



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Главный военный  
клинический госпиталь  
им. акад. Н.Н. Бурденко

# Эффективность иммунотерапии при метастатической мезотелиоме плевры

С.А. Смолин<sup>1</sup>, П.С. Феоктистова, к.м.н.<sup>1</sup>, А.В. Смолин, к.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Сергей Алексеевич Смолин, s.smolin@mknc.ru

Для цитирования: Смолин С.А., Феоктистова П.С., Смолин А.В. Эффективность иммунотерапии при метастатической мезотелиоме плевры. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (17): 68–70.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-17-68-70

*В статье представлен пока редкий для России клинический случай эффективности иммунотерапии у молодой женщины с метастатической мезотелиомой плевры.*

**Ключевые слова:** мезотелиома плевры, воздействие асбеста, иммунотерапия, цисплатин, пеметрексед, химиотерапия, ниволумаб, ипилиумаб

## Введение

Мезотелиома плевры – редкая злокачественная опухоль, которая возникает из мезотелия, выстилающего плевру. Болезнь характеризуется агрессивным течением и этиологически объясняется воздействием асбеста. Обычно диагноз устанавливают на поздних стадиях болезни, когда показано только паллиативное лечение. Однако за последние годы удалось достигнуть внушительных успехов в борьбе с этим смертельным заболеванием. Речь, в частности, идет о такой опции, как иммунотерапия.

## Клинический случай

34-летняя женщина в январе 2020 г. была госпитализирована по каналу скорой помощи с жалобами на выраженную одышку в покое, сухой кашель и периодическое повышение температуры до 37,5 °С. Семейный и трудовой анамнезы не отягощены.

В ходе ультразвукового исследования плевральных полостей выявлены узловые образования и большое количество жидкости. При плевральной пункции эвакуировано 2,5 л серозной жидкости. Выполнена видеоторакоскопическая биопсия узлового образования с плевры справа. По результатам гистологического исследования – подозрение на плоскоклеточный рак. Учитывая несоответствие клинической картины морфологическому диагнозу, в Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова провели иммуногистохимическое исследование. Экспрессия подоплатина, кальретинина, p53 и цитокератина AE1/AE3 в опухолевых клетках свидетельствовала о наличии у пациентки мезотелиомы легкого.

При повторной компьютерной томографии (КТ) выявлены многочисленные узловые образования по плевре с инвазией в мягкие ткани грудной клетки сзади. Принимаю во внимание многоочаговое распространение на окружающие мягкие ткани, процесс расценили технически нерезектабельным (T4 – стадия IIIB).

В рамках стандарта первой линии терапии распространенной мезотелиомы плевры был выбран режим «пеметрексед

500 мг/м<sup>2</sup> в первый день и цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в первый день каждого 21-дневного цикла». Пациентка переносила лечение удовлетворительно и уже после второго курса терапии отмечала снижение выраженности болевого синдрома и уменьшение самого крупного образования (9–10-е межреберье по заднеподмышечной линии). С учетом положительной динамики на фоне противоопухолевого лечения и данных исследования MAPS проводимую терапию усилили препаратом бевацизумаб 15 мг/кг каждые три недели. К сожалению, эффект от терапии оказался недлительным. При контрольном обследовании после шестого курса терапии зафиксировано прогрессирование заболевания в виде увеличения объема поражения париетальной и висцеральной плевры правого легкого, увеличения конгломератов внутригрудных лимфатических узлов и появления ненапряженного асцита (рис. 1). Соматический статус пациентки снизился с 1 до 2 по шкале ECOG, усилился болевой синдром с 2 до 5 баллов по визуальной аналоговой шкале в области образования мягких тканей на уровне 9–10-го межреберья по заднеподмышечной линии. В целях купирования болевого синдрома в августе 2020 г. провели курс паллиативной лучевой терапии на опухоль грудной стенки справа (разовая очаговая доза (РОД) 6 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 24 Гр) и зону поражения костальной плевры и мягких тканей в области 9-го и 10-го межреберья по заднеподмышечной линии справа (РОД 4 Гр, СОД 24 Гр). Поскольку опухолевый процесс прогрессировал, пациентке была показана противоопухолевая терапия второй линии. Ее выбор основывался на позитивных данных исследований INTPATE и MAPS2 [1, 2]. Иммунотерапию в режиме «ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые три недели + ипилиумаб 1 мг/кг каждые шесть недель» пациентка переносила удовлетворительно, без какой-либо токсичности.

КТ после трех курсов иммунотерапии показала частичный регресс опухоли: уменьшение объема узлового поражения плевры правого легкого, внутригрудных лимфатических узлов и подмышечных лимфоузлов справа более чем на 50%, полный регресс узлового образования мягких тканей



на уровне 8–9-го межреберья справа и уменьшение размеров рядом расположенного узла, расправление и восстановление воздушности легочной ткани правого легкого, отсутствие асцита (рис. 2). Однако пациентка отметила появление учащенного сердцебиения и нарастание одышки. При эхокардиографии визуализировалась жидкость в перикарде с сепарацией листков на 35 мм. Выполнена эвакуация жидкости из перикарда, проведена фотодинамическая терапия на область перикарда и остаточных очагов по плевре с положительным клиническим эффектом. Продолжена иммунотерапия в прежнем режиме. ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография)/КТ показала уменьшение метаболизма и размеров внутригрудных лимфатических узлов, очаги по плевре прежних размеров – сохранялся частичный ответ опухоли. На текущий момент пациентка получает иммунотерапию свыше 20 месяцев без клинического ухудшения самочувствия. При последнем контроле в январе 2022 г. признаки прогрессирования заболевания отсутствовали.

### Обсуждение

Мезотелиома представляет собой крайне агрессивное заболевание, возникающее из мезотелия плевральной и брюшной полостей, влажной оболочки или перикарда. В 80% случаев заболевание имеет плевральное происхождение. Наиболее распространенной причиной развития злокачественной мезотелиомы является ингаляционное воздействие асбеста, причем примерно в 70% случаев задокументированное.

С 2003 г. химиотерапия цисплатином в комбинации с пеметрекседом стала стандартом лечения мезотелиомы плевры. Добавление к цисплатину пеметрекседа позволило увеличить медиану общей выживаемости с 9,3 до 12,1 месяца, а частоту объективного ответа – с 17 до 41% [3].

Следует отметить, что в исследовании EMPHACIS у пациентов, получавших сопроводительную терапию фолиевой кислотой и витамином B<sub>12</sub>, отмечался наибольший выигрыш в выживаемости с меньшей токсичностью [3]. Исследование MAPS стало следующим ключевым событием. Добавление антиангиогенного препарата бевацизумаб к известной комбинации цисплатина и пеметрекседа способствовало увеличению медианы выживаемости без прогрессирования с 7,3 до 9,2 месяца, медианы общей выживаемости – с 16,1 до 18,8 месяца. При этом возросла токсичность лечения, в частности увеличилась частота артериальной гипертензии, тромбоэмболических осложнений и протенинурии [4]. Однако до недавнего времени эффективность второй линии терапии при раннем прогрессировании заболевания (менее шести месяцев от момента окончания последнего курса химиотерапии) нельзя было назвать выдающейся. Наиболее часто используемыми препаратами были винорелбин в монорежиме (медиана общей выживаемости – 9,2 месяца, частота объективного ответа – 16%) [5] или в комбинации с гемцитабином (медиана общей выживаемости – 10,9 месяца, частота объективного ответа – 10%) [6].

Крупный метаанализ 49 исследований второй линии терапии мезотелиомы показал необходимость дальнейших исследований новых препаратов (медиана объединенной общей выживаемости – 7,86 месяца, частота объективного ответа всего 8,63%) [7, 8].

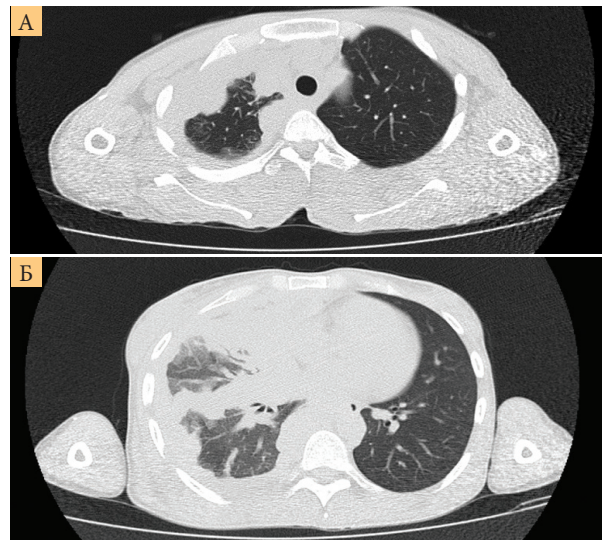


Рис. 1. КТ после шестого курса лечения: прогрессирование заболевания (А (аксиальный срез верхнего средостения) – утолщение плевры правого легкого, Б (аксиальный срез нижнего средостения) – увеличение конгломератов внутригрудных лимфатических узлов, дальнейшее распространение опухолевого поражения на паренхиму)

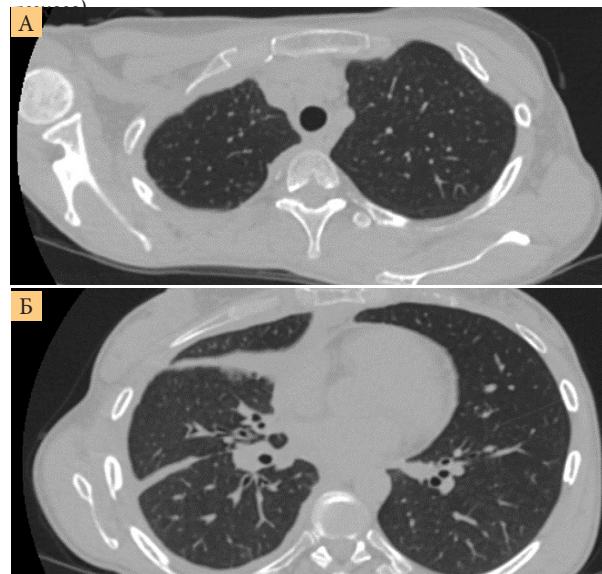


Рис. 2. КТ после трех курсов иммунотерапии: частичный регресс опухоли (А (аксиальный срез верхнего средостения) – восстановление пневматизации легкого, Б (аксиальный срез нижнего средостения) – регресс опухолевого поражения)

Настоящим прорывом во второй линии лечения мезотелиомы плевры стало внедрение иммунотерапии. Исследование MAPS2 продемонстрировало многообещающую активность ниволумаба в монорежиме и комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом без неожиданной токсичности. Медиана общей выживаемости составила 15,9 месяца в группе комбинированной иммунотерапии. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования не зависели от уровня экспрессии PD-L1 [1]. Эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба также отмечалась в датском исследовании II фазы INITIATE,



в котором частота объективного ответа достигла 29%, контроль за заболеванием наблюдался у 68% пациентов [2]. Результаты исследования II фазы иммунопрепарата тремелиума и исследования III фазы пембролизумаба оказались негативными у больных распространенной мезотелиомой, получавших терапию второй линии [9, 10]. В 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование комбинации ниволумаба и ипилимумаба уже в первой линии лечения, опираясь на данные исследования CheckMate 743 [11] – первого крупного рандомизированного исследования III фазы, подтвердившего преимущество комбинированной иммунотерапии перед стандартом терапии цисплатином и пеметрекседом. Преимущество отмечалось во всех исследуемых группах, особенно в группе пациентов с неэпителиоидной гистологией. Медиана общей выжива-

емости в группе иммунотерапии составила 18,1 месяца, в группе стандартной терапии – 14,1 месяца. У пациентов с мезотелиомой неэпителиоидной гистологии медиана общей выживаемости составила 18,1 и 8,8 месяца соответственно. В настоящее время проводятся свыше десяти крупных рандомизированных исследований иммуноонкологических препаратов для лечения резектабельной или распространенной мезотелиомы плевры [12].

Возможность назначения иммунотерапии в рамках второй и последующих линий лечения мезотелиомы плевры отражена в клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России и RUSSCO.

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность и удовлетворительную переносимость комбинированной иммунотерапии у пациентки с мезотелиомой плевры. ☺

## Литература

1. Scherpereel A., Mazieres J., Greillier L., et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *The Lancet Oncol.* 2019; 20 (2): 239–253.
2. Disselhorst M.J., Quispel-Janssen J., Lalezari F., et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Resp. Med.* 2019; 7 (3): 260–270.
3. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J., et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21 (14): 2636–2644.
4. Zalcman G., Mazieres J., Margery J., et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2016; 387 (10026): 1405–1414.
5. Stebbing J., Powles T., McPherson K., et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2009; 63 (1): 94–97.
6. Zucali P.A., Ceresoli G.L., Garassino I., et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer.* 2008; 112 (7): 1555–1561.
7. Cinausero M., Rihawi K., Sperandi F., et al. Chemotherapy treatment in malignant pleural mesothelioma: a difficult history. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (Suppl 2): S304–S310.
8. Petrelli F., Ardito R., Conti B., et al. A systematic review and meta-analysis of second-line therapies for treatment of mesothelioma. *Respir. Med.* 2018; 141: 72–80.
9. Maio M., Scherpereel A., Calabrò L., 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. *The Lancet Oncol.* 2017; 18 (9): 1261–1273.
10. Popat S., Curioni-Fontecedro A., Dafni U., et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann. Oncol.* 2020; 31 (12): 1734–1745.
11. Baas P., Scherpereel A., Nowak A.K., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021; 397 (10272): 375–386.
12. Menis J., Pasello G., Remon J. Immunotherapy in malignant pleural mesothelioma: a review of literature data. *Transl. Lung Cancer Res.* 2021; 10 (6): 2988–3000.

## The Effectiveness of Immunotherapy in Metastatic Pleural Mesothelioma

S.A. Smolin<sup>1</sup>, P.S. Feoktistova, PhD<sup>1</sup>, A.V. Smolin, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

<sup>2</sup> N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital

Contact person: Sergey A. Smolin, s.smolin@mknc.ru

*The article presents a clinical case of the effectiveness of immunotherapy for metastatic pleural mesothelioma in a young woman, which is still rare for Russia.*

**Key words:** pleural mesothelioma, asbestos exposure, immunotherapy, cisplatin, pemetrexed, chemotherapy, nivolumab, ipilimumab