioterapia (cisplatina-pemetrexede, vinorelbina e reexposição de platina) [33]. A adição de bevacizumabe à cisplatina

mais pemetrexede também demonstrou um benefício significativo para a sobrevida global dos pacientes estudados [29]. Este estudo incluiu pacientes que a maior tinha exposição prévia ao amianto e foram tratados com quimioterapia, linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) são a representação de células imunes que fazem o reconhecimento do antígeno tumoral, quando se trata do Mesotelioma Pleural Maligno a exposição prévia do amianto vai gerar um ambiente tumoral com níveis baixos de TILS [23]. Em um outro tipo de estudo os pacientes receberam nintedanibe 150 mg por via oral duas vezes ao dia (bid), em combinação com doses fixas intravenosas de pembrolizumabe 200 mg por cerca de 30 minutos a cada três semanas (Q3W) [23]. Os objetivos destes estudos foram determinar a tolerabilidade e a segurança dessa combinação e também identificar biomarcadores preditivos de eficácia ou resistência a esta terapia combinada [24]. Aqui também foi descrito que a combinação nivolumabe-ipilimumabe mostrou promissor efeito inibitório duplo, conjuntamente [16]. Esses achados estabeleceram o nivolumabe-ipilimumabe como uma alternativa eficaz para pacientes com MPM irrissecável, reduzindo o risco de morte em 26% quando comparado à quimioterapia padrão [18]. A pesquisa feita fortalece o que foi dito sobre a combinação de ipilimumab mais nivolumab obtendo uma melhora em um intervalo de tempo de 4 meses (mOS), quando comparado com o método tradicional de quimioterapia dupla baseada em platina [18, 27]. Em uma análise realizada comparando a quimioterapia considerada de primeira linha com a combinação de imunoterapia nivolumabe mais ipilimumabe, a imunoterapia obteve desfechos significativos de melhora da sobrevida global, sendo que, 14% dos pacientes tratados com imunoterapia estavam vivos e sem progressão da doença, enquanto acontecia o mesmo com 1% dos pacientes tratados com quimioterapia [29]. Com um acompanhamento de 3 anos, os resultados confirmam os benefícios superiores e duráveis do nivolumabe mais ipilimumabe, por aproximadamente 1 ano após a cessação da imunoterapia [29]. Conforme os pacientes estão sendo tratados com antiangiogênicos para tumores indicam um resultado muito mais expressivo positivamente comparado com uma quimioterapia comum [25]. Um novo estudo está baseado em um dispositivo aprovado recentemente que deve ser utilizado com platina-pemetrexede [26]. No entanto, o trabalho ao investigar a citotoxicidade das células T V δ 2 em combinação com anti-PD1, mostrou que, embora o anti-PD1 promova a regressão tumoral em modelos animais, ele não melhora significativamente a piroptose induzida pelas células T $\gamma\delta$ [17]. Isso sugere que o mecanismo de ação do anti-PD1 pode ser limitado em certos contextos, como também discutido por Sun et al. (2021), que mencionaram a resistência primária aos inibidores de checkpoint

imunológico como uma barreira significativa para a eficácia generalizada dessas terapias [20]. Outras terapias com diferentes medicamentos também demonstraram efeitos significativos que podem contribuir para um tratamento mais efetivo da doença foi avaliado o agonista murino estimulador de genes interferon (Stimulator of Interferon Genes, STING) para o mesotelioma pleural maligno, chamado ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA) [31]. Os resultados do estudo demonstraram que o DMXAA pode exercer efeitos tóxicos diretos em células do mesotelioma, aumentando a apresentação de antígenos tumorais [31]. Houve uma nova fototerapia direcionada à podoplanina (PDPN) para o mesotelioma: fotoimunoterapia próxima ao infravermelho e um anticorpo anti PDPN [30]. Essa combinação levou a uma redução significativa no volume do tumor em modelos in vivo [30]. Os dados refletem a respeito da importância que a histologia dos tumores de MPM tem na resposta ao tratamento, influenciando-a diretamente [22]. Nesse estudo, pacientes com tumores epitelioides apresentaram melhor sobrevida do que quando tratados com quimioterapia de primeira linha baseada em platina e pemetrexede [22]. Isso levanta a hipótese de que a combinação de imunoterapia com quimioterapia possa ser benéfica em determinados subgrupos histológicos, que identificaram subtipos moleculares de MPM com base em padrões associados a danos (DAMPs), os quais podem influenciar a eficácia da imunoterapia [21]. O estudo dos mecanismos também pode contribuir para se chegar a tratamentos diferenciados [21]. A PD-1 é um receptor de superfície que está presente nos linfócitos T e B, que se liga às proteínas ligantes de morte programada 1 e 2 (PD-L1 e PD-L2, respectivamente) [21]. O estudo sugere que a alta (>10%) expressão de PD-L1 de células tumorais no mesotelioma pleural maligno prevê independentemente uma pior sobrevida global nesse tipo de neoplasia [28]. Encontraram que células T gd mostraram atividade citotóxica contra o mesotelioma maligno em três mecanismos distintos por meio de receptores NK, TCRs e CD16 [32]. Apesar dos imunobiológicos serem considerados uma terapia recente, em que muitos estudos estão em andamento e ainda são necessários para definir um guideline definitivo a escolha terapêutica personalizada, levando em consideração tanto as características histológicas quanto os perfis moleculares de cada paciente, ao verificar a potencialidade de resposta pelo organismo do paciente ao tratamento a ser oferecido [18, 20]. Ainda, se pode destacar um contraste do estudo que acredita que biomarcadores preditivos para terapia sistêmica não é mais uma forma de tratamento adequado, mas sim, o uso de histologia quando se trata do MPM para traçar uma linha de tratamento correta para o paciente [23]. Essa perspectiva corrobora para uma possível

combinação de tratamentos, como inibidores de checkpoint imunológico com agentes quimioterápicos, parece ser uma abordagem viável para superar a resistência e aumentar a eficácia terapêutica [21, 33]. Grupos multidisciplinares, conjuntamente, são necessários para rever as atuais classificações e guidelines e sugerir melhorias e alterações [21, 33].

CONCLUSÃO

Portanto, foi possível observar avanços importantes e desafios no tratamento do mesotelioma pleural maligno (MPM), com ênfase para o uso da imunoterapia e biomarcadores como ferramentas de orientação terapêutica. Embora a quimioterapia à base de platina seja o tratamento padrão de primeira linha, novas abordagens, como inibidores de checkpoint imunológico e terapias combinadas, mostraram resultados positivos, especialmente em pacientes refratários à quimioterapia. A combinação de nivolumabe e ipilimumabe, mostrou benefícios significativos em termos de sobrevida global e controle da progressão da doença, posicionando-se como uma alternativa eficaz à quimioterapia tradicional.

Apesar disso, muitos pacientes ainda não respondem adequadamente às terapias atuais, sendo a resistência um problema frequente. A busca por novos biomarcadores, como a expressão de PD-L1, e o desenvolvimento de estratégias multimodais continuam sendo áreas de intensa pesquisa. A individualização do tratamento, considerando perfis moleculares e histológicos, é a forma mais promissora para otimizar os resultados terapêuticos. Contudo, ainda há a necessidade de estudos mais amplos e de longo prazo que validem essas abordagens, além da importância de revisões contínuas dos guidelines por equipes multidisciplinares, para que o manejo do MPM evolua de forma eficaz, garantindo melhor qualidade de vida aos pacientes.

Esses esforços são fundamentais para que o tratamento do MPM avance de maneira eficaz, buscando não apenas aumentar a sobrevivência, mas também melhorar a qualidade de vida dos pacientes. À medida que novas terapias são integradas e nossa compreensão dos mecanismos biológicos avança, surgem perspectivas promissoras para o tratamento desse câncer desafiador. A colaboração entre pesquisadores, médicos e instituições será crucial para transformar essas esperanças em práticas clínicas reais.

REFERÊNCIAS

- [1] RAM Kumar Sahu, et al. “Malignant Mesothelioma Tumours: Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Therapies Accompanying Clinical Studies.” *Frontiers in Oncology*, vol. 13, 4 July 2023, <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1204722>.
- [2] MAZUREK, Jacek M., et al. “Malignant Mesothelioma Mortality — United States, 1999–2015.” *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 66, no. 8, 3 Mar. 2017, pp. 214–218, www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6608a3.htm, <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6608a3>.
- [3] SCHUMANN, Sven Oliver, et al. “Epidemiology, Diagnosis and Treatment of the Malignant Pleural Mesothelioma, a Narrative Review of Literature.” *Journal of Thoracic Disease*, vol. 13, no. 4, Apr. 2021, pp. 2510–2523, <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2761>.
- [4] DACIC, Sanja. “Pleural Mesothelioma Classification—Update and Challenges.” *Modern Pathology*, vol. 35, no. S1, 31 Aug. 2021, pp. 51–56, <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00895-7>.
- [5] ETTINGER, David S, et al. “Mesothelioma: Peritoneal, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 21, no. 9, 1 Sept. 2023, pp. 961–979, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37673108/#full-view-affiliation-1, <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0045>.
- [6] KINDLER, Hedy L., et al. “Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, no. 13, 1 May 2018, pp. 1343–1373, <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.6394>.
- [7] MOORE, Alastair J, et al. “Malignant Mesothelioma.” *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 3, 2008, p. 34, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19099560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19099560/), <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-34>.
- [8] ETTINGER, David S., et al. “Malignant Pleural Mesothelioma.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 10, no. 1, Jan. 2012, pp. 26–41, <https://doi.org/10.6004/jnccn.2012.0006>.
- [9] BIANCO, Andrea, et al. “Clinical Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma.” *Journal of Thoracic Disease*, vol. 10, no. Suppl 2, 1 Jan. 2018, pp. S253–S261, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830561/#11](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830561/#11), <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.09>.
- [10] RAM Kumar Sahu, et al. “Malignant Mesothelioma Tumours: Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Therapies Accompanying Clinical Studies.” *Frontiers in Oncology*, vol. 13, 4 July 2023, <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1204722>.
- [11] PORCEL, José Manuel. “Mesotelioma Pleural.” *Medicina Clínica*, May 2022, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.03.007>.

- [12] KLEBE, Sonja, et al. “The Highlights of the 15th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group – Do Molecular Concepts Challenge the Traditional Approach to Pathological Mesothelioma Diagnosis?” *Lung Cancer*, vol. 163, 6 Nov. 2021, pp. 1–6, [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34864334/](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.10.019), <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.10.019>.
- [13] FENNELL, Dean A., et al. “Immunotherapy Approaches for Malignant Pleural Mesothelioma.” *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 19, no. 9, 1 July 2022, pp. 573–584, <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00649-7>.
- [14] BAKKER, Emyr, et al. “Immunotherapy Advances for Mesothelioma Treatment.” *Expert Review of Anticancer Therapy*, vol. 17, no. 9, 31 July 2017, pp. 799–814, <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1358091>.
- [15] KURYK, Lukasz, et al. “Novel Insights into Mesothelioma Therapy: Emerging Avenues and Future Prospects.” *Frontiers in Oncology*, vol. 12, 2022, p. 916839, [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35785199/](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.916839), <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.916839>.
- [16] LÓPEZ-CASTRO, R. et al. Advances in Immunotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma: From Emerging Strategies to Translational Insights. *Open Respiratory Archives*, v. 6, n. 3, p. 100323, 5 abr. 2024. DOI: 10.1016/j.opresp.2024.100323. PMID: 38660145; PMCID: PMC11041830.
- [17] LUI, K. S. et al. Anti-PD1 does not improve pyroptosis induced by $\gamma\delta$ T cells but promotes tumor regression in a pleural mesothelioma mouse model. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1282710, 23 nov. 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1282710. PMID: 38077396; PMCID: PMC10701743.
- [18] WANG, Q. et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *Thoracic Cancer*, v. 14, n. 26, p. 2715–2731, 2023. DOI: 10.1111/1759-7714.15022.
- [19] HOTTA, K.; FUJIMOTO, N. Current evidence and future perspectives of immune-checkpoint inhibitors in unresectable malignant pleural mesothelioma. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, v. 8, n. 1, e000461, 2020. DOI: 10.1136/jitc-2019-000461.
- [20] SUN, B. et al. Current status and progress in immunotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, v. 8, n. 2, p. 91–99, 2022. DOI: 10.1002/cdt3.18.
- [21] LIU, Z. et al. Damage-associated molecular patterns and sensing receptors based molecular subtypes in malignant pleural mesothelioma and implications for immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1104560, 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1104560.
- [22] CEDRES, S. et al. Efficacy of chemotherapy for malignant pleural mesothelioma according to histology in a real-world cohort. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 21357, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-00831-4.

- [23] CEDRES, S. et al. Expression of TILs and Patterns of Gene Expression from Paired Samples of Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) Patients. *Cancers*, v. 15, n. 14, p. 3611, 2023. DOI: 10.3390/cancers15143611.
- [24] DANLOS, F. X. et al. Genomic Instability and Protumoral Inflammation Are Associated with Primary Resistance to Anti-PD-1 + Antiangiogenesis in Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancer Discovery*, v. 13, n. 4, p. 858–879, 2023. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0886.
- [25] MASSAFRA, R. et al. Informative Power Evaluation of Clinical Parameters to Predict Initial Therapeutic Response in Patients with Advanced Pleural Mesothelioma: A Machine Learning Approach. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 6, p. 1659, 2022. DOI: 10.3390/jcm11061659.
- [26] TSAO, A. S.; PASS, H. I.; RIMNER, A.; MANSFIELD, A. S. New Era for Malignant Pleural Mesothelioma: Updates on Therapeutic Options. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 40, n. 6, p. 681–692, 2022. DOI: 10.1200/JCO.21.01567.
- [27] VITA, E. et al. Oncological frontiers in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 11, p. 2290, 2021. DOI: 10.3390/jcm10112290. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10112290>.
- [28] BRCIC, L. et al. Prognostic impact of PD-1 and PD-L1 expression in malignant pleural mesothelioma: an international multicenter study. *Translational Lung Cancer Research*, v. 10, n. 4, p. 1594–1607, 2021. DOI: 10.21037/tlcr-20-1114.
- [29] CEDRES, S.; FELIP, E. Resultados do CheckMate743 de 3 anos: toque na imunoterapia para o tratamento do mesotelioma pleural maligno. *Annals of oncology*, v. 33, n. 5, p. 457–459, 2022. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.03.004.
- [30] NISHINAGA, Y. et al. Targeted Phototherapy for Malignant Pleural Mesothelioma: Near-Infrared Photoimmunotherapy Targeting Podoplanin. *Cells*, v. 9, n. 4, p. 1019, 2020. DOI: 10.3390/cells9041019.
- [31] GRAHAM, P. T. et al. The STING agonist, DMXAA, reduces tumor vessels and enhances mesothelioma tumor antigen presentation yet blunts cytotoxic T cell function in a murine model. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 969678, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.969678.
- [32] UMEYAMA, Y. et al. Three distinct mechanisms underlying human $\gamma\delta$ T cell-mediated cytotoxicity against malignant pleural mesothelioma. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1058838, 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1058838.
- [33] CERBONE, L. et al. Unprecedented long-term survival in a patient with malignant pleural mesothelioma treated with subsequent systemic chemo- and immunotherapeutic regimens. *Thoracic Cancer*, v. 14, n. 5, p. 524–527, 2023. DOI: 10.1111/1759-7714.14789.