

І.Л. Неміш

Перспективи застосування пембролізумабу в терапії раніше не лікованих хворих на поширену злоякісну мезотеліому плеври

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31098

Злоякісна мезотеліома плеври (ЗМП) — це рідкісна пухлина, розвиток якої пов'язаний з негативним впливом азбесту на організм людини. Останніми роками спостерігається тенденція до зниження захворюваності на ЗМП серед населення високорозвинених країн, що, імовірно, пов'язано з реалізацією національної політики щодо повної заборони азбесту в цих державах. Проте у країнах із середнім та низьким рівнем розвитку продовжує зберігатися тенденція до збільшення кількості випадків захворювань на ЗМП. У більшості хворих на ЗМП захворювання діагностують на пізніх неоперабельних стадіях. Згідно зі спільними настановами Європейського респіраторного товариства (The European Respiratory Society — ERS)/Європейського товариства торакальних хірургів (European Society of Thoracic Surgeons — ESTS)/Європейської асоціації кардіоторакальної хірургії (European Association for Cardio-Thoracic Surgery — EACTS)/Європейського товариства променевої терапії та онкології (European Society for Radiotherapy and Oncology — ESTRO) з ведення пацієнтів із ЗМП, рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) 2023 р. та вітчизняною настановою «Мезотеліома плеври» від 2022 р. варіантом терапії 1-ї лінії для пацієнтів з неоперабельною ЗМП є призначення хіміотерапії (пеметрекседо та цисплатину/карбоплатину) поєднано чи без бевацизумабу. При неефективності 1-ї лінії хіміотерапії в якості терапії 2-ї лінії може розглядатися застосування інгібіторів імунних контрольних точок (наприклад анти-PD-1 препаратів (пембролізумабу)). У настановах Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) 2021 р. зазначено, що у пацієнтів, які раніше не отримували імунотерапію, застосування пембролізумабу в 2-й лінії терапії має схожі результати з призначенням хіміотерапії в монорежимі (рівень рекомендацій II, C). Крім того, остаточні результати відкритого міжнародного рандомізованого дослідження IND227 3-ї фази застосування пембролізумабу поєднано зі стандартною хіміотерапією препаратами платини та пеметрекседом у пацієнтів із поширеною раніше не лікованою ЗМП у 1-й лінії терапії призвело до значущого покращення показників загальної виживаності (ЗВ), виживаності без прогресування (ВБП) та частоти об'єктивної відповіді (ЧОВ) незалежно від рівня експресії ліганду запрограмованої смерті 1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1), що відкриває нові перспективи в лікуванні попередньо не лікованих хворих на ЗМП.

Ключові слова: пембролізумаб; хіміотерапія; імунотерапія; перша лінія терапії; мезотеліома плеври.

ВСТУП

ЗМП — це рідкісна пухлина, виникнення якої пов'язано з негативним впливом азбесту на організм людини. Починаючи з 1960-х років, ця хвороба широко відома серед популяцій, які зазнали впливу азбесту, що відображалось зростанням кількості випадків розвитку захворювання серед чоловіків із середнім віком близько 70 років у країнах з високим рівнем доходу. Згодом понад 60 країн заборонили импорт і використання азбесту, проте у державах із середнім і низьким рівнем доходу виробництво та експорт азбесту продовжується. Сьогодні існує чіткий зв'язок між експозицією азбесту та ризиком розвитку ЗМП, який зростає з моменту 1-го опромінення [1]. Медіана ЗВ пацієнтів із ЗМП становить близько 1-го року після встановлення діагнозу, рівень 5-річної ЗВ становить близько 10% [2]. Згідно з останніми даними Глобальної статистики раку (Global Cancer Statistics — GLOBOCAN), смертність від мезотеліоми станом на 2020 р. становила 0,3% від усіх летальних випадків, пов'язаних із розвитком онкопатології [3]. Значне зниження тенденції до захворюваності на мезотеліому відмічають серед високорозвинених країн, що, імовірно, пов'язано з реалізацією національної політики щодо повної заборони азбесту в деяких країнах. Проте у країнах із середнім та низьким рівнем доходу продовжує спостерігатися тенденція до зростання кількості випадків розвитку захворювання. Підвищення захворюваності на мезотеліому серед жінок, імовірно, пов'язано зі збільшенням впливу азбесту із навколишнього середовища, тривалістю його післяекспозиційного періоду, що визначає пізній дебют захворювання [4]. У даних Національного канцер-реєстру України зазначені статистичні дані про захворюваність на мезотеліому (окрім мезотеліоми плеври) та окремо на злоякісні новоутворення плеври, на які припадає 120 випадків станом на 2021 р. [5].

ЕТИОЛОГІЯ ЗМП

У більшості випадків розвиток мезотеліоми пов'язаний із впливом азбесту, проте припускають також, що іонізуюче випромінювання може зумовити її розвиток, наприклад, у пацієнтів, які раніше отримували магнітне випромінювання при лімфомі Ходжкіна. В окремих даних встановлено, що генетичні фактори також можуть відігравати роль у розвитку ЗМП, зокрема у пацієнтів з рідкісною мутацією зародкової лінії в гені *BRCAl-асоційованого білка-1 (BAP1)*. *BAP1* є одним із генів, який найчастіше трапляється у пацієнтів із мезотеліомою, проте такі гени, як *NF2*, *TP53* і *SETD2*, також можуть бути причиною розвитку захворювання [6]. Куріння не належить до факторів ризику розвитку мезотеліоми, однак пацієнти, які палять та зазнали впливу азбесту, мають підвищений ризик розвитку раку легень [7].

КОНТРОЛЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗМП

Згідно з настановами NCCN 2023 р. пацієнтам із ЗМП рекомендовано проходити лікування за участю мультидисциплінарної команди. Варіантами терапії пацієнтів із ЗМП є хірургічне втручання, променева терапія (ПТ) та/або системна терапія. Проте у багатьох пацієнтів захворювання виявляють на запущеній стадії, при якій оперативне лікування не показане [7]. Тому перед початком мультимодального лікування, яке включає хіміотерапію, оперативне втручання та ПТ, лікарі-радіологи, хірурги, онкологи, спеціалісти з діагностичної візуалізації та пульмонологи повинні ретельно оцінити загальний стан пацієнта за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) грудної клітки та черевної порожнини з контрастом, щоб визначити стадію захворювання та можливість застосування цього виду лікування у хворих. Пацієнтам з операбельним захворюванням (хворі на ЗМП з клінічними стадіями I–IIA та епітеліоїдним підтипом ЗМП) можна провести додаткові обстеження для виключення наявності метастазів, а саме

позитронно-емісійну томографію (ПЕТ)/КТ, медіастиноскопію або трансбронхіальну пункцію під контролем ендобронхіально-ультразвуку/ендосонографію ультразвуково тонкоголково біопсію лімфатичних вузлів середостіння, магнітно-резонансну томографію (МРТ) з контрастом для оцінки можливого ураження грудної стінки, хребта, діафрагми або судин та при підозрі на ураження очеревини — відеосистентне торакокопічне хірургічне або лапароскопічне втручання. Крім того, перед початком оперативного втручання пацієнтам з епітеліоїдним підтипом ЗМП та клінічною стадією I–IIIA захворювання проводять функціональні легеневі тести, зокрема для визначення дифузійної здатності легень, вентиляційно-перфузійне сканування легень (якщо об'єм форсованого видиху за 1-шу с (ОФВ₁) <80%) та серцеві стрес-тести. Пацієнтам, які є кандидатами на операцію, може бути розглянуто проведення хіміотерапії у передопераційній або післяопераційній період з подальшим призначенням післяопераційної ПТ. Проведення тільки системної терапії рекомендовано хворим із функціональним статусом пацієнта згідно з критеріями Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) PS (performance status) 0–2 та неоперабельною ЗМП. Тактика спостереження може бути розглянута у пацієнтів із PS 0–2, яким неможливо провести хірургічне втручання та в яких відсутні симптоми захворювання. Проте при прогресуванні хвороби можна розглянути використання системної терапії. Пацієнтам із PS 3–4 рекомендовано проводити підтримуючу терапію. При плевральному випоті рекомендовано виконувати торакокопічний плевродез тальком чи встановити дренажний катетер, чи розглянути проведення терапевтичного/паліативного торакоцентзу з видалення плевральної рідини для зменшення вираженості задишки перед початком лікуванням або у пацієнтів, які не є кандидатами на більш агресивне лікування.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ У ПАЦІЄНТІВ З НЕОПЕРАБЕЛЬНОЮ ЗМП

Проведення тільки системної терапії рекомендовано пацієнтам із ЗМП та PS від 0 до 2, зокрема при неоперабельному захворюванні чи відмові від операції, при ПІБ–IV клінічних стадіях ЗМП незалежно від результатів гістології та при саркоматоїдному або 2-фазному підтипах ЗМП незалежно від клінічної стадії. Згідно зі спільними настановами ERS/ESTS/EACTS/ESTRO з ведення пацієнтів із ЗМП, рекомендаціями NCCN 2023 р. та вітчизняною настановою «Мезотеліома плеври» від 2022 р. варіантом терапії 1-ї лінії для пацієнтів з неоперабельною ЗМП є призначення хіміотерапії (пеметрекседу та цисплатину/карбоплатину) поєднано чи без бевацизумабу. При неефективності 1-ї лінії хіміотерапії в якості терапії 2-ї лінії можна розглядати застосування інгібіторів імунних контрольних точок (наприклад анти-PD-1 препаратів (пембролізумабу)) [7, 8, 9]. У настановах ESMO 2021 р. зазначено, що у пацієнтів, які раніше не отримували імунотерапію, застосування пембролізумабу у 2-й лінії терапії має схожі результати із призначенням хіміотерапії в монорежимі (*рівень рекомендації II, C*) [10]. Крім того, у настановах NCCN 2023 р. наведено дані й про можливість застосування схеми комбінації ніволумабу* (анти-PD-1 препарату) та іпіліумабу* у 1-й лінії терапії, перевагу якій варто надавати при 2-фазному (змішаному) чи саркоматоїдному підтипах ЗМП, що свідчать про перспективи застосування анти-PD-1 препаратів у 1-й лінії терапії неоперабельних пацієнтів із прогресуючою ЗМП, які раніше не отримували імунотерапії [7].

Останніми роками продовжує активно вивчатися ефективність та безпека низки препаратів імунної терапії при ЗМП, а саме анти-PD-1 препаратів (наприклад пембролізумабу) [7]. Ефективність пембролізумабу в дозі 200 мг кожні 3 тиж порівняно з монотерапією хіміопрепаратами (гемцитабіном або вінорельбіном) у пацієнтів із рецидивом ЗМП після прогресування на попередній лінії хіміотерапії на основі платини вивчалася у відкритому рандомізованому клінічному випробуванні III фази PROMISE-meso. Дослідження охоплено пацієнтів з PS 0–1 без оцінки рівня експресії

ліганду запрограмованої смерті 1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1). На момент завершення дослідження середній період спостереження становив 11,8 міс. Не виявлено різниці між двома групами порівняння щодо значень ВБП, оціненого сліпим незалежним центральним оглядом (Blinded Independent Central Review — BICR), та ЗВ, навіть при врахуванні частоти кросоверу (63% хворих отримували пембролізумаб після прогресування). Проте зафіксовано різницю щодо ЧОВ, яка у групі пембролізумабу становила 22% (95% довірчий інтервал (ДІ) 13–33%) порівняно з групою хіміотерапії, в якій цей показник становив 6% (95% ДІ 2–14%, $p=0,004$) [11]. Результати лікування пембролізумабом при ЗМП у реальних умовах з врахуванням таких характеристик пацієнта, як вік, стать, гістологічний підтип і даних про попередню терапію, представлені в дослідженні Y. Metaxas та співавторів (2018). Встановлено, що в загальній популяції обстежених осіб ЧОВ становила 18%, медіана ВБП — 3,1 міс, а медіана ЗВ — 7,2 міс. У пацієнтів зі PS 0 або 1 та тільки однією лінією попереднього лікування ЧОВ становила 37%, медіана ВБП — 3,7 міс, а медіана ЗВ — 10,2 міс, що свідчить про те, що ранній початок лікування пембролізумабом та нижчі значення PS асоціювалися з ліпшими результатами лікування пембролізумабом. У результаті дослідження автори зробили висновок про те, що анти-PD-1 терапія пембролізумабом може використовуватися у 2-й лінії лікування у пацієнтів із ЗМП [12]. У нерандомізованому багатокогортному дослідженні фази Ib KEYNOTE-028 представлені дані щодо застосування пембролізумабу у пацієнтів із прогресуючою ЗМП PD-L1-позитивною. Хворі отримували пембролізумаб у дозі 10 мг/кг маси тіла кожні 2 тиж протягом 2 років або до моменту початку прогресування хвороби чи появи ознак вираженої токсичності лікарських засобів або смерті пацієнтів, чи за рішенням лікаря. На момент середньої тривалості спостереження 18,7 міс медіана ВБП становила 5,8 міс (95% ДІ 3,4–8,2 міс), медіана ЗВ — 18,0 міс (95% ДІ 9,4 — не досягнуто). У 16 (64%) пацієнтів виявили розвиток побічних ефектів (ПЕ), пов'язаних з прийомом препарату, а у 5 (20%) — ПЕ 3–4 ступенів. Тобто монотерапія пембролізумабом мала значну клінічну користь у пацієнтів із PD-L1-позитивною ЗМП [13]. У дослідженні I фази P. S. Adusumilli та співавторів (2021) вперше наведені дані про те, що внутрішньоплевральне введення CAR T-клітин з наступним призначенням анти-PD-1 препаратів було безпечним і добре переносилося у пацієнтів із ЗМП. Медіана ЗВ після інфузії CAR T-клітин становила 23,9 міс, а показник 1-річної ЗВ становив 83%. Тобто автори зробили висновок про те, що введення CAR T-клітин з наступною блокадою PD-1 має потенціал для тривалого лікування солідних пухлин [14].

Остаточні результати 3-ї фази відкритого міжнародного рандомізованого дослідження IND227 з порівняння ефективності та безпеки застосування платини, пеметрекседу та пембролізумабу порівняно з призначенням платини та пеметрекседу у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, з прогресуючою неоперабельною ЗМП, представили Q. Chu та співавторів у 2023 р. У клінічному випробуванні взяли участь пацієнти віком від 18 років і старше з попередньо не лікованою прогресуючою неоперабельною ЗМП та ECOS0–1. Результати лікування, за даними оцінки вимірюваних розмірів пухлини та відповіді на лікування за даними КТ, оцінювали за модифікованими до застосування при мезотеліомі критеріями оцінки об'єктивної відповіді при солідних пухлинах (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours — RECIST 1.1). Пацієнти були виключені з дослідження за умови наявності нелікованих метастазів у центральну нервову систему (ЦНС), пневмонію, прийому глюкокортикоїдів у дозі вище, ніж 10 мг преднізолону на добу протягом 7 днів до моменту отримання 1-ї дози дослідного препарату або за наявності супутнього захворювання з тяжким перебігом або онкологічного захворювання. Пацієнти були випадковим чином розподілені в групу отримання тільки внутрішньовенної хіміотерапії (цисплатину/карбоплатину поєднано з пеметрекседом) у дозі 500 мг/м² кожні 3 тиж протягом максимуму до 6 циклів або групу отримання хіміотерапії в комбінації з внутрішньовенним введенням пембролізумабу в дозі 200 мг кожні 3 тиж (тривалістю до 2 років). Середній вік пацієнтів становив 71 рік (95% ДІ 66–75).

*Ніволумаб та іпіліумаб не зареєстровані в Україні.

При остаточному аналізі на момент середнього періоду спостереження 16,2 міс (95% ДІ 8,3–27,8) медіана ЗВ була значно довшою при застосуванні пембролізумабу, яка становила 17,3 міс (95% ДІ 14,4–21,3), порівняно з 16,1 міс (95% ДІ 1–18,2) у групі використання тільки хіміотерапії (відносний ризик (ВР) — 0,79; 95% ДІ 0,64–0,98, $p=0,0324$). Рівень 2- та 3-річної ЗВ становив 39% (95% ДІ 33–46%) та 25% (95% ДІ 20–33%) при лікуванні пембролізумабом і 33% (95% ДІ 27–40%) та 17% (95% ДІ 13–24%) відповідно при застосуванні тільки хіміотерапії. Медіана ЗВ у пацієнтів з неепітеліоїдним гістологічним підтипом ЗМП становила 12,3 міс (95% ДІ 8,7–21,2) у групі пембролізумабу проти 8,2 міс (95% ДІ 5,9–10,8) у групі хіміотерапії (ВР — 0,57; 95% ДІ 0,36–0,89), а при епітеліоїдному підтипі — 19,8 міс (95% ДІ 16,0–22,2) проти 18,2 міс (95% ДІ 16,0–20,4) у групі пембролізумабу та хіміотерапії відповідно (ВР — 0,89; 95% ДІ 0,70–1,13). Медіана ВБП становила 7,13 міс (95% ДІ 6,9–8,1) у групі пембролізумабу та 7,16 міс (95% ДІ 6,8–7,7) у групі отримання тільки хіміотерапії. Рівень 1-річної ВБП становив 26% (95% ДІ 21–33%) у групі пембролізумабу і 17% (95% ДІ 12–23%) у групі хіміотерапії. У підгрупі хворих з неепітеліоїдним підтипом ЗМП медіана ВБП становила 6,9 міс (95% ДІ 4,5–9,7) у групі пембролізумабу і 4,5 міс (95% ДІ 4,0–6,4) у групі хіміотерапії (ВР — 0,48; 95% ДІ 0,3–0,8), а у пацієнтів з епітеліоїдним підтипом ЗМП цей показник становить 7,13 міс (95% ДІ 6,9–8,1) та 7,39 міс (95% ДІ 7,0–8,4) в обох групах відповідно (ВР прогресування або смерті — 0,93; 95% ДІ 0,7–1). ЧОВ становила 62% (95% ДІ 55–68%) у пацієнтів, які отримували пембролізумаб, та 38% (95% ДІ 32–45%) у групі призначення тільки хіміотерапії (відношення шансів (ВШ) — 2,70; 95% ДІ 1,8–4,0; $p<0,0001$). У групі пембролізумабу частота відповіді (повної чи часткової) у пацієнтів із позитивним результатом PD-L1 становила 64% (95% ДІ 55–72%) та у PD-L1-негативних пацієнтів — 59% (95% ДІ 46–70%). ПЕ 3-го або 4-го ступеня розвинулися у 60 (27%) із 222 пацієнтів у групі пембролізумабу та у 32 (15%) із 211 хворих, які отримували тільки хіміотерапію. Узв'язку з розвитком тяжких ПЕ госпіталізовано 40 (18%) із 222 пацієнтів, які отримували пембролізумаб, та 12 (6%) із 211 хворих групи призначення хіміотерапії. ПЕ 5-го ступеня розвинулися у 2 пацієнтів групи пембролізумабу та в 1 хворого групи отримання тільки хіміотерапії. Найбільш частими ПЕ в обох групах були втома і нудота. Діарею та ураження шкіри частіше виявляли у групі пембролізумабу. Отож, у пацієнтів із поширеною мезотеліомою плеври додавання пембролізумабу до стандартної хіміотерапії платиною та пеметрекседом призвело до значного покращення ЗВ, ВБП та ЧОВ незалежно від експресії PD-L1, що відкриває нові перспективи в лікуванні попередньо нелікованих хворих на ЗМП. При цьому більш виражена користь при застосуванні пембролізумабу встановлена у пацієнтів з неепітеліоїдним підтипом ЗМП, яка підтверджує, що імунотерапія є важливим компонентом лікування цих пацієнтів [15].

Так, новітні результати дослідження IND227 свідчать про великі перспективи застосування анти-PD-1 препаратів (пембролізумабу) у лікуванні хворих на поширену раніше не ліковану ЗМП.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Brims, F. (2021). Epidemiology and clinical aspects of malignant pleural mesothelioma. *Cancers*, 13(16), 4194. doi: 10.3390/cancers13164194.
2. Mazurek, J. M., Blackley, D. J., & Weissman, D. N. (2022). Malignant Mesothelioma Mortality in Women — United States, 1999–2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 71(19), 645–649. doi: 10.15585/mmwr.mm7119a1.
3. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., ... Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancer in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
4. Huang, J., Chan, S. C., Pang, W. S., Chow, S. H., Lok, V., Zhang, L., ... NCD Global Health Research Group. (2023). Global Incidence, Risk Factors, and Temporal Trends of mesothelioma: a population-based study. *Journal of Thoracic Oncology*, 18(6), 792–802.
5. Федоренко, З. П. (2022). Рак в Україні. 2020–2021 р. *Бюлетень національного канцер-реєстру України № 23*, Київ, 129 с.
6. Guo, G., Chmielecki, J., Goparaju, S., Heguy, A., Dolgalev, I., Carbone, M., ... Pass, H. I. (2015). Whole-exome sequencing reveals frequent genetic alterations in *BAP1*, *NF2*, *CDKN2A*, and *CUL1* in malignant pleural mesothelioma. *Cancer research*, 75(2), 264–269. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1008.
7. Ettinger, D. S., Wood, D. E., Akerley, W., Bazhenova, L. A., Borghaei, H., Camidge, D. R., ... Hughes, M. (2023). NCCN guidelines insights: malignant pleural mesothelioma, version 1.2023.
8. Scherpereel, A., Opitz, I., Berghmans, T., Psallidas, I., Glatzer, M., Rigau, D., ... Putora, P. M. (2020). ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *European respiratory journal*, 55(6), 1900953. doi: 10.1183/13993003.00953-2019.

9. Міністерство Охорони Здоров'я України, Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства Охорони Здоров'я України», Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького (2022). Мезотеліома плеври. Клінічна настанова, заснована на доказах.

10. Popat, S., Baas, P., Fèvre-Finn, C., Girard, N., Nicholson, A. G., Nowak, A. K., ... Reck, M. (2022). Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 33(2), 129–142.

11. Popat, S., Curioni-Fontecedro, A., Dafni, U., Shah, R., O'Brien, M., Pope, A., ... Stahel, R. A. (2020). 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. *Annals of Oncology*, 31(12), 1734–1745. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.009.

12. Metaxas, Y., Rivalland, G., Mauti, L. A., Klingbiel, D., Kao, S., Schmid, S., ... John, T. (2018). Pembrolizumab as palliative immunotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*, 13(11), 1784–1791. doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.007.

13. Alley, E., Lopez, J., Santoro, A., Morosky, A., Saraf, S., Piperdi, B., & Schellens, J. H. (2017). OA13. 03 long-term overall survival for patients with malignant pleural mesothelioma on pembrolizumab enrolled in KEYNOTE-028. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(1), S294.

14. Adusumilli, P. S., Zauderer, M. G., Rivière, I., Solomon, S. B., Rusch, V. W., O'Ceirbhail, R. E., ... Sadelain, M. (2021). A phase I trial of regional mesothelin-targeted CAR T-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-PD-1 agent pembrolizumab. *Cancer discovery*, 11(11), 2748–2763. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0407.

15. Chu, Q., Perrone, F., Greillier, L., Tu, W., Piccirillo, M. C., Grosso, F., ... Seymour, L. (2023). Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, S0140-6736(23), 01613-6. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01613-6.

Prospects for the use of pembrolizumab in the treatment of previously untreated patients with advanced malignant pleural mesothelioma

I. L. Nemish

Bukovinian State Medical University

Resume. Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare tumor, the occurrence of which is associated with the negative impact of asbestos on the human body. In recent years, there has been a decrease in the incidence of MPMs among the population of highly developed countries, which is probably due to the implementation of the national complete ban of use asbestos in these countries. However, in countries with medium and low development, the trend towards an increase in the number of cases of MPM continues to persist. In most patients with MPM, the disease is diagnosed at late inoperable stages. According to the guidelines of the European Respiratory Society/European Society of Thoracic Surgeons/European Association for Cardio-Thoracic Surgery/European Society for Radiotherapy and Oncology on the management of patients with MPM, the recommendation of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 and the national guideline «Mesothelioma of the pleura» 2022, the option of first-line therapy for inoperable patients with MPM is chemotherapy (pemetrexed and cisplatin/carboplatin) with or without bevacizumab. In a case of ineffective of first line of chemotherapy, the use of immune checkpoint inhibitors (for example, anti-PD-1 drugs (pembrolizumab)) can be considered as second-line therapy. Thus, in the 2021 European Society for Medical Oncology guidelines, it is noted that in patients who have not previously received immunotherapy, the use of pembrolizumab in the second line of therapy has similar results to the appointment of chemotherapy in monotherapy (recommendation level II, C). In addition, the final results of the IND227 open-label international randomized phase 3 study in patients with previously untreated advanced MPM showed that the use of pembrolizumab in combination with standard chemotherapy with platinum drugs and pemetrexed in the 1st line of therapy led to a significant improvement in overall survival, survival-free progression and objective response rate regardless of the level of programmed cell death ligand-1 (PD-L1) expression, which opens the new perspectives in the treatment of previously untreated patients with MPM.

Key words: pembrolizumab; chemotherapy; immunotherapy; first line therapy; pleural mesothelioma.

Адреса для листування:

Неміш Ірина Любомирівна

58002, Чернівці, пл. Театральна, 2

Буковинський державний медичний університет

E-mail: iranemish@ukr.net

Correspondence:

Iryna Nemish

2 Teatralna sq., Chernivtsy, 58002

Bukovinian State Medical University

E-mail: iranemish@ukr.net