ОБЗОРНИ СТАТИИ
REVIEW ARTICLES

ОСНОВНИ ПОДХОДИ ЗА СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ НА НЕОПЕРАБИЛЕН МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ

Крум Кафеджийски

Медицински колеж, Тракийски университет – Стара Загора

MAIN APPROACHES FOR SYSTEMIC TREATMENT OF UNRESECTABLE MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA

Krum Kafedjiiski

Medical College, Trakia University – Stara Zagora

РЕЗЮМЕ

Лечението на малигнен мезотелиом продължава да представлява сериозно предизвикателство за клиницистите. Литературният обзор има за цел да предостави новостите в областта на терапията на неоперабилен малигнен плеврален мезотелиом, като са отчетени в детайли видът и дозата на лекарствата в зависимост от хистологичния туморен подтип. Разгледани са редица рискови екзогенни фактори, които имат пряко отношение към възникването на малигнения мезотелиом, както и хистологичните подтипове и системата за стадиране. Също така в детайли е описано системното лечение при първа линия на терапия, последващите такива, текущите възможности на имунотерапията, както и здравните технологии в етап на клинични изпитвания. Установи се, че за пациенти с авансирали злокачествени плеврални мезотелиоми, които не са кандидати за операция, подходът за първоначална терапия зависи от хистологията на карцинома, като за тези с неепителоидни хистологии е показано първоначално лечение с nivolumab и ipilimumab. При епителоиден тип хистология е показана комбинирана химиотерапия с използване на pemetrexed и платинен агент със или без bevacizumab вместо nivolumab и ipilimumab, въпреки че nivolumab и ipilimumab представляват една разумна алтернатива особено за тези пациенти, при които е малко вероятно да понесат химиотерапия.

Ключови думи: *малигнен плеврален мезотелиом, неепителоидна и епителоидна хистология, системна терапия, имунотерапия*

ABSTRACT

The treatment of malignant pleural mesothelioma continues to pose a significant challenge for clinicians. This review aims to present the latest advancements in the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma, while also considering the details of medication types and dosages in conjunction with tumor histology subtypes. A series of exogenous risk factors directly correlated with the appearance of malignant mesothelioma are reviewed, along with the histological subtypes and the staging system. The systemic treatment during the first line of therapy, subsequent lines of treatment, current immunotherapy options, and health technologies in clinical trials are described in detail. It has been found that for patients with advanced malignant pleural mesothelioma who are not candidates for resection, the initial treatment approach depends on the tumor histology. For those with nonepithelioid histology, first-line treatment with nivolumab and ipilimumab is considered. For patients with the epithelioid histology type, combined chemotherapy with pemetrexed and a platinum agent, with or without bevacizumab, is indicated instead of nivolumab and ipilimumab. However, nivolumab and ipilimumab represent a reasonable alternative, particularly for patients likely to tolerate the chemotherapy regimen poorly.

Keywords: *malignant pleural mesothelioma, nonepithelioid and epithelioid histology, systemic treatment, immunotherapy*

© The Author(s) 2024. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ВЪВЕДЕНИЕ

Малигненият мезотелиом е рядка неоплазма, която възниква най-често от мезотелиалните повърхности на плевралната кухина, по-рядко от перитонеалната повърхност и изключително рядко от tunica vaginalis или перикарда. Често има изключително лоша прогноза като средната преживяемост е от 4 до 13 месеца за нетретирани пациенти (1) и 6 до 18 месеца за третирани пациенти независимо от терапевтичния подход (2,4). Например от приблизително 3300 случая на мезотелиом, диагностицирани в Съединените американски щати всяка година, само 10 до 15 процента са перитонеални. Перитонеумът е второто най-често срещано място на произход на мезотелиом след плеврата. Патогенезата на всички форми на мезотелиом е силно свързана с индустриални замърсители, от които азбестът е основният канцероген, който се свързва с патогенезата на този карцином. Очаква се пикът на заболеваемостта да бъде между 2015 и 2025 г. (5) като плевралният мезотелиом представлява по-голямата част от нарастващия брой случаи. В САЩ и на други места честотата на малигнения плеврален мезотелиом остава стабилна през последните 30 години. За разлика от плевралния мезотелиом, при който преобладават мъжете, като съотношението между мъже и жени е четири към едно, то при малигнения плеврален мезотелиом жените съставляват приблизително една трета до една втора от всички случаи (6). Това се обяснява с рискови фактори, които не са свързани с експозицията към азбест. Средната възраст на манифестиране е от 51 до 59 г., която е дефинирано по-млада от тази на средния пациент с плеврален мезотелиом (7). Въпреки че малигненият плеврален мезотелиом обикновено е заболяване на възрастните, има също научни съобщения за случаи в детска възраст.

РИСКОВИ ФАКТОРИ

От рисковите фактори излагането на азбест е най-важният, който е свързан с последващото развитие на плеврален мезотелиом. Експозицията с него е отговорна за по-голямата част от тежестта на мезотелиома в световен мащаб. Азбестът се среща в почвата и скалите като дълги влакна. Има два основни типа: серпентинова и амфиболова. Около 95 процента от азбеста, произведен и използван по света, е хризотил, който е змийско влакно, което според съобщенията е по-малко канцерогенно (8,9). Признавайки, че някои пациенти с мезотелиом и рак на белия дроб, свързан с азбест, живеят по-дълго от средния период на преживяемост, проучване от Корея разглежда кохорта от 546 пациенти с мезотелиом и 902-ма пациенти с рак на белия дроб. Всички са били идентифицирани като изложени на въздействието на азбест. И при мезотелиом, и при свързания с азбест рак на белия дроб, тези с професионална експозиция на азбест са имали по-кратки средни времена на преживяемост в допълнение към по-ниските нива на три- и петгодишна преживяемост в сравнение с тези с експозиция на околната среда.

Радиация - Йонизиращото лъчение може да бъде рисков фактор за последващо развитие на мезотелиом с дълъг латентен период между първоначалното лечение и диагностицирането на вторичната малигненост. Две големи проучвания от базата данни за наблюдение, епидемиология и крайни резултати (SEER) установиха, че оцелелите от лимфом на Ходжкин и Неходжкинов лимфом са изложени на повишен риск от мезотелиом (11,12). Повишеният риск е ограничен до тези, които са получили радиация като част от лечението си. Популационна серия от над 40 000 мъже, лекувани за рак на тестисите между 1943 и 2001 г. и проследени в дългосрочен план, установи 10 случая на плеврален мезотелиом (относителен риск 4) при мъже, които са лекувани само с лъчетерапия (13).

Развитието на злокачествен плеврален мезотелиом също се свързва с други източници на радиационно облъчване. В едно проучване излагането на външна радиация в ядрени съоръжения е свързано със значително увеличение на риска от мезотелиом (14). В редки случаи злокачественият плеврален мезотелиом се свързва с приложението на ториев диоксид (Thorotrast), радиоактивен контрастен агент през 30-те и 40-те години на миналия век (15).

Генетични фактори - В едно проучване се описва повишен риск от мезотелиом сред тези, чиито родители или братя и сестри са били диагностицирани със заболяването съответно 3,9 и 12,4 пъти (16).

ХИСТОЛОГИЯ

Малигненият мезотелиом обикновено се класифицира в три широки хистологични подтипа - епителоиден, саркоматоиден и двуфазен (смесен). Въпреки че има редица необичайни и редки варианти, тази категоризация има обща диагностична полезност, тъй като диференциалната диагноза както на доброкачествени, така и на злокачествени лезии, както и последващото имунохистохимично изследване се ръководи от тази подкласификация. Епите-

лоидният вариант е най-често срещаният, включващ около 60 процента от всички мезотелиоми. Типичните хистологични прояви на този подтип включват тубулопапиларни, ацинарни (жлезисти), аденоматоидни и твърди епителоидни модели. Саркоматоидните мезотелиоми са съставени от злокачествени вретеновидни клетки, които могат да имитират злокачествени мезенхимни тумори като лейомиосарком или синовиален сарком (15).

ДИАГНОСТИКА

В повечето случаи се установява плеврален излив с най-често придружаващи симптоми като кашлица, задух и болки в гърдите. Основните диагностични процедури включват:

- Физикален преглед;
- Рентгенография на бял дроб или СТ на гръден кош;
- Биопсия от плеврата;
- Медиастиноскопия - извършва се с цел биопсиране на медиастинален лимфен възел.

TNM система за стадиране

Стадирането на малигнен мезотелиом се основава на известната TNM класификация. За стадиране се използва системата на Международната група по мезотелиом, създадена за нуждите на American Joint Committee on Cancer.

T- Първичен тумор

Tx Първичният тумор не може да бъде оценен

T0 Няма данни за първичен тумор

Tis Карцином *in situ:* инвазия на lamina propria

T1 Тумор, инвазирал само ипсилатералната париетална или висцерална плевра

T2 Тумор, инвазирал ипсилатералната плевра с поне една от следните особености:

- Инвазия на белодробния паренхим
- Инвазия на диафрагмалния мускул

T3 Тумор, ангажирал ипсилатералната плевра с поне една от характеристиките:

- Инвазия на ендоторакална фасция
- Солитарно огнище на тумор, който е инвазирал меките тъкани на гръдната стена
- Нетрансмурално ангажиране на перикарда

T4 Тумор, ангажирал ипсилатералната плевра с поне една от следните структури:

- Перитонеум
- Контралатералната плевра
- Медиастиналните органи (трахея, сърце, хранопровод, кръвоносни съдове)
- Прешлен, гръбначен стълб
- Вътрешната повърхност на перикарда

N- Регионални лимфни възли

Nx Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

N0 Няма метастази в регионалните лимфни възли

N1 Метастази в ипсилатералните лимфни възли

N2 Метастази до контралатералните интраторакални лимфни възли

M- Далечни метастази

M0 Няма далечни метастази

M1 Наличие на далечни метастази

Стадирането на малигнен мезотелиом е представено в табл. 1.

Табл. 1. Стадии на плеврален мезотелиом

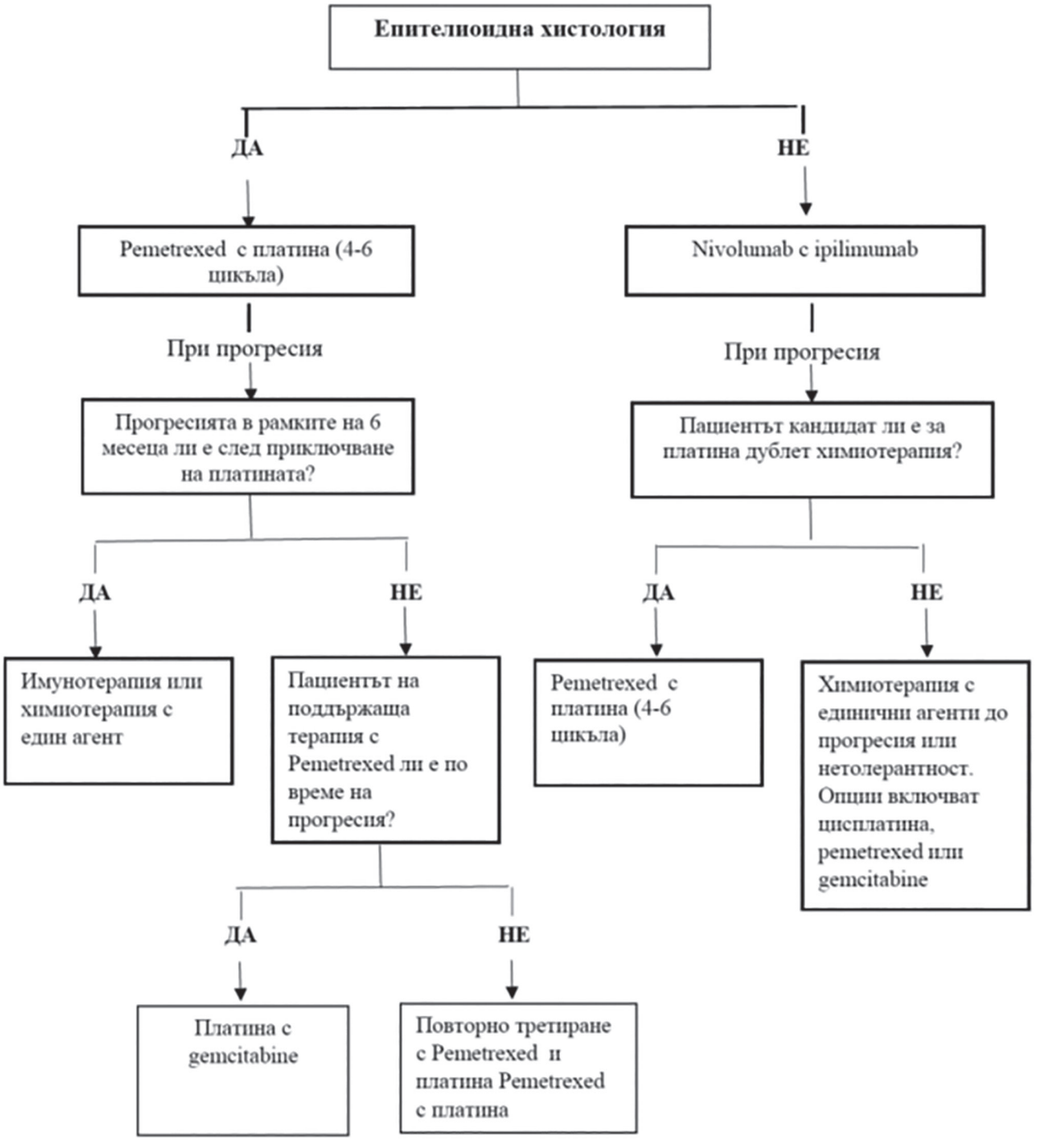
Стадий IA	T1	N0	M0
Стадий IB	T2, T3	N0	M0
Стадий II	T1, T2	N1	M0
Стадий IIIA	T3	N1	M0
Стадий IIB	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	N **от всяка степен**	M0
Стадий IV	T **от всяка степен**	N **от всяка степен**	M1

ЦЕЛ

Целта на този научен обзор е да се подчертае нуждата от проучването на нови терапевтични възможности за лечението на неоперабилен малигнен плеврален мезотелиом, тъй като наличните терапии не могат значително да увеличат общата преживяемост при тази болест. Разглеждането на отделните видове терапии в зависимост от хистологичния туморен подтип е вторична цел на обзора. Дискутират се още и възможностите за приложение на нови здравни технологии за лечение, които са в процес на разработване.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проведено е структурирано литературно търсене на публикувани данни от клинични проучвания за малигнен мезотелиом в MEDLINE и PUBMED, като се използваха следните ключови думи: Malignant mesotheliom; unresectable malignant pleural mesotheliom; systemic treatment; immunotherapy. Анализът на данни обхваща периода 2019–2024 г. Взеха се под внимание препоръките на ESMO/ASCO ръководствата. Подборът на проучванията също така беше ограничен до регистрационни проучвания, които са довели до одобрение на съответната терапия от страна на Американската агенция по храните и лекарствата (FDA). Допълнително търсене беше проведено, за да може да се включат



Фиг. 1. Алгоритъм за първа линия терапия на лечение за нерезектабилен малигнен плеврален мезотелиом

и предварителните резултати от публикувани резюмета от клинични изпитвания.

РЕЗУЛТАТИ

ПЪРВА ЛИНИЯ ТЕРАПИЯ

Неепителоидна хистология

Nivolumab заедно с ipilimumab е предпочитана комбинация, която е одобрена от FDA за неоперабилен мезотелиом (17,18) и е предложена като първоначална възможност за пациенти с неепителиоидни тумори (фиг. 1). Приемливо е обаче също така да се използва химиотерапия от първа линия, запазвайки Nivolumab с Ipilimumab като опция от следваща линия.

В клинично проучване фаза III, включващо 605 пациенти с авансирал, нетретиран досега мезотелиом, пациентите са били назначени на nivolumab (3 mg/kg i.v. веднъж на всеки две седмици) с ipilimumab (1 mg/kg i.v. веднъж на всеки шест седмици) за период до две години, или химиотерапия с платина и pemetrexed (pemetrexed (500 mg/m2 i.v.) със cisplatin (75 mg/m2 i.v.) или carboplatin (5 mg/mL на min i.v.) веднъж на всеки три седмици за до шест цикъла (19). При средно проследяване от 30 месеца средната обща преживяемост (OS) за тези в групата на nivolumab/ipilimumab е 18 месеца срещу 14 месеца за тези назначени на платинов агент с pemetrexed (коефициент на риск (HR) 0,74, 96,6% CI 0,60–0,91). Двугодишните проценти на OS бяха съответно 41 срещу 27%. Впоследствие докладваните резултати за тригодишна OS са съответно 23 срещу 15% (19).

При анализа на подгрупи полученото подобрение в сравнение с химиотерапията е статистическо значимо сред тези с неепителоидна хистология (18 срещу 9 месеца за nivolumab с ipilimumab спрямо химиотерапия (HR 0,46, 95% CI 0,31–0,68)), но не и за епителоидна хистология (19 срещу 17 месеца, съответно (HR 0,86, 95% CI 0,69–1,08)). Проучването обаче не е имало статистическа значимост за определяне на статистически значими разлики в рамките на подгрупите.

Наличието на лиганд 1 на програмирана клетъчна смърт (PD-L1) има прогностична благоприятна прогноза при приложението на nivolumab с ipilimumab спрямо химиотерапията (съответно 18 спрямо 13 месеца (HR 0,69, 95% CI 0,55–0,87), но според авторите на изследването резултатите от PD-L1 са само описателни, което изключва твърди заключения. Свързани с лечението нежелани реакции от степен ≥3 са настъпили при приблизително една трета от пациентите в двете групи, но 15 процента са прекратили лечението поради токсичност в групата на имунотерапията срещу 7 процента в групата на химиотерапията.

Епителоидна хистология

Препоръчва се използването на Pemetrexed със Cisplatin при пациенти с неоперабилен малигнен епителоиден мезотелиом както за адювантна или неоадювантна терапия, въпреки че nivolumab с ipilimumab представлява една разумна алтернатива особено за тези пациенти, при които е малко вероятно да понесат приложената химиотерапия. След завършване на четири до шест цикъла на базиран на платина дублет терапия някои изследователи третират пациенти с поддържащ pemetrexed до прогресия, въпреки че данните относно поддържащия режим pemetrexed при мезотелиом са доста предварителни.

Комбинацията от pemetrexed и cisplatin, включваща профилактична фолиева киселина и витамин B12, повишава OS в сравнение с монотерапия със cisplatin при пациенти с метастатичен мезотелиом, чието заболяване е или неоперабилно, или които по друг начин не са били кандидати за потенциално куративна хирургия. В единично заслепено проучване EMPHACIS 456 пациенти са третирани със cisplatin (75 mg/m2) и на случаен принцип са рандомизирани или на pemetrexed (500 mg/m2), или на плацебо, администрирани веднъж на всеки три седмици (20). Средната преживяемост е подобрена за комбинацията (12,1 спрямо 9,3 месеца), както и времето до прогресия (5,7 спрямо 3,9 месеца) и степента на обективния отговор (41 спрямо 17%). Проучването EMPHACIS не включва поддържащо рамо с pemetrexed.

По отношение на поддържащото лечение с pemetrexed, в предварителните данни от рандомизирано проучване на 49 пациенти с неоперабилен малигнен плеврален мезотелиом и поне стабилно заболяване след четири до шест цикъла на pemetrexed и базирана на платина химиотерапия, средната преживяемост без прогресия (PFS) между тези назначени на поддържаща терапия с pemetrexed спрямо тези на наблюдение е подобно (3,4 спрямо 3 месеца) (21). Средната OS е 16,3 месеца с pemetrexed и 11,8 месеца на тези на наблюдение - разлика, която не е статистически значима. Като се има предвид, че това изпитване е малко и може да не е установена полза, дори и да е съществувала, някои изследователи продължават да прилагат поддържащ режим на pemetrexed при пациенти, които не са авансирали след първоначалната химиотерапия. Отделно проучване предполага полза от PFS с поддържащ

gemcitabine (22), но предвид липсата на полза от OS, това не е препоръчителна стратегия.

Други терапевтични възможности

Добавянето на bevacizumab представлява все още един доста противоречив подход. Ако се обмисля включването на bevacizumab, пациентите не трябва да имат противопоказания като лошо контролирана хипертония, дълбока венозна тромбоза или вискозна перфорация. Освен това, като се има предвид по-лошата прогноза при по-възрастни пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб при лечение с bevacizumab, той трябва да се използва с повишено внимание особено при пациенти на възраст над 75 години.

Добавянето на bevacizumab към режима pemetrexed-cisplatin подобрява както PFS, така и OS в сравнение с pemetrexed и cisplatin без bevacizumab в голямо проучване фаза III, но други проучвания оценяващи добавянето на антиангиогенни агенти към химиотерапията са дали противоречиви резултати. Въз основа на резултатите от проучването MAPS cisplatin-pemetrexed- bevacizumab е приет за стандарт във Франция (23).

В проучването MAPS 448 пациенти са разпределени на случаен принцип на pemetrexed-cisplatin с bevacizumab или само на pemetrexed-cisplatin. Проучването е ограничено до пациенти с малигнен плеврален мезотелиом и са включени само пациенти, които не отговарят на условията за радикална операция. Cisplatin (75 mg/m2) и pemetrexed (500 mg/m2) са дадени на ден 1 от всеки от шестте 21-дневни цикъла. Bevacizumab е даден в доза от 15 mg/kg на ден 1 и е продължен като поддържащо лечение на всеки три седмици след завършване на шест цикъла химиотерапия. Резултатите при проследяване от 39 месеца показаха, че PFS е повишена в комбинацията с bevacizumab в сравнение със cisplatin-pemetrexed самостоятелно (9,2 спрямо 7,3 месеца; HR 0,61, 95% CI 0,50-0,75). OS също се повишава с комбинацията (18,8 спрямо 16,1 месеца; HR 0,77, 95% CI 0,62-0,95).

Комбинацията на Pemetrexed, платина и pembrolizumab е алтернативна стратегия, но е показала скромна полза по отношение на преживяемостта и по-висока токсичност в сравнение с химиотерапията приложена самостоятелно в едно рандомизирано проучване. Ползата е по-очевидна при пациенти с неепителоидна хистология, но тази опция не е сравнена с nivolumab и ipilimumab. В отворено рандомизирано проучване, което включва 440 пациенти с нетретиран авансирал плеврален мезотелиом, добавянето на pembrolizumab към шест цикъла на химиотерапия, базирана на платина и pemetrexed, подобри средната OS (17,3 срещу 16,1 месеца; HR 0,79, 95% CI 0,64–0,98) (24). Тригодишните проценти на OS са съответно 25 спрямо 17%. Процентът на обективни отговори беше съответно 62 срещу 38%.

Gemcitabine е комбиниран с платинови съединения, включително cisplatin, carboplatin и oxaliplatin (25). Степента на отговор за тези комбинации варира от 15 до 48% с приемливи нива на токсичност. Въпреки това gemcitabine не е сравняван с pemetrexed и е общоприето, че пациентите с мезотелиом трябва да получават терапия базирана на pemetrexed като първа линия на терапия.

Режимът gemcitabine със cisplatin е оценен в многоцентрово проучване фаза II, в което 106 нетретирани преди това пациенти са лекувани с gemcitabine и cisplatin и произволно рандомизирани да получават bevacizumab или плацебо (26). Средната преживяемост е приблизително 15 месеца и в двете рамена на лечение в съответствие с резултатите, които са наблюдавани при cisplatin с pemetrexed (27). Не е наблюдавана полза за общата преживяемост при добавянето на bevacizumab към този режим.

ПОСЛЕДВАЩИ ЛИНИИ НА ТЕРАПИЯ

Решението за промяна на терапията често се основава на рентгенографски находки за прогресия (т.е. ново или влошаващо се заболяване) и/или клинично влошаване с повече симптоми на болка, задух или загуба на тегло. Пациенти, които имат значителни странични ефекти от лечението, може също да се нуждаят от промяна в терапията. Няма одобрени от FDA терапии за последващо лечение на мезотелиом.

Имунотерапия

Имунотерапията, използваща чекпойнт инхибитори, предлага една обещаваща възможност за контрол на заболяването (28,29). Pembrolizumab и nivolumab като отделни терапевтични агенти или nivolumab с антитялото ipilimumab, който е инхибитор на цитотоксичния Т лимфоцитен антиген 4 (CTLA-4), са подходящи варианти за лечение на малигнен плеврален мезотелиом, които са показали обещаваща активност. Също така nivolumab с ipilimumab е одобрен от FDA за неоперабилен мезотелиом.

Pembrolizumab - в предварителните резултати от изпитване фаза III на 144-ма пациенти с авансирал третиран мезотелиом pembrolizumab подобрява степента на обективно повлияване в сравнение с gemcitabine или vinorelbine (22 срещу 6%), но и при двете преживяемостта без прогресия (PFS; 2,5 и 3,4 месеца) и общата преживяемост (OS; 10,7 и 11,7 ме-

сеца) съответно за pembrolizumab спрямо химиотерапия са сходни (30). В отделно проучване лечението на 25 пациенти с мезотелиом (88% с предишна системна терапия) с pembrolizumab доведе до пет частични отговора и 13 пациенти със стабилно заболяване, като общата степен на контрол на заболяването е 72% (31). Всички отговорили пациенти са останали на терапия по време на анализа.

Nivolumab - в двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване, фаза III, сред 332-ма пациенти с мезотелиом рефракторен към платина (95% с плеврален мезотелиом), тези на които е назначен nivolumab, са имали подобрения и в двете PFS (3,0 срещу 1,8 месеца; съотношение на риска (HR) 0,67, 95% CI 0,53–0,85) и OS (10,2 спрямо 6,9 месеца; HR 0,69, 95% CI 0,52–0,91) (32). Най-често съобщаваните нежелани реакции от степен ≥3, които са свързани с лечението, са били диария и реакция свързана с инфузията. Предварителните резултати от отделно проучване фаза II, което включва пациенти с вече третиран рецидивирал мезотелиом, съобщават за обективна степен на отговор и степен на контрол на заболяването съответно от 18 и 40 % с nivolumab като монотерапия (33).

Други имунотерапии - Изследван е инхибиторът на CTLA-4, Tremelimumab, в рандомизирано проучване фаза II на 571 пациенти (DETERMINE), но за съжаление не показва полза за преживяемостта извън плацебо (съответно 7,7 срещу 7,3 месеца; HR 0,92, 95% CI 0,76–1,12) (34). Tremelimumab също е оценен в комбинация с антитялото срещу лиганд на програмирана клетъчна смърт 1 (PD-L1) durvalumab във фаза II проучване с някои предположения за активност, въпреки че са необходими данни от рандомизирани проучвания. По-старите имунотерапевтични подходи, използващи интерферони или интерлевкин-2 самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, не предлагат съществено предимство (35).

Вариантите за **химиотерапия от втора линия** включват монотерапия с gemcitabine, vinca alkaloids и anthracyclines (36). Като се има предвид вероятната сравнима ефикасност сред терапевтичните агенти от втора линия, изборът между тях трябва да вземе предвид относителните странични ефекти. Gemcitabine причинява миалгии и грипоподобни симптоми, докато Vinorelbine е по-често свързан с невропатия и изисква централна венозна линия поради риска от екстравазация. Anthracyclines са свързани с кардиотоксичност, което ограничава приемливата продължителност на лечението. Всички могат да причинят миелосупресия. Други монотерапии включват използването на methotrexate, edatrexate и raltitrexed и те могат да бъдат опции за по-късна терапия.

Терапии в етап на клинични изпитвания

Редица други подходи се проучват в опит да се подобри системната терапия на малигнен плеврален мезотелиом. Никой от тях няма установена роля в лечението на мезотелиом и не е показан извън контекста на официално клинично изпитване. Въпреки че добавянето на **nintedanib** (васкуларен ендотелен растежен фактор (VEGFR), рецептор на тромбоцитен растежен фактор (PDGFR) и тирозин киназен инхибитор на рецептор на фибробластния растежен фактор (FGFR)) към химиотерапията показа първоначална полза за преживяемостта без прогресия при изпитване фаза II (37), впоследствие не се установи полза в проучване във фаза III (6,8 спрямо 7 месеца сред тези, получаващи химиотерапия със или без nintedanib) (38).

Vorinostat, който е перорален инхибитор на histone deacetylase, показа известна активност в първоначално проучване фаза I (39). По-задълбочената оценка обаче не потвърди клинично значима полза от този подход. В проучване фаза III, 661 третирани преди това пациенти са разпределени на рандомизиран принцип или на vorinostat, или на плацебо (40). PFS е удължен с vorinostat. Това увеличение обаче не е клинично значимо. Освен това разликата в общата преживяемост не е значима.

Други експериментални терапевтични агенти, които са изследвани, включват инхибитори на ангиогенезата thalidomide, lurbinectedin и инхибитори на тирозин киназа (sorafenib, sunitinib и imatinib) (41).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението на малигнен плеврален мезотелиом продължава да бъде сериозно предизвикателство за клиницистите. За пациенти с авансирали злокачествени плеврални мезотелиоми, които не са кандидати за резекция, подходът за първоначална терапия зависи от хистологията, като за тези с неепителоидни хистологии е показано първоначално лечение с nivolumab и ipilimumab, а не химиотерапия. За тези с епителоидни хистологии е показана комбинирана химиотерапия с използване на pemetrexed и платинен агент със или без bevacizumab вместо nivolumab и ipilimumab (степен 2C), въпреки че nivolumab и ipilimumab представляват една разумна алтернатива особено за тези пациенти, при които е малко вероятно да понесат прилаганата химиотерапия. Прилагането на имунотерапия на този етап не постигна възлаганите големи надежди. При пациенти,

които имат прогресия след първоначалното лечение с имунотерапия, последващата линия терапия е химиотерапия, като се избира между единична и комбинирана терапия в зависимост от клиничното състояние и предпочитанията на пациента. При тези пациенти, които са първоначално третирани с химиотерапия и прогресират на или в рамките на шест месеца от първоначалния режим, следващият режим е или имунотерапия, или химиотерапия с един агент, който все още не е приложен, вместо по-нататъшно лечение с комбинирана химиотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. J Clin Oncol 1996; 14:1007
2. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. Chest 1993; 103:373S.
3. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. Chest 1995; 107:332S.
4. Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR Jr, et al. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. CA Cancer J Clin 2019; 69:402.
5. Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. Crit Rev Toxicol 2009; 39:576.
6. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, et al. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. Eur J Cancer Prev 2008; 17:525.
7. Kaya H, Sezgı C, Tanrıkulu AC, et al. Prognostic factors influencing survival in 35 patients with malignant peritoneal mesothelioma. Neoplasma 2014; 61:433.
8. Asbestos and cancer risk:
9. http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/intheworkplace/asbestos
10. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. Br J Cancer 2005; 92:587
11. Kang MS, Chae WR, Lee YJ, Moon KW. Occupational and Environmental Asbestos Exposure and Survival of Patients with Asbestos-Related Cancer: A Follow-Up Study on Patients with Malignant Mesothelioma and Asbestos-Related Lung Cancer in Korea. Toxics 2023; 12.
12. Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, et al. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2006; 107:108.
13. Teta MJ, Lau E, Sceurman BK, Wagner ME. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma. Cancer 2007; 109:1432.
14. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1354.
15. Gibb H, Fulcher K, Nagarajan S, et al. Analyses of radiation and mesothelioma in the US Transuranium and Uranium Registries. Am J Public Health 2013; 103:710.
16. Andersson M, Wallin H, Jönsson M, et al. Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to Thorotrast: incidence, histology and p53 status. Int J Cancer 1995; 63:330.
17. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and familial risk of pleural mesothelioma in Sweden: a national cohort study. Eur Respir J 2016; 48:873.
18. Nivolumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125554s089lbl.pdf (Accessed on October 05, 2020).
19. Ipilimumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125377s115lbl.pdf
20. Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. Ann Oncol 2022; 33:488.
21. 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.
22. Dudek AZ, Wang XF, Gu L, et al. Randomized phase 2 study of maintenance pemetrexed (Pem) versus observation (Obs) for patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (MPM) without progression after first-line chemotherapy: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 30901 (Alliance). J Clin Oncol 2019; 37S: ASCO #8517.
23. De Gooijer CJ, van der Noort V, Stigt JA, et al. Switch-maintenance gemcitabine after first-line chemotherapy in patients with malignant mesothelioma (NVALT19): an investigator-initiated, randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Respir Med 2021; 9:585.
24. 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.
25. Chu Q, Perrone F, Greillier L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2023; 402:2295.
26. Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K, et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. Clin Lung Cancer 2003; 4:294.
27. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. J Clin Oncol 2012; 30:2509.
28. Vogelzang NJ. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. Lancet 2008; 371:1640.
29. 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.
30. Jänne PA, Simon GR, Langer CJ, et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naive malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2008; 26:1465.
31. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Polydoropoulou V, et al. A multicentre randomized phase III trial comparing pembrolizumab (P) versus single-agent chemotherapy (CT) for advanced pretreated malignant pleural mesothelioma (MPM): Results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. Ann Oncol 2019; 30S: ESMO #LBA91_PR.
32. Alley EW, Lopez J, Santoro A, 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; 18:623.
33. Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22:1530.
34. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase II trial. J Clin Oncol 2017; 35S: ASCO #LBA8507.
35. 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. Lancet Oncol 2017; 18:1261.
36. Parra HS, Tixi L, Latteri F, et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a Phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). Cancer 2001; 92:650.
37. Skubitz KM. Phase II trial of pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil) in mesothelioma. Cancer Invest 2002; 20:693.
38. 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.
39. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naive patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2019; 7:569.
40. Kelly WK, O'Connor OA, Krug LM, et al. Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer. J Clin Oncol 2005; 23:3923.
41. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2015; 16:447.
42. Nowak AK, Millward MJ, Francis R, et al. Phase II study of sunitinib as second-line therapy in malignant pleural mesothelioma (MPM). J Clin Oncol 2008; 26S: ASCO #8063.

Адрес за кореспонденция:
проф. Крум Кафеджийски, д. ф.
Тракийски университет – Стара Загора
ул. „Армейска" 9
Стара Загора, 6000
e-mail: krum.kafedziiski@trakia-uni.bg

ORCID: 0000-0002-4731-9508