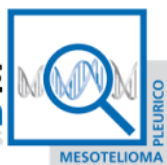

FONDAZIONE
Buzzi Unicem

ONLUS



Revisione Bibliografica Secondo semestre 2017
Elisa Roca (elisaroca@gmail.com)

PEMBROLIZUMAB: lo sciroppo che scioglie il Mesotelioma Pleurico Maligno?!?

Cappello

Le nuove scoperte riguardanti l'interazione tra il Sistema immunitario ed il microambiente immunitario hanno permesso di sviluppare dei farmaci inibitori di checkpoint importanti per la patogenesi neoplastica. Più in particolare si tratta di farmaci diretti contro la via PD-1/PD-L1.

Tra questi, un farmaco è stato soggetto di molti articoli e comunicazioni mediatiche: il pembrolizumab. In alcuni casi, si è parlato addirittura di "sciroppo che scioglie i tumori", ma occorre fare chiarezza! Molte volte, infatti, la comunicazione mediatica si spinge oltre la propria competenza, definendo miracolosi alcuni trattamenti, senza avere alcuna conoscenza dei farmaci in questione e senza una reale e rigorosa documentazione riguardo agli studi scientifici pubblicati.

Così facendo, però, non si tiene conto della sensibilità dei pazienti e dei loro cari e ci si butta a capofitto in spirali di parole che non contengono nozioni reali.

Pertanto, in questo nostro nuovo appuntamento con la revisione bibliografica semestrale, si ritiene possa essere utile proporre i principali studi relativi a questa terapia.

Si cercherà di valutare come questo farmaco possa essere utile per la cura del mesotelioma pleurico maligno (MPM) e verranno proposti, in modo semplice e più schematico possibile, alcuni tra ulteriori trattamenti immunoterapici che sono stati testati o sono in corso di studio nel MPM.

Per "gli addetti ai lavori" e per ulteriori approfondimenti, si rimanda alle referenze delle pubblicazioni, riportate al termine della revisione.

Introduzione

Inibitori dei checkpoint immunitari

Per prevenire fenomeni di autoimmunità, l'attivazione e le funzioni dei linfociti T sono regolate finemente a diverse livelli, attraverso dei "punti di controllo", definiti checkpoint immunitari.

I linfociti citotossici T associati all'antigene 4 (CTLA-4) and al "programmed death 1" (PD-1) hanno un ruolo fondamentale in questo processo. In particolare, il CTLA-4 (CD152) è un recettore immunosoppressivo, membro della superfamiglia delle immunoglobuline CD28/B7, espresso principalmente sui linfociti T CD4 ed in minor percentuale sulle cellule presentanti l'antigene "antigen presenting cells" (APC) e sui granulociti (1). Il reclutamento del CTLA-4 diminuisce l'ampiezza della risposta delle cellule T: esso compete con il suo costimolatore CD28 inibendo B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86). Queste interazioni sono di importanza critica per l'attivazione iniziale delle cellule T naïve, inibendo la funzione delle cellule T e prevenendo una risposta immunitaria inappropriata contro gli antigeni "self" (cioè propri dell'organismo) negli organi linfonodali secondari e limitando l'estensione e la durata della risposta immune (2).

Invece, la via di PD-1 regola le cellule T effettrici negli stadi tardivi della risposta immunitaria nei tessuti periferici (3).

PD-1 viene espresso soprattutto sulle cellule attivate T e B, ma anche sui monociti, le cellule natural killer e i linfociti infiltranti il tumore (TILs) (4).

PD-1 lega due molecole, PD-L1 and PD-L2, membri della famiglia B7. PD-1 è espresso sui leucociti, mentre PD-L2 è limitato alle cellule dendritiche ed ai monociti. PD-1 inibisce direttamente le funzioni dell'effettore TRC-mediato, agendo come un regolatore negativo della risposta immune. Inoltre, PD-L1 è fortemente espresso in molte neoplasie, incluso il MPM (5). L'espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali sembrerebbe attenuare la risposta immunitaria contro i tumori, attraverso l'inibizione dell'attivazione delle cellule T e l'aumento dell'apoptosi dei cloni di cellule antigene-specifiche (6 7).

CTLA-4 gioca un ruolo rilevante nella regolazione della funzione soppressiva dei linfociti regolatori T (Treg), che sono solitamente localizzati nei tessuti tumorali e si pensa inibiscano localmente l'immunità antitumorale, inibendo la risposta delle cellule T effettrici (8 9).

In questo contesto, utilizzando un modello di linee cellulari T soppressive umane (MT-2), è stato recentemente dimostrato che l'esposizione all'asbesto incrementa la funzione dei Treg con un aumento della produzione di citochine soppressive, come IL-10 e TGF β (10).

Le vie inibitorie di CTLA-4 and PD-1 in alcune neoplasie vengono attivate molto più che in condizioni fisiologiche, dunque, si ritiene siano coinvolte nella soppressione della risposta immune da parte del tumore e nella capacità di sfuggire al controllo del sistema immunitario.

Pertanto, negli ultimi anni sono stati disegnati diversi approcci terapeutici che abbiano come target CTLA-4 e PD-1/PDL-1.

Anti CTLA-4

L'efficacia terapeutica dell'inibizione di CTLA-4 nel MPM è stata dimostrata in associazione con la chemioterapia o la radioterapia in diversi studi effettuati sia in vivo che su modelli animali (11 12 13).

Infatti, in alcuni modelli murini di mesotelioma sottoposti a trattamento con anticorpo monoclonale anti-CTLA-4 sono stati documentati un'importante inibizione della crescita tumorale, una inibizione della ripopolazione da parte di cellule neoplastiche, ed un aumento dell'infiltrato linfocitario di tipo T (14).

Anti PD-1

L'espressione di PD-L1 è stata riportata nel 40% dei pazienti affetti da mesotelioma e sembrerebbe associata ad una prognosi infausta (15 16 17). È importante ricordare che, tuttavia, non sono state ancora definite delle

linee guida e delle metodiche standard per testare questi target e per definire i cut-off, ossia, le soglie indicative di positività o negatività di questa alterazione. (18) Un altro punto ancora in corso di studio riguarda la necessità di chiarire su quali tipologie cellulari deve essere valutata l'espressione di PD-L1 (19 20) .

Pembrolizumab

Il pembrolizumab (MK-3475, lambrolizumab, Keytruda®) è un anticorpo monoclonale IgG4 umanizzato altamente selettivo contro PD-1. La regolazione amplificata di PD-1 avviene in alcuni tumori e la via che viene attivata attraverso questa molecola contribuisce all'inibizione delle cellule T attive come sorveglianza immunitaria contro i tumori.

Il pembrolizumab è in grado di distruggere il legame che avviene tra PD-1 ed i suoi ligandi PD-L2 e PD-L2 ed impedisce in questo modo il segnale inibitorio nei confronti delle cellule T. Così facendo, le cellule tumorali possono essere riconosciute dalle cellule T citotossiche (21).

Questo farmaco è stato recentemente approvato per tumori solidi quali il tumore polmonare non a piccole cellule (Non Small Cell Lung Cancer: NSCLC), esprime PD-L1 ed il melanoma avanzato o non resecabile (22 23) .

Di seguito, viene riportata una schematizzazione dell'azione del sistema immunitario nei confronti della cellula tumorale e della regolazione del segnale che avviene tra PD-1 e i suoi ligandi, PD-L1-PD-L2.

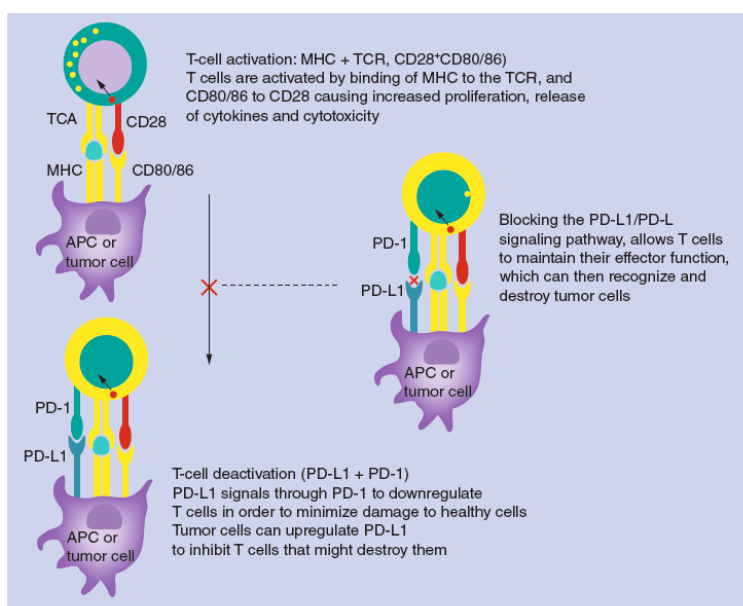


Figure 1. Immune system activation and regulation in the antitumor response (PD-L1/PD-1 pathway).

APC: Antigen-presenting cell; TCR: T-cell receptor.

(From: S. Karim, et al. Future Oncol. 2016)

Efficacia del Pembrolizumab

L'efficacia di questo farmaco è stata recentemente documentata in differenti studi clinici che erano rivolti a pazienti con neoplasia solide di differente istologia.

Lo studio KEYNOTE-001 è uno studio di fase I condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza del pembrolizumab. In tale protocollo sono stati arruolati pazienti affetti da NSCLC. I risultati di questo studio hanno comportato una risposta obiettiva (objective response rate: ORR) in circa il 19.4% dei casi con una durata di risposta media di 12.5 mesi: una sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival: PFS) di circa 3.7 mesi ed una sopravvivenza media (overall survival: OS) di 12 mesi (24). Valutando i risultati di

questo studio, era stata osservata un'associazione tra l'efficacia del pembrolizumab e la presenza dell'espressione di PD-L1 (25,26). In particolare, nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, la ORR registrata era di 45.2%, così come anche al PFS e la OS risultavano maggiori nei pazienti con questo marcatore piuttosto che in quelli con una percentuale ridotta di PD-L1 (27). Altri studi sono stati attuati per valutare l'efficacia del pembrolizumab e per semplificare, possono essere consultati analizzando la tabella seguente:

Table 1. Ongoing Phase I/II clinical trials of pembrolizumab in thoracic malignancies.									
Trial	Study Phase	Setting/line of treatment	Regimen(s)	Accrual status and estimated enrollment (number of patients)	Primary end point	Preliminary results	Estimated primary completion date	Ref.	
KEYNOTE-011 (NCT01840579)	I	Advanced NSCLC Second line +	Pembrolizumab (dose based on part A) + cisplatin/pemetrexed Pembrolizumab (dose based on part A) + carboplatin/paclitaxel	Active, recruiting 30	Safety, tolerability	NR	June 2016	[19,20]	
KEYNOTE-021 (NCT020339674)	I	Advanced NSCLC Second line +	Cohort A: pembrolizumab + carboplatin/paclitaxel Cohort B: pembrolizumab bevacizumab + carboplatin/paclitaxel Cohort C: pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed Cohort D: pembrolizumab + ipilimumab (0.3, 1 or 3 mg/kg) Cohort E: pembrolizumab + erlotinib Cohort F: pembrolizumab + gefitinib Cohort G1: carboplatin + pemetrexed Cohort G2: carboplatin + pemetrexed + pembrolizumab Cohort H: pembrolizumab + ipilimumab (at dose determined by cohort D)	Active, recruiting 308	Safety, tolerability, efficacy	Cohort D preliminary results: zero patients with dose-limiting toxicity, 2/15 patients had grade 3 rash 1 (9%) CR, 5 (45%) PR, 3 (20%) with PD	November 2016	[21,22]	
KEYNOTE-025 (NCT02007070)	Ib	Advanced NSCLC Second line +	Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks	Active, closed to recruitment	Safety, efficacy	NR	July 2015	[23]	
PEMBRO PLUS (NCT02331251)	Ib	Advanced NSCLC Second line +	Pembrolizumab 2 mg/kg + irinotecan 250 mg/m ² OR pembrolizumab 2 mg/kg + gemcitabine 1000/m ² OR pembrolizumab 2 mg/kg + gemcitabine 1000/m ² + vinorelbine 25 mg/m ²	Active, recruiting	Safety, tolerability for Phase II dose	Three patients currently evaluable, one patient on pembrolizumab + gemcitabine + vinorelbine has stable disease, two patients on pembrolizumab + irinotecan had progressive disease	December 2015	[24]	
MK-3475 in melanoma and NSCLC patients with brain metastases (NCT02085070)	II	Stage IV NSCLC with brain metastases and $\geq 5\%$ PD-L1 expression	Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks	Active, recruiting 64	Efficacy	Ten patients currently evaluable: five patients with brain metastasis response (four partial + one complete), five patients with systemic response Duration of response for 4/5 patients with brain response was at least 12 weeks	March 2018	[25,26]	

CR: Complete response; DCR: Disease control rate; NR: Not reported; NSCLC: Non-small-cell lung cancer; ORR: Overall response rate; PD: Progressive disease; PR: Partial response; SCLC: Small-cell lung cancer.

(From: S. Karim, et al. Future Oncol. 2016)

Table 1. Ongoing Phase I/II clinical trials of pembrolizumab in thoracic malignancies (cont.).

Trial	Study Phase	Setting/line of treatment	Regimen(s)	Accrual status and estimated enrollment (number of patients)	Primary end point	Preliminary results	Estimated primary completion date	Ref.
KEYNOTE-028 (NCT02054806)	Ib	Extensive stage SCLC cohort, PD-L1+ Second line	Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks	Active, closed to recruitment	Safety, tolerability, response rate	9/16 (53%) with drug-related adverse event 1/16 (6%) with ≥grade 3 toxicity DCR: 16% ORR: 28% DCR: 76% Treatment-related adverse events – fatigue (24%) and nausea (24%)	April 2016	[27,28]
		Malignant pleural mesothelioma, PD-L1+ Second line	Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks					
Pembrolizumab in patients with malignant mesothelioma (NCT02399371)	II	Malignant pleural, peritoneal and sarcomatoid mesothelioma	Pembrolizumab (dose not clarified) every 3 weeks	Active, recruiting 65	Ability of PD-L1 to predict response	NR	March 2018	[29]

CR: Complete response; DCR: Disease control rate; NR: Not reported; NSCLC: Non-small-cell lung cancer; ORR: Overall response rate; PD: Progressive disease; PR: Partial response; SCLC: Small-cell lung cancer.

(From: S. Karim, et al. Future Oncol. 2016)

Table 2. Phase II/III clinical trials of pembrolizumab in thoracic malignancies.

Trial	Study Phase	Setting/line of treatment	Regimen(s)	Accrual status and estimated enrollment (number of patients)	Primary end point	Preliminary results	Estimated primary completion date	Ref.
KEYNOTE-010	II/III	Advanced NSCLC Second line	Pembrolizumab low dose vs pembrolizumab high dose vs docetaxel	Active, not recruiting 920	OS and PFS	NR	November 2015	[30]
KEYNOTE-024	III	Advanced NSCLC, PD-L1+, EGFR/ALK negative First line	Pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy	Active, recruiting 300	PFS	NR	June 2016	[31]
KEYNOTE-042	III	Advanced NSCLC, PD-L1+, EGFR/ALK negative or unknown First line	Pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy	Active, recruiting 1240	OS	NR	June 2018	[32]

NR: Not reported; NSCLC: Non-small-cell lung cancer; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival.

(From: S. Karim, et al. Future Oncol. 2016)

Tossicità del Pembrolizumab

Nello studio KEYNOTE-001, precedentemente nominato, è stata valutata anche la tossicità del pembrolizumab e gli eventuali effetti collaterali legati a questo farmaco. È possibile affermare che, in generale, questa terapia risulta ben tollerata, senza che vi sia una chiara evidenza di effetti avversi legati al trattamento con pembrolizumab.

Tuttavia, l'effetto collaterale maggiormente evidenziato era l'astenia, il prurito e una diminuzione dell'appetito. Gli eventi avversi più importanti, classificati come di grado 3, sono stati riportati in una bassa percentuale di pazienti (9.5%) ed erano prevalentemente dispnea (3.8%), polmonite (1.8%), riduzione dell'appetito (1%) ed astenia (1%) (28).

Sono stati evidenziati anche degli effetti collaterali legati alla risposta immuno-mediata. Più in dettaglio, si sono verificati casi di ipotiroidismo (6.9%), polmonite (3.6%) e reazioni legate all'infusione del farmaco (3%) (29).

Pembrolizumab e Mesotelioma

I primi dati relativi allo studio del Pembrolizumab nel MPM sono stati presentati al Congresso Annuale "American Association for Cancer Research" (AACR). Lo studio in oggetto era il KEYNOTE-028.

A settembre 2015, presso il congresso mondiale delle neoplasie polmonari, "International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) World Conference on Lung Cancer (WCLC)", sono stati presentati i dati relativi allo studio: "Pembrolizumab in monoterapia per i pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno".

Per completezza, si riporta di seguito l'abstract originale:

"Single-agent pembrolizumab for patients with malignant pleural mesothelioma"

EW Alley, JH Schellens, A Santoro, K Beckey, SS Yuan, J Cheng, B Piperdi, LR Molife

Summary : *Researchers presented updated safety and efficacy data for pembrolizumab (MK-3475), currently approved for the the treatment of advanced melanoma that progressed after ipilimumab, and BRAF inhibitor therapy if BRFV600 mutant in patients with PD-L1-positive advanced solid tumors with malignant pleural mesothelioma (MPM) enrolled in the KEYNOTE-028 study. In patients with PD-L1—positive MPM, pembrolizumab had significant clinical activity, they concluded. Further study of the durability of responses and the 49.4% 6-month progression-free survival rate is warranted.*

Methods:

- *For this nonrandomized, multicohort phase 1b study, researchers included patients with measurable disease who had failed standard therapy, had ECOG PS 0-1, adequate organ function, and no autoimmune or interstitial lung disease.*
- *They defined PD-L1 positivity as expression in ≥1% of tumor cells by IHC at a central laboratory.*
- *Patients were treated with pembrolizumab (10 mg/kg) every 2 weeks for up to 2 years, or until confirmed progression or unacceptable toxicity.*
- *Every 8 weeks for the first 6 months and every 12 weeks thereafter, researchers assessed response using RECIST v1.1.*
- *The primary endpoint was overall response rate (ORR) and secondary endpoints included safety, tolerability, and progression free survival (PFS).*

Results:

- *In all, 84 patients with MPM were screened for PD-L1 expression; of these, 38 (45%) had PD-L1—positive tumors; and of these, 25 were included in the study.*
- *As of March 20, 2015, the ORR was 28% (n=7), and 12 patients (48%) had stable disease, for a disease control rate of 76%.*
- *In 15 patients with only one previous line of therapy, ORR was 20% and DCR was 73%.*
- *Researchers observed durable responses, with 10 (40%) of patients remaining on treatment.*
- *After a median follow-up of 8.6 months, median PFS is 5.5 months (95% CI, 3.4-NR) and the 6-month PFS was 49.4%.*
- *Researchers observed no new safety signals.*
- *Drug-related adverse events (DRAE) occurred in 15 patients (60%), including 3 (12%) who had grade 3-4 DRAEs.*
- *Only two patients required dose interruption due to immune-related adverse events, which included transaminitis and uveitis (1 each).*
- *No treatment-related mortality occurred, and no patients discontinued treatment due to DRAEs.*

Il disegno dello studio, riportato di seguito, mostra come il trattamento con pembrolizumab era dedicato ai pazienti affetti da MPM avanzato, che erano andati in progressione dopo una linea di trattamento o che non potevano essere trattati con la chemioterapia standard.

Questi pazienti dovevano avere delle buone condizioni generali (ECOG PS 0-1) ed il riscontro della positività per il PD-L1. Inoltre, non dovevano essere affetti da malattie autoimmuni o interstiziopatia polmonare.

Altre caratteristiche generali dei pazienti possono essere riassunte schematicamente come segue:

Baseline Characteristics

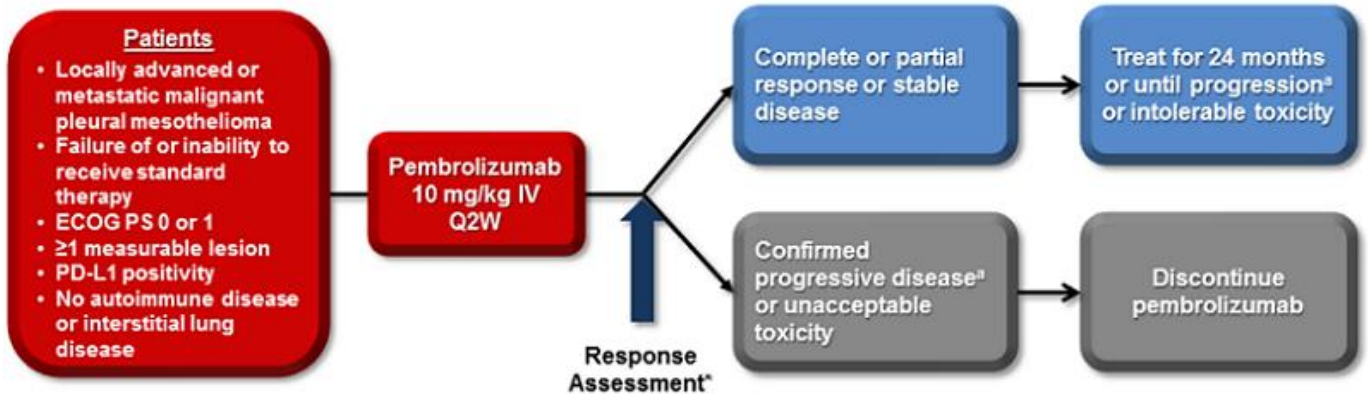
Characteristic, n (%)	N = 25	Characteristic, n (%)	N = 25
Median age, years (range)	65.0 (32–86)	Histology	
Male	17 (68.0)	Epithelioid	18 (72.0)
Race		Sarcomatoid	2 (8.0)
White	21 (84.0)	Biphasic	2 (8.0)
Asian	2 (8.0)	Not specified	3 (12.0)
Not specified	2 (8.0)	Prior therapies ^a	
ECOG performance status		Cisplatin/carboplatin	22 (88.0)
0	9 (36.0)	Pemetrexed	21 (84.0)
1	16 (64.0)	Gemcitabine	4 (16)
		Vinorelbine	1 (4)

(From WCLC, September 7, 2015, Denver, Colorado, USA)

Il trattamento prevedeva la somministrazione endovenosa bisettimanale di pembrolizumab alla dose di 10 mg/kg.

L'eventuale risposta al trattamento veniva eseguita ogni otto settimane per i primi sei mesi e, successivamente, ogni dodici settimane. Qualora fosse stata raggiunta una risposta parziale o completa, i pazienti venivano trattati per ventiquattro mesi, o fino a progressione di malattia o fino alla comparsa di eventuali tossicità. Se, invece, alla rivalutazione si documentava una progressione di malattia o una tossicità inaccettabile, veniva sospeso il trattamento a base di pembrolizumab.

KEYNOTE-028 (NCT02054806): Phase 1b Multicohort Study of Pembrolizumab for PD-L1⁺ Advanced Solid Tumors



*Response assessment: Every 8 weeks for the first 6 months; every 12 weeks thereafter

Primary end points: ORR per RECIST v1.1 and safety

Secondary end points: PFS, OS, duration of response

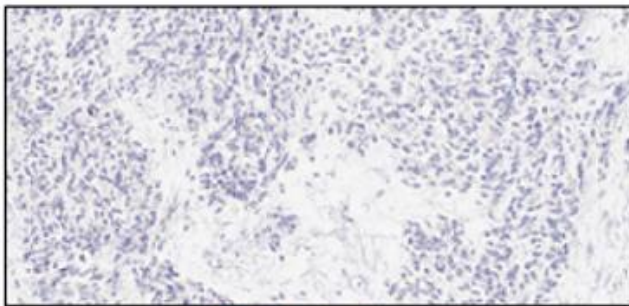
*If clinically stable, patients are to remain on pembrolizumab until progressive disease is confirmed on a second scan performed ≥4 weeks later.

E. Alley
 Presented September 7, 2015 at WCLC.

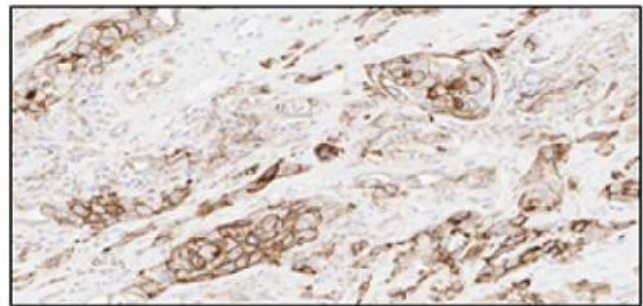
(From WCLC, September 7, 2015, Denver, Colorado, USA)

Ecco un esempio di immagini microscopiche che mostrano la negatività di PDL1 o la positività dell'espressione di questa molecola.

Examples of PD-L1 Staining in MPM Specimens from KEYNOTE-028



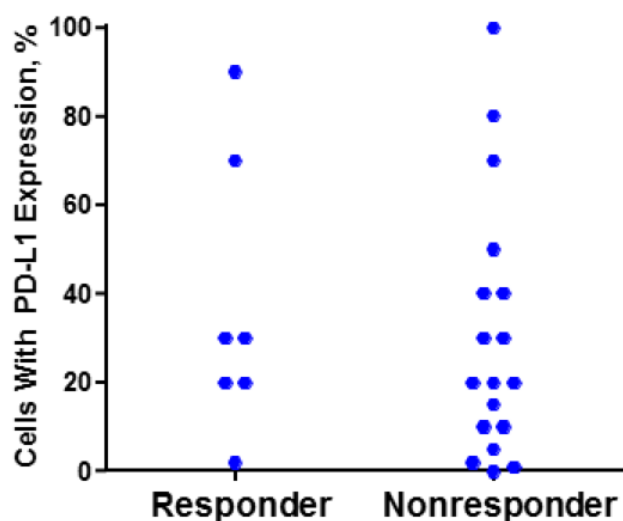
PD-L1 Negative



PD-L1 Positive

(From WCLC, September 7, 2015, Denver, Colorado, USA)

I livelli di PDL1, valutati tramite immunistoichimica, non sembrano essere correlati con la possibilità di rispondere meglio al trattamento con pembrolizumab, come evidenziato in questo grafico:



(From WCLC, September 7, 2015, Denver, Colorado, USA)

Il farmaco è stato considerato come generalmente ben tollerato, poiché caratterizzato da una bassa percentuale di effetti collaterali gravi.

I più comuni eventi avversi erano l'astenia (24%) e la nausea (24%); tuttavia, tali effetti collaterali sono stati registrati in meno del 20% dei pazienti. Le alterazioni di grado 3 riguardavano un incremento delle transaminasi (ALT) e trombocitopenia. Nessun paziente ha dovuto interrompere lo studio per effetti collaterali legati al trattamento con pembrolizumab e non ci sono state morti correlate a questa terapia.

Ecco il riassunto degli effetti collaterali legati al trattamento:

Any Grade, Occurring in ≥2 Patients	N = 25 n (%)
Any	15 (60.0)
Fatigue	6 (24.0)
Nausea	6 (24.0)
Arthralgia	5 (20.0)
Pruritus	4 (16.0)
Dry mouth	3 (12.0)
Diarrhea	2 (8.0)
Headache	2 (8.0)
Pyrexia	2 (8.0)
Rash maculopapular	2 (8.0)

Grade 3-4, Occurring in ≥1 Patient	N = 25 n (%)
Any	4 (16.0)
ALT increased	1 (4.0)
Thrombocytopenia	1 (4.0)
Iridocyclitis (uveitis)	1 (4.0)
Pyrexia	1 (4.0)
AEs of Interest Based on Immune Etiology Occurring in ≥1 Patient	
Erythema multiforme ^a (grade 1)	1 (4.0)
Iridocyclitis (uveitis) ^a (grade 3)	1 (4.0)

- Median follow-up duration: 11.5 mo (range, 1.4-13.1)
- No treatment-related deaths

(From WCLC, September 7, 2015, Denver, Colorado, USA)

L'attività antitumorale di questo trattamento era la seguente:

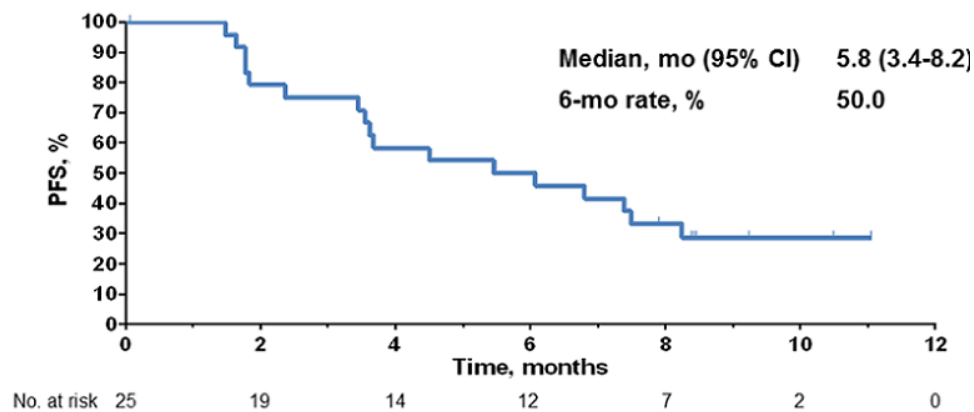
Best Overall Response	n	%	95% CI
Complete response ^a	0	0	0.0–13.7
Partial response ^a	7	28.0	12.1–49.4
Stable disease	12	48.0	27.8–68.7
Progressive disease	4	16.0	4.5–36.1
No assessment ^b	2	8.0	1.0–26.0

Objective response rate^a: 28.0% (95% CI, 12.1–49.4)

Disease control rate^a: 76.0% (95% CI, 54.9–90.6)

(From WCLC, September 7, 2015, Denver, Colorado, USA)

La progressione libera da malattia era di circa 5.8 mesi. Inoltre, i pazienti liberi da progressione dopo sei mesi di trattamento erano circa il 50%.



(From WCLC, September 7, 2015, Denver, Colorado, USA)

I risultati di questo studio sono incoraggianti, ma sicuramente ulteriori studi sono necessari per confermare se questo trattamento possa realmente aumentare la sopravvivenza di questi pazienti.

Altri farmaci immunoterapici

Il protocollo di ricerca MEST-TREM-2008 (NCT0 1649024) è un studio di fase II, basato sul trattamento con tremelimumab, un anticorpo monoclonale umano anti-CTLA4 somministrato in monoterapia in pazienti con MPM avanzato in progressione dopo una prima linea di chemioterapia standard. I risultati di tale studio possono essere riassunti come segue: nessun paziente ha ottenuto una risposta completa ed il 31% ha avuto una stabilità di malattia; la mediana di sopravvivenza globale era di 10.7 mesi (30).

Il protocollo di ricerca MEST-TREM-2012 (NCT0 1655888) è un studio di fase II, che ha valutato un dosaggio di tremelimumab più intenso e che ha portato ai seguenti risultati: nel 52% dei casi è stato ottenuto un controllo di malattia con una sopravvivenza mediana di 10.9 mesi (31 32).

Attualmente è in corso uno studio internazionale di fase IIb, randomizzato, in doppio-cieco, con un braccio controllo-placebo: DETERMINE (NCT0 1843374) per i pazienti affetti da mesotelioma pleurico o peritoneale, in stadio avanzato, che siano andati incontro a progressione di malattia dopo una prima linea di terapia standard (33).

Le emergenti scoperte riguardanti l'immunoterapia hanno permesso di disegnare altri protocolli di ricerca,

come per esempio lo studio di fase II NIBIT-mESO-1 (NCT0 2588131), che ha lo scopo di valutare l'efficacia del tremelimumab in combinazione con il durvalumab, un anti-PD-L1 (34).

Lo studio KEYNOTE-028 (NCT0 2054806) ha testato l'efficacia del pembrolizumab, un anticorpo anti PD-1, nei pazienti con positività per PD-L1 (35 36).

In particolare lo studio NCT0 2399371 è volto alla valutazione del pembrolizumab nei pazienti affetti da MPM e al ruolo della positività per PD-L1 (37).

Inoltre, il pembrolizumab è stato testato anche in combinazione con il defactinib e la gemcitabina (NCT0 2546531).

Un altro farmaco, il nivolumab, è stato recentemente testato nel MPM, tramite lo studio NivoMes (NCT0 2497508), in cui venivano arruolati pazienti con mesotelioma ricorrente, o tramite lo studio di combinazione tra nivolumab ed ipilimumab (NCT0 2716272), volto a pazienti con MPM non reseccabile 38.

Un altro farmaco testato per questa patologia è stato l'avelumab, un inibitore di PD-L1 (39). Questo trattamento ha comportato una risposta parziale nel 15% dei casi, un tasso di controllo della malattia nel 60% dei casi ed una sopravvivenza libera da progressione di circa 16.3 mesi (40).

Prospettive future

Diverse questioni rimangono irrisolte e molti punti devono essere chiariti per poter meglio comprendere i risultati che questi studi clinici hanno comportato.

In particolare, sarebbe importante riuscire a definire un biomarcatore predittivo di risposta che sia specifico e sensibile, poiché l'associazione tra l'espressione di PDL1 e la risposta all'immunoterapia rimane controversa (41 42).

Tuttavia, è importante ricordare che le metodiche utilizzate per testare questo marcatore non sono standardizzate e non è stato definito un cut-off al di sopra del quale la positività per questo target possa essere definita con certezza (43).

In alcuni casi di MPM il carico mutazionale era associato all'incremento del carico di neo-antigeni e dell'inibizione di PD-1 (44 45). Quindi, anche il carico mutazionale e l'instabilità genica sono dei capitoli della patogenesi del MPM che andrebbero maggiormente studiati per comprendere ancora di più questa malattia e definire dei farmaci più efficaci.

Sebbene questi immunoterapici sembrino molto ben tollerati, è, inoltre, importante ricordare che la tossicità di questi farmaci, e soprattutto quella a lungo termine, rimane ancora poco nota. Anche se rari, potrebbero verificarsi degli effetti collaterali legati all'autoimmunità anche con una potenziale letalità (46).

Conclusioni

In conclusione, l'inibizione dei checkpoint immunitari sembra una strategia terapeutica allettante e sicuramente promettente per la cura del mesotelioma pleurico maligno.

Tuttavia, i risultati ottenuti ad oggi sono preliminari e molti studi sono attualmente ancora in corso; pertanto, siamo in attesa di risultati francamente definitivi.

Inoltre, è ancora da testare la combinazione tra farmaci che agiscano su differenti vie patogenetiche legate all'immunoterapia.

Sicuramente la scoperta di nuovi marcatori più sensibili e predittivi di risposta a questi trattamenti sarà utile per identificare i pazienti che potranno realmente beneficiare di queste terapie.

Referenze

1. E. Marcq, P. Pauwels, J.P. van Meerbeek, E.L. Smits, Targeting immune checkpoints: new opportunity for mesothelioma treatment? *Cancer Treat. Rev.* 41 (10) (2015) 914–924.
2. S.L. Topalian, C.G. Drake, D.M. Pardoll, Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy, *Cancer Cell* 27 (4) (2015) 450–461.
3. E.I. Buchbinder, A. Desai, CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition, *Am. J. Clin. Oncol.* 39 (1) (2016) 98–106.
4. M.E. Keir, M.J. Butte, G.J. Freeman, A.H. Sharpe, PD-1 and its ligands in tolerance and immunity, *Annu. Rev. Immunol.* 26 (2008) 677–704.
5. A.S. Mansfield, A.C. Roden, T. Peikert, Y.M. Sheinin, S.M. Harrington, C.J. Krco, H. Dong, E.D. Kwon, B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis, *J. Thorac. Oncol.* 9 (7) (2014) 1036–1040.
6. J.A. Brown, D.M. Dorfman, F.R. Ma, E.L. Sullivan, O. Munoz, C.R. Wood, E.A. Greenfield, G.J. Freeman, Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production, *J. Immunol.* 170 (3) (2003) 1257–1266.
7. H. Dong, S.E. Strome, D.R. Salomao, H. Tamura, F. Hirano, D.B. Flies, P.C. Roche, J. Lu, G. Zhu, K. Tamada, V.A. Lennon, E. Celis, L. Chen, Tumor-associated B7- H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion, *Nat. Med.* 8 (8) (2002) 793–800.
8. K. Wing, Y. Onishi, P. Prieto-Martin, T. Yamaguchi, M. Miyara, Z. Fehervari, T. Nomura, S. Sakaguchi, CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function, *Science* 322 (5899) (2008) 271–275.
9. K.S. Peggs, S.A. Quezada, C.A. Chambers, A.J. Korman, J.P. Allison, Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti CTLA-4 antibodies, *J. Exp. Med.* 206 (8) (2009) 1717–1725.
10. C. Ying, M. Maeda, Y. Nishimura, N. Kumagai-Takei, H. Hayashi, H. Matsuzaki, S. Lee, K. Yoshitome, S. Yamamoto, T. Hatayama, T. Otsuki, Enhancement of regulatory T cell-like suppressive function in MT-2 by long-term and lowdose exposure to asbestos, *Toxicology* 338 (2015) 86–94.
11. W.J. Lesterhuis, J. Salmons, A.K. Nowak, E.N. Rozali, A. Khong, I.M. Dick, J.A. Harken, B.W. Robinson, R.A. Lake, Synergistic effect of CTLA-4 blockade and cancer chemotherapy in the induction of anti-tumor immunity, *PLoS ONE* 8 (4) (2013) e61895.
12. S. Demaria, S.C. Formenti, Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation, *Front. Oncol.* 2 (2012) 153.
13. L. Wu, M.O. Wu, L. De la Maza, Z. Yun, J. Yu, Y. Zhao, J. Cho, M. de Perrot, Targeting the inhibitory receptor CTLA-4 on T cells increased abscopal effects in murine mesothelioma model, *Oncotarget* 6 (14) (2015) 12468–12480.
14. L. Wu, Z. Yun, T. Tagawa, K. Rey-McIntyre, M. de Perrot, CTLA-4 blockade expands infiltrating T cells and inhibits cancer cell repopulation during the intervals of chemotherapy in murine mesothelioma, *Mol. Cancer Ther.* 11 (8) (2012) 1809–1819.
15. A.S. Mansfield, A.C. Roden, T. Peikert, Y.M. Sheinin, S.M. Harrington, C.J. Krco, H. Dong, E.D. Kwon, B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis, *J. Thorac. Oncol.* 9 (7) (2014) 1036–1040.
16. C. Combaz-Lair, F. Galateau-Salle, A. McLeer-Florin, N. Le Stang, L. David- Boudet, M. Duruisseaux, G.R. Ferretti, E. Brambilla, S. Lebecque, S. Lantuejoul, Immune biomarkers PD-1/PD-L1 and TLR3 in malignant pleural mesotheliomas, *Hum. Pathol.* (2016).
17. Marcq E, Pauwels P, van Meerbeek JP, et al. Targeting immune checkpoints: new opportunity for mesothelioma treatment? *Cancer Treat Rev.* 2015;41:914–924.
18. S.P. Patel, R. Kurzrock, PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy, *Mol. Cancer Ther.* 14 (4) (2015) 847–856.
19. A.M. Schultheis, A.H. Scheel, L. Ozretic, J. George, R.K. Thomas, T. Hagemann, T. Zander, J. Wolf, R. Buettner, PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas, *Eur. J. Cancer* 51 (3) (2015) 421–426.
20. R.S. Herbst, J.C. Soria, M. Kowanetz, G.D. Fine, O. Hamid, M.S. Gordon, J.A. Sosman, D.F. McDermott, J.D. Powderly, S.N. Gettinger, H.E. Kohrt, L. Horn, D. P. Lawrence, S. Rost, M. Leabman, Y. Xiao, A. Mokatrini, H. Koeppen, P.S. Hegde, I. Mellman, D.S. Chen, F.S. Hodi, Predictive correlates of response to the anti- PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients, *Nature* 515 (7528) (2014) 563–567.
21. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372, 2018–2028 (2015).
22. US Food and Drug Administration Press Release. www.fda.gov
23. US Food and Drug Administration website. www.accessdata.fda.gov
24. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372, 2018–2028 (2015).
25. Ghandhi L, Balmanoukian A, Hui R et al. MK-3475 (anti-PD-L1 monoclonal antibody) for non-small cell lung cancer: anti-tumor activity and association with tumor PD-L1 expression. *Cancer Res.* 74, Abstract CT105 (2014).
26. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer – supplementary appendix. *N. Engl. J. Med.* 372(21), 2018–2028 (2015).
27. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372, 2018–2028 (2015).
28. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372, 2018–2028 (2015).
29. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372, 2018–2028 (2015).
30. A. Hoos, R. Ibrahim, A. Korman, K. Abdallah, D. Berman, V. Shahabi, K. Chin, R. Canetta, R. Humphrey, Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy, *Semin. Oncol.* 37 (5) (2010) 533–546.
31. L. Calabro, A. Morra, E. Fonsatti, O. Cutaia, C. Fazio, D. Annesi, M. Lenoci, G. Amato, R. Danielli, M. Altomonte, D. Giannarelli, A.M. Di Giacomo, M. Maio, Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, singlearm, phase 2 study, *Lancet Respir. Med.* 3 (4) (2015) 301–309.
32. L. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1104–1111.
33. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. Safety and antitumor activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2016;17:299–308.
34. L. Calabro', A. Morra, D. Giannarelli, D. Annesi, E. Bertocci, R. Danielli, M. Altomonte, A.M. Di Giacomo, M. Maio, Tremelimumab and Durvalumab combination for first and second-line treatment of mesothelioma patients: the NIBIT-MESO-1 study, in: 13th International Conference of the iMig Abstract Book, 2016, [abstract MS10.03]
35. E.W. Alley, L.R. Molife, A. Santoro, K. Beckey, S. Yuan, J.D. Cheng, B. Piperdi, J. H.M. Shellens, Clinical safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients with malignant pleural mesothelioma: preliminary results from KEYNOTE-028, in: AACR Annual Meeting, 2015, [abstract CT103].
36. Alley EW, Schellens JHM, Santoro A, et al. Single-agent pembrolizumab for patients with malignant pleural mesothelioma. Presented at: 2015 World Conference on Lung Cancer; Sep 6–9; Denver, Colorado (US); 2015. Abs 3011.
37. J. Quispel-Janssen, M. Zimmerman, W. Buikhuizen, S. Burgers, G. Zago, P. Baas, Nivolumab in malignant pleural mesothelioma (NIVOMES): an interim analysis, in: 13th International Conference of the iMig Abstract Book, 2016, [abstract MS04.07]
38. J. Quispel-Janssen, M. Zimmerman, W. Buikhuizen, S. Burgers, G. Zago, P. Baas, Nivolumab in malignant pleural mesothelioma (NIVOMES): an interim analysis, in: 13th International Conference of the iMig Abstract Book, 2016, [abstract MS04.07]
39. Marcq E, Pauwels P, van Meerbeek JP, et al. Targeting immune checkpoints: new opportunity for mesothelioma treatment? *Cancer Treat Rev.* 2015;41:914–924.
40. Marcq E, Pauwels P, van Meerbeek JP, et al. Targeting immune checkpoints: new opportunity for mesothelioma treatment? *Cancer Treat Rev.* 2015;41:914–924.

41. Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med.* 2016;8:328rv4.
42. Alley EW, Schellens JHM, Santoro A, et al. Single-agent pembrolizumab for patients with malignant pleural mesothelioma. Presented at: 2015 World Conference on Lung Cancer; Sep 6–9; Denver, Colorado (US); 2015. Abs 3011.
43. Hassan R, Thomas A, Patel M, et al. Safety and clinical activity of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with advanced, unresectable mesothelioma: a phase IB trial. Presented at: 2015 European Cancer Congress; Sep 25–29; Vienna, Austria; 2015. Abs 3110.
44. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science.* 2016;351:1463–1469.
45. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet.* 2016;48:407–416.
46. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol.* 2016;27:559–574.