

# Первый российский опыт применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба в первой линии лечения неоперабельной мезотелиомы плевры

Т. Д. Барболина<sup>1,2</sup>, С. Г. Багрова<sup>1</sup>, М. О. Мандрина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Цитостатическая терапия до настоящего времени оставалась «золотым стандартом» лечения неоперабельной мезотелиомы плевры с продолжительностью жизни около 9–18 месяцев. В статье представлен клинический случай успешного применения ингибиторов иммунных контрольных точек в первой линии лечения неоперабельной злокачественной мезотелиомы плевры и тактика коррекции иммуноопосредованных осложнений у относительно пожилой пациентки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мезотелиома плевры, двойная иммунотерапия, блокаторы иммунных контрольных точек, лекарственное лечение злокачественной мезотелиомы, иммуноопосредованные осложнения, иммуноопосредованный нефрит.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Clinical case of using combination of nivolumab and ipilimumab in first line of treatment for inoperable pleural mesothelioma

T. D. Barbolina<sup>1,2</sup>, S. G. Bagrova<sup>1</sup>, M. O. Mandrina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

## SUMMARY

Cytostatic therapy still remains the gold standard for the treatment of inoperable pleural mesothelioma with a life expectancy of about 9–18 months. The article presents the results of the use of immune checkpoint inhibitors in the first treatment line for inoperable malignant pleural mesothelioma and management of immune-related adverse events in an elderly patient.

**KEYWORDS:** Pleural mesothelioma, dual immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, drug treatment of malignant mesothelioma, immune-related adverse effect, renal immune-related adverse effect.

**CONFLICT OF INTEREST.** Authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Мезотелиома плевры считается орфанным заболеванием с медианой общей выживаемости в диапазоне от 9 до 18 месяцев и отсутствием улучшений показателей лечения за последние 15 лет как при локальном, так и метастатическом процессе. В данной статье представлен клинический случай применения двойной иммунотерапии при данном заболевании у пациентки, ранее не получавшей противоопухолевого лечения. Поскольку в 2017 году использование иммунотерапии в первой линии лечения мезотелиомы плевры было возможно только в рамках клинического исследования, данное наблюдение можно считать первым опытом применения такой терапии при нерезектабельной мезотелиоме плевры.

Пациентка К., 1946 года рождения, с апреля 2017 года отметила появление незначительного сухого кашля. В декабре 2017 года появились боли в нижнебоковых отделах

грудной клетки справа, одышка при физической нагрузке, продолжал беспокоить нечастый сухой кашель. В связи с ухудшением общего состояния и отсутствием эффекта от симптоматического лечения выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, при котором выявлен правосторонний плеврит. Пациентка была направлена на лечение в одну из районных больниц Московской области с диагнозом «метастатический плеврит». Выполнена плевральная пункция, по результатам которой выявлены атипичные клетки и заподозрены метастазы аденокарциномы по плевре. Направлена на консультацию в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина. Выполнена КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, торакоцентез 01.02.2018, биопсия плевры 06.03.2018 с последующим иммуноцитохимическим и иммуногистохимическим исследованиями. Установлен диагноз «эпите-

лионидная мезотелиома плевры справа. Рецидивирующий правосторонний плеврит. T1bN2M0 – III стадия».

В качестве варианта терапии ей было предложено участие в клиническом исследовании ChakeMate-743 «Международное рандомизированное открытое исследование III фазы по изучению ниволумаба в комбинации с ипилимумабом в сравнении с пеметрекседом в комбинации с цисплатином или карбоплатином в первой линии лечения нерезектабельной мезотелиомы плевры».

Пациентка включена в исследование 22.02.2018. Перед началом терапии 15.03.2018 была выполнена компьютерная томография с контрастным усилением, определены таргетные очаги по mRECIST (рис. 1), которые располагались преимущественно по медиастинальной плевре, максимальным размером до 1,8 см. Нетаргетными очагами были паратрахеальные лимфоузлы до 0,9 см, лимфоузлы в аортальном окне до 1,5 см и правосторонний плеврит.

Пациентка рандомизирована в группу двойной иммунотерапии и с 20.03.2018 получала ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели внутривенно и ипилимумаб 1 мг/кг каждые 6 недель внутривенно.

При контрольном обследовании после первого цикла, который включал в себя одно введение ипилимумаба и три введения ниволумаба, отмечено значительное уменьшение таргетных очагов на 82,9%, некоторые из них перестали определяться. Нетаргетные очаги сохранялись без динамики. Зарегистрирована частичная регрессия (рис. 2).

Переносимость лечения была удовлетворительной. Через 6 недель от начала лечения отмечено бессимптомное повышение уровня ТТГ до 8,53 мМЕ/л и снижение Т3 свободного до 3,8 пмоль/л. Пациентка консультирована эндокринологом, выполнено УЗИ щитовидной железы, выставлен диагноз деструктивного тиреоидита (вероятнее всего, иммуноопосредованного), для компенсации гипотиреоза назначен L-тироксин 50 мкг с последующим увеличением дозы. Лечение иммунными препаратами продолжено в полном объеме.



Рисунок 1. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием до начала лечения. Стрелками указаны пораженные участки плевры и лимфатические узлы.

При контрольном обследовании после второго цикла терапии отмечена дальнейшая положительная динамика: все таргетные очаги перестали определяться, нетаргетные оставались без динамики. (рис. 3).

Терапия продолжена без изменений. Гипотиреоз медикаментозно скорректирован.

При контрольном обследовании 15.10.2018 в S9 правого легкого обнаружены фокусы воспаления, что расценено как проявление бронхоиолита, а также незначительное увеличение лимфатического узла в аортальном окне с  $1,5 \times 1,3$  до  $1,7 \times 1,3$  см. С учетом отсутствия гипертермии, лейкоцитоза, кашля, одышки, рентгенологические изменения в легком были расценены как иммуноопосредованный пульмонит I степени. Противоопухолевое лечение было приостановлено.

При КТ-контроле через 3 недели в S9 правого легкого сохранялись фиброзные изменения, в базальных отделах нижней доли правого легкого – единичные фокусы скорее склеротического характера. Таргетные очаги по-прежнему не определялись, таким образом, сохранялась частичная регрессия опухоли. Решено продолжить лечение в полном объеме.

После девятого цикла комбинированной иммунотерапии отмечено дальнейшее уменьшение паратрахеальных лимфатических узлов с 0,9 до 0,7 см, лимфатических узлов в аортальном окне – с 1,3 до 1,0 см по наименьшему диаметру. Сохранялся стойкий частичный ответ.

К маю 2019 года (1 год лечения) отмечено повышение креатинина до 142 мкмоль/л. Клиренс креатинина при этом составил 33 мл/мин по формуле Кокрафта – Голта. Периферических отеков нет, диурез в норме. Нефропатия, вероятнее всего, носила иммуноопосредованный характер, введение ниволумаба отложено на неделю. Однако, несмотря на временную отмену иммунотерапии, в течение последующих 7 дней отмечался рост креатинина до 188 мкмоль/л со снижением его клиренса до 24 мл/мин, появились жалобы на тошноту и рвоту до трех раз в день (I степень по CTC AE V 4.0), анорексию II степени, общую слабость II степени. Все вышеуказанные симптомы были расценены как проявление интоксикации на фоне иммуноопосредованной нефротоксичности III степени. Начата кортикостероидная терапия метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь, дезинтоксикация реамберинем 1,5% – 400 мл в сутки внутривенно капельно. Специфическое лечение было отложено до улучшения общего состояния и нормализации показателей крови.



Рисунок 2. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием после первого курса лечения. Стрелками указаны пораженные участки плевры и лимфатические узлы.



Рисунок 3. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием после второго курса лечения. Стрелками указаны пораженные участки плевры и лимфатические узлы.

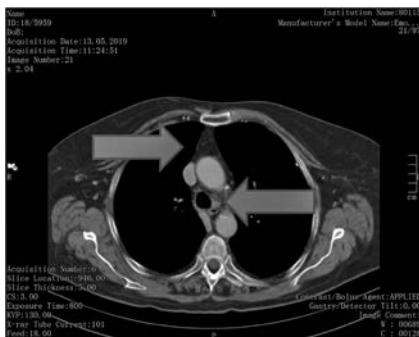


Рисунок 4.  
КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием после 10-го курса лечения. Стрелками указана полная регрессия контрольных очагов пораженной плевры и лимфоузлов.

Несмотря на проводимую терапию, состояние в динамике ухудшалось: рост креатинина – до 240 мкмоль/л, снижение клиренса – до 18 мл/мин, сохранялись жалобы на слабость, тошноту и рвоту, статус ECOG 2. Принято решение о полном прекращении иммунотерапии. Продолжены симптоматическая терапия и активное наблюдение.

Через месяц от начала симптоматической терапии и 1,5 месяца от последнего введения ниволумаба в биохимическом анализе крови появилась тенденция к улучшению, креатинин снизился до 127 мкмоль/л, клиренс креатинина – 35 мл/мин.

Доза метилпреднизолона была снижена до 0,5 мг/кг в сутки и далее снижалась постепенно на 4 мг каждые 3 дня. Полностью отменить стероиды не удалось: на дозе 23 мг в сутки вновь было отмечено повышение креатинина до 140 мкмоль/л, что подтверждает иммуноопосредованный характер данного нежелательного явления. Снижение дозы замедлено до 4 мг в неделю.

Уровень креатинина нормализовался в сентябре 2019 года.

Полностью отменить кортикостероиды удалось только в ноябре 2020 года.

Продолжение противоопухолевого лечения решено было отменить из-за иммуноопосредованного нефрита.

Длительность комбинированной иммунотерапии у данной пациентки составила 14 месяцев (с 20.03.2018 по 15.05.2019). При динамическом наблюдении, по данным КТ от 29.07.2019, сохранялся достигнутый полный ответ по таргетным очагам. Поскольку наименьшие диаметры нетаргетных лимфатических узлов средостения составляли меньше 1,0 см (0,7 см – паратрахеальный лимфоузел и 0,3 см – лимфоузел в аортальном окне), ответ по нетаргетным очагам также расценен как полный и общий ответ на проведенное лечение – как полная регрессия (рис. 4).

В октябре 2020 года пациентке проведена ПЭТ-КТ, по результатам которой данных о наличии активной опухолевой ткани не получено. Контрольные КТ-обследования пациентка проходила каждые 12 недель до 06.2022. Далее – раз в год. На момент 27.10.2022 сохраняется полная регрессия опухоли. Состояние пациентки стабильное, гипотиреоз медикаментозно компенсирован. Данных за пневмонит и нефрит нет. Других осложнений лечения не наблюдалось.

Таким образом, период наблюдения за пациенткой с момента начала лечения составил 5 лет, и полная регрессия опухоли при двойной иммунотерапии сохраняется на протяжении 4 лет.

## Дискуссия

На протяжении последних двух десятилетий в лечении злокачественной мезотелиомы плевры (МП) единственным активным режимом лечения оставалась комбинация цитостатиков пеметрекседа и цисплатина. Данная схема была одобрена на основании исследования III фазы EMPHACIS, опубликованного Vogelzang и соавт. в 2003 году. Она продемонстрировала увеличение частоты объективного ответа (ЧОО) с 16,7% при монотерапии цисплатином до 41,3% в группе комбинированного режима ( $p < 0,0001$ ); времени до прогрессирования (ВВП) – с 3,9 до 5,7 месяца соответственно ( $p = 0,0010$ ) и общей выживаемости (ОВ) – с 9,3 до 12,1 месяца соответственно ( $p = 0,0200$ ) [1].

Программа расширенного доступа и три нерандомизированных исследования II фазы в последующем показали сопоставимость показателей эффективности и общей выживаемости при замене цисплатина на карбоплатин, что стало обоснованным решением для лечения ослабленных пациентов для снижения потенциальной токсичности [2–4]. Оптимальный период лечения исторически зафиксировался на отметке шести курсов химиотерапии, а дальнейшая поддерживающая терапия пеметрекседом, как при лечении рака легкого, не показала преимуществ [5].

Гемцитабин в сочетании с производными платины изучался в нескольких исследованиях фазы II [6–9]. Частота объективного ответа при использовании этих комбинаций варьировала от 12 до 50% с приемлемым уровнем токсичности. Однако, несмотря на сопоставимую эффективность, в качестве химиотерапии первой линии более широкое применение получила комбинация пеметрекседа с соединениями платины, а гемцитабин являлся альтернативным вариантом.

Долгое время значимых прорывов в лечении этого заболевания не отмечалось. И в течение 19 лет пеметрексед, гемцитабин и цисплатин оставались единственными цитостатиками, одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и входящими в клинические рекомендации NCCN, ESMO, RUSSCO.

С целью улучшения результатов лечения проводились различные исследования по добавлению третьего активного агента в схему стандартного лечения. В 2015 году при исследовании цисплатина / пеметрекседа с бевацизумабом и нинтеданибом получены первые данные о целесообразности поддерживающей терапии анти-VEGF агентом. В обоих исследованиях поддерживающая анти-VEGF терапия продолжалась до прогрессирования заболевания после первых 4–6 циклов комбинированной химиотаргетной терапии [10, 11].

К сожалению, в ходе исследования LUME-Meso III фазы нинтеданиб не смог улучшить общую выживаемость. А вот добавление бевацизумаба к химиотерапии (ХТ) пеметрексед + цисплатин в исследовании MAPS улучшило как ВВП (9,2 против 7,3 месяца; ОР = 0,61; 95% ДИ: 0,50–0,75), так и ОВ (18,8 против 16,1 месяца; ОР = 0,77; 95% ДИ: 0,62–0,95), но привело к некоторому увеличению токсичности. Комбинация ХТ с бевацизумабом сегодня входит в рекомендации NCCN, Российского общества

клинической онкологии и Ассоциации онкологов России в качестве терапии первой линии нерезектабельной МП.

Попытка добиться улучшения эффективности лечения при добавлении бевацизумаба к альтернативному режиму химиотерапии с гемцитабином не улучшила показатели ОВ и ВБП у пациентов с МП. В исследовании фазы II, по данным Kindler и соавт., ЧОО составила 24,5 против 21,8%; мОВ – 15,6 против 14,7 месяца [12].

Несмотря на все это, прогноз при МП остается неблагоприятным: медиана ОВ при проведении ХТ составляет 12–18 месяцев, и преодолеть эту отметку за последние годы не удавалось. Основываясь на успехах иммунотерапии в онкологии, начат поиск молекулярно-биологических характеристик данной опухоли.

Клетки МП экспрессируют PD-L1 в 40% случаев, по данным A. S. Mansfield (2014) [13, 14]. Эти знания и отсутствие стандартов лечения II линии послужили началом изучения иммунотерапии при этой нозологии [14–18].

В исследованиях Ib–II фазы MAPS2, MERIT и NivoMes изучалась эффективность ниволумаба и его комбинация с ипилимумабом во второй и третьей линиях лечения после прогрессирования болезни на ХТ. Так, в исследовании MAPS2 в группе пациентов, получавших лечение ниволумабом и комбинацией ниво/ипи, 12-недельный контроль заболевания был достигнут у 25 (40%; 28–52) из 63 пациентов в группе ниволумаба и у 32 (52%; 39–64) из 62 пациентов в группе комбинированного лечения. Поскольку исследователями было заявлено, что первичная конечная точка будет достигнута, если контроль заболевания будет достигнут по крайней мере у 40% пациентов, то полученные результаты лишь убедили в необходимости дальнейшего изучения эффективности двойной иммунотерапии при МП.

В Японии ниволумаб был одобрен в августе 2018 года для пациентов с МП, получавших пеметрексед-платиновый дуплет, на основании результатов исследования MERIT. В исследование были включены 34 пациента. При минимальном периоде наблюдения 36 месяцев ЧОО составила 29,4% ( $n = 10$ ; 95% ДИ: 16,8–46,2), а медиана длительности ответа – 11,1 месяца. Двух- и трехлетняя ОВ составила 35,3% (95% ДИ: 19,9–51,0) и 23,5% (95% ДИ: 11,1–38,6) соответственно. Кроме того, двух- и трехлетняя ВБП составила 17,0% (95% ДИ: 6,3–32,0) и 12,7% (95% ДИ: 3,7–27,6) соответственно. Таким образом, ниволумаб в монорежиме продемонстрировал устойчивую долгосрочную эффективность, имея управляемый профиль безопасности.

К сожалению, лечение ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) при МП менее эффективно по сравнению с другими злокачественными новообразованиями. Исследования KEYNOTE-028, KEYNOTE-158 и PROMIS-meso были посвящены пембролизумабу [19–24]. Исследование PROMISE-meso фазы III не показало улучшения ВБП и ОВ во второй линии анти-PD-1 терапии (пембролизумаб) по сравнению с монокимиотерапией (выбором исследователей были гемцитабин или винорелбин) [25]. Считается, что отсутствие эффективности лечения ИКТ при МП связано с небольшим количеством

опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) при данной опухоли [26, 27] и иммуносупрессивного микроокружения опухоли [28, 29].

В исследовании DETERMINE анти-CTLA4 препарат тремелимуаб во II линии также не увеличил ОВ по сравнению с плацебо (7,7 месяца; ДИ: 6,8–8,9 в группе с тремелимуабом и 7,3 месяца, ДИ: 5,9–8,7 в группе с плацебо [OR = 0,92, 95% ДИ: 0,76–1,12];  $p = 0,41$ ) [30].

Изучение комбинации двух ингибиторов иммунных контрольных точек при ряде солидных опухолей не могло не остаться незамеченным и в отношении лечения МП. Надо отметить, что первые исследования комбинаций анти-PD1 и анти-CTLA4 препаратов при прогрессировании на стандартной терапии все более уверенно отрывали двери в изучении новых подходов к лечению данной нозологии. Так, исследование NIBIT-MESO (тремелимуаб + дурвалумаб) показало ЧОО у 11 (28%) из 40 пациентов, мВБП 5,7 месяца (ДИ: 1,7–9,7), и мОВ 16,6 месяца (ДИ: 13,1–20,1). А исследование INITIATE (ниволумаб + ипилимумаб) продемонстрировало ЧОО у 10 (29%) пациентов и контроль роста опухоли в 23 случаях из 34 (68%; 95% ДИ: 50,0–83,0) [31, 32].

Рандомизированное исследование CheckMate-743 стало переломным моментом в лечении МП [33]. Впервые два иммунных препарата ниволумаб и ипилимумаб сравнивались со стандартной ХТ у пациентов, ранее не получавших лечения по поводу неоперабельной МП. В исследование включались пациенты как с благоприятным эпителиоидным типом опухоли, так и с наиболее злокачественным саркоматоидным типом. Двойная иммунотерапия (ИТ) улучшила ОВ при обоих гистологических подтипах по сравнению со стандартной химиотерапией (18,1 против 14,1 месяца соответственно). Более того, число пациентов, удерживающих ответ через 4 года, составило 16% при иммунотерапии в сравнении с 0% при ХТ.

Впечатляющие отдаленные результаты: 2-летняя ОВ в группе с иммунотерапией составила 40,8% против 27,0% в группе с ХТ. ВБП за 4 года наблюдения составила 9% против 0% в группе с иммунотерапией против ХТ соответственно, а 4-летняя ОВ – 17 и 11% соответственно.

Ошеломительным результатом оказалось увеличение более чем в два раза мОВ у пациентов с неэпителиоидным гистотипом, получивших иммунотерапию (18,1 против 8,8 месяца в группе с ХТ), что, безусловно, не оставило никаких сомнений в том, что ипилимумаб и ниволумаб являются явно лучшим вариантом лечения при саркоматоидном и смешанном вариантах опухоли.

У пациентов с PD-L1-позитивными (более 1%) опухолями иммунотерапия также имела значимое преимущество в показателях выживаемости (18,0 месяца при иммунотерапии против 13,3 месяца при ХТ), что, в свою очередь, дает повод для более индивидуализированного подхода к отбору пациентов для иммунотерапии.

Менее ясна лечебная тактика лекарственного лечения для пациентов с эпителиоидным гистологическим подтипом опухоли. Медиана ОВ при проведении ИТ составила 18,7 месяца против 16,5 месяца в группе с ХТ. Не получено достоверной разницы между двумя лечебными подходами

при PD-L1-негативном варианте (МОВ при ИТ составила 17,3 месяца против 16,5 месяца при ХТ). Эти пациенты не получили явного преимущества от комбинированной иммунотерапии, и, таким образом, химиотерапия пеметрекседом с препаратами платины, возможно, с добавлением бевацизумаба, пока остается разумным вариантом первой линии лечения у них.

Как бы то ни было, исследование CheckMate-743 продемонстрировало важность иммунотерапии в лечении МП и открыло новую опцию терапевтических возможностей для увеличения продолжительности жизни пациентов с этим серьезным заболеванием.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Т. Д. Барболина, С. Г. Багрова. Сбор, обработка материала и написание текста: Т. Д. Барболина, М. О. Мандрина. Редактирование: С. Г. Багрова.

### Список литературы / References

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, 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: 2636–2644.
2. Kindler HL, Ismaili N, Armato SG III, et al: Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1343–1373.
3. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al: Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 756–63.
4. Castagneto B, Boffa M, Aihini E, et al: Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol* 2008; 19: 370–3.
5. Dudek AZ, Wang X, Gu L, et al: Randomized phase 2 study of maintenance pemetrexed versus observation for patients with malignant pleural mesothelioma without progression after first line chemotherapy. *Cancer and Leukemia Group B 30901 (Alliance)*. *Clin Lung Cancer* 2020; 21: 553–561.
6. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, et al: Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 25–30.
7. Favaretto AG, Aversa SM, Paccagnella A, et al: Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer* 2003; 97: 2791–7.
8. Castagneto B, Zai S, Dongiovanni D, et al: Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 223–6.
9. van Haarst JM, Baas P, Manegold Ch, et al: Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002; 86: 342–5.
10. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al: Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1405–14.
11. Grosso F, Steele N, Novello S, et al: Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results from the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3591–600.
12. de Gooijer C., Baas P., Burgers J. A. Current chemotherapy strategies in malignant pleural mesothelioma. *Transl. Lung Cancer Res.* 2018, Oct. Vol. 7, No. 5. P. 574–583.
13. Mansfield AS et al. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. *J Thorac Oncol.* 2014; 9 (7): 1036–1040.
14. Карпенко Т.Д. и др. Анализ экспрессии белка PD-L1 в клетках злокачественной мезотелиомы плевры. *Российский онкологический журнал.* 2018. Т. 23, № 1. С. 4–9.

- Karpenko T.D. et al. Analysis of PD-L1 protein expression in malignant pleural mesothelioma cells. *Russian journal of oncology.* 2018. Vol. 23, No. 1. P. 4–9.
15. Ellinger DS, Wood DE, Aiser DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Malignant Pleural Mesothelioma, Version 1.2021. *National Comprehensive Cancer Network.* Accessed January 15, 2021.
  16. Lieve L.A., Sterman D.H., Cornelissen R., Aerts J.G. Checkpoint blockade in lung cancer and mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196: 274–282.
  17. Zhang F., Gong W. Prognostic and clinicopathological utility of programmed death-ligand 1 in malignant pleural mesothelioma: A meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 83: 106481.
  18. Cedrés S., Ponce-Aix S., Zugazagoitia J., Sansano I., Enguita A., Navarro-Mendivil A., Martínez-Martí A., Martínez P., Felip E. Analysis of Expression of Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) *PLoS ONE.* 2015; 10: e0121071.
  19. Arnaud Scherpereel, Julien Mazieres, Laurent Greillier, Sylvie Lantuejoul, Pascal Dô 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. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (3): e132.
  20. Morigita Okada; Takashi Kijima, Keisuke Aoe; Terufumi Kato; Nobukazu Fujimoto 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): 5485–5492.
  21. Josine Quispel-Janssen, Vincent van der Noort, Jeltje F. de Vries, Sjaak Burgers, Wieneke Buikhuisen et al. Programmed Death 1 Blockade with Nivolumab in Patients with Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13 (10): 1569–1576.
  22. Evan W Alley, Juanita Lopez, Armando Santoro, Anne Morosky, Sanatan Saraf 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): 623–630.
  23. Timothy A Yap, Kazuhiko Nakagawa, Nobukazu Fujimoto, Kozo Kuribayashi, Tormod Kyre Guren et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced mesothelioma in the open-label, single-arm, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (6): 613–621.
  24. Popat S., Curioni-Fontecedro A., Dafni U., Shah R., O'Brien M, 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.
  25. Popat S., Curioni-Fontecedro A., Polydoropoulou V., Shah R., O'Brien M, Pope A. A multicentre randomized phase III trial comparing pembrolizumab (P) vs single agent chemotherapy (CT) for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma (MPM): results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9–15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol.* 2019; 30: v931.
  26. Marqá E, Siozopoulou V, de Waele J, Van Audenaerde J, Zwaenepoel K, Santermans E. Prognostic and predictive aspects of the tumor immune microenvironment and immune checkpoints in malignant pleural mesothelioma. *Oncolimmunology.* 2017; 6.
  27. Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science.* 2013; 339: 286–291.
  28. Minnema-Luiting J, Vroman H, Aerts J, Cornelissen R. Heterogeneity in immune cell content in malignant pleural mesothelioma. *Int J Mol Sci.* 2018; 19.
  29. Yap TA, Aerts JG, Popat S, Fennell DA. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17: 475–488.
  30. Maio M., Scherpereel A., Calabrò L., Aerts J., Cedrés S. 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): 1261–1273.
  31. Calabrò L., Rossi G., Morra A., Rosati C., Cutaia O. et al. Tremelimumab plus durvalumab retreatment and 4-year outcomes in patients with mesothelioma: A follow-up of the open label, non-randomised, phase 2 NIBIT-MESO-1 study. *Lancet Respir Med* 2021; 9 (9): 969–976.
  32. Disselhorst MJ, Quispel-Janssen J, Lalezari F, Monkhorst K, de Vries JF, van der Noort V, Harms E, Burgers S, Baas P. 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): 260–270.
  33. Baas P., Scherpereel A., Nowak A, Fujimoto N, Peters S. et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397 (10272): 375–386.

Статья поступила / Received 25.07.23

Получена после рецензирования / Revised 09.10.23

Принята в печать / Accepted 11.10.23

### Сведения об авторах

**Барболина Татьяна Дмитриевна**, врач-онколог, к.м.н., н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3<sup>1</sup>, ассистент кафедры онкологии факультета постдипломного дополнительного образования<sup>2</sup>. E-mail: katan4ik@list.ru. ORCID: 0000-0002-4548-1026

**Багрова Светлана Геннадиевна**, врач-онколог, к.м.н., н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1<sup>1</sup>. E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666

**Мандрина Марьяна Олеговна**, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 16<sup>1</sup>. E-mail: minavasaya@mail.ru

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимов» Минздрава России, Москва

**Автор для переписки:** Барболина Татьяна Дмитриевна. E-mail: katan4ik@list.ru

### About authors

**Barbolina Tatyana D.**, oncologist, PhD Med, research associate at Oncology Dept of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 3<sup>1</sup>, assistant at Dept of Oncology of the Faculty of Postgraduate Additional Education<sup>2</sup>. E-mail: katan4ik@list.ru. ORCID: 0000-0002-4548-1026

**Bagrova Svetlana G.**, oncologist, PhD Med, research associate at Oncology Dept of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 1<sup>1</sup>. E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666

**Mandrina Mariana O.**, oncologist at Oncology Dept of Surgical Methods of Treatment No. 16<sup>1</sup>. E-mail: minavasaya@mail.ru

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Barbolina Tatyana D. E-mail: katan4ik@list.ru

**Для цитирования:** Барболина Т.Д., Багрова С.Г., Мандрина М.О. Первый российский опыт применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба в первой линии лечения неоперабельной мезотелиомы плевры. *Медицинский алфавит.* 2023; (27): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-36-40>.

**For citation:** Barbolina T.D., Bagrova S.G., Mandrina M.O. Clinical case of using combination of nivolumab and ipilimumab in first line of treatment for inoperable pleural mesothelioma. *Medical alphabet.* 2023; (27): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-36-40>.

