Titolo: Chemioterapia e terapie alternative per il mesotelioma pleurico maligno.

Autori: Crivellari S.;[1] Ugo F.;[1] Trincheri N.;[2] Roveta A.;[1] Randi L.;[1] Libener R.;[2] Ferretti G.;[3] Degiovanni D.;[4] Zai S.;[5] Grosso F.[5]

Tipo: Revisione bibliografica

Keywords: mesotelioma pleurico maligno, terapia sistemica

[1] S.S.A. S.P.S. – Clinical Trial Center
ASO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

[2] S.C. Anatomia Patologica
ASO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

[3] S.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio
ASO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

[4] Hospice Monsignor Zaccheo
ASL AL, Casale Monferrato

[5] Unità Funzionale Interaziendale Mesotelioma – S.C. Oncologia
ASO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

1. Introduzione

I pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno (MPM) hanno una cattiva prognosi con una sopravvivenza globale media compresa tra i 4 ed i 13 mesi per i soggetti non trattati e tra 6 e 18 mesi per i pazienti sottoposti a trattamento (Merritt et al., 2001). Per la maggior parte dei pazienti non candidati al trattamento chirurgico ed alle strategie multimodali, la terapia sistemica rappresenta l'unica opzione valida.
L'incidenza crescente a livello mondiale dei casi di MPM impone la ricerca di trattamenti più efficaci; le mutazioni drivers a carico degli oncogeni hanno radicalmente cambiato l'approccio terapeutico nei pazienti con adenocarcinoma del polmone, ma sfortunatamente non sono state riscontrate nel MPM. Lo sviluppo di terapie che mirino a targets specifici è oggi principalmente indirizzato allo studio dei pathways molecolari attivati a causa della perdita dei geni oncosoppressori.

2. Chemioterapia

La chemioterapia citotossica dovrebbe essere iniziata subito dopo la diagnosi definitiva o in seguito alla progressione sintomatica; è stato osservato infatti un trend di migliore sopravvivenza e controllo dei sintomi nei pazienti che si sono sottoposti alla chemioterapia in seguito alla diagnosi rispetto a quelli che sono stati trattati alla progressione dei sintomi (O'Brien et al., 2006).
La combinazione di cisplatino e pemetrexed è l'unico regime che ha mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza, se confrontato con il cisplatino da solo. In un trial clinico di fase III la sopravvivenza globale (OS) dei pazienti che hanno ricevuto cisplatino più pemetrexed è stata di 12.1 mesi *versus* 9.3 mesi dei soggetti che hanno ricevuto solo cisplatino. Il tasso di risposta globale (ORR) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) erano pari al 41% *versus* 17% e 5.7 *versus* 3.9 mesi, rispettivamente (Vogelzang et al., 2003); successive analisi hanno mostrato come la sopravvivenza sia stata migliore nei pazienti che hanno ricevuto supplementi di acido folico e vitamina B12 (Vogelzang et al., 2003).
Raltitrexed, inibitore della timidilato sintasi, migliora l'outcome dei pazienti in associazione con il cisplatino: in un trial di fase III, i valori di ORR dei pazienti trattati con raltitrexed con

cisplatino *versus* cisplatino da solo corrispondono rispettivamente a 24% *versus* 14% (Van Meerbeeck et al., 2005). L'uso del raltitrexed è attualmente consentito per il trattamento del mesotelioma pleurico maligno in pochi Paesi europei e non è in commercio negli Stati Uniti.

Con l'obiettivo di migliorare il profilo di tollerabilità e più specificamente di ridurre le tossicità del cisplatino, la sua sostituzione con il carboplatino è stata valutata in due studi di fase II (Ceresoli et al., 2006; Castagneto et al., 2008). La combinazione di carboplatino più pemetrexed può essere un'opzione terapeutica nei pazienti più anziani o per i soggetti non adatti alla somministrazione di cisplatino.

La combinazione di cisplatino e gemcitabina è stata testata in due studi di fase II che ne hanno valutato l'attività terapeutica (Byrne et al., 1999; Nowak et al., 2002). Purtroppo però in assenza di una randomizzazione, l'uso in prima linea della gemcitabina non è validato.

Uno studio di fase II ha analizzato l'attività del singolo agente pemetrexed come terapia di prima linea (Scagliotti et al., 2003): sono stati arruolati 64 pazienti e sono state osservate risposte oggettive nel 14% dei casi con un valore di OS di circa 11 mesi.

Sfortunatamente, quasi tutti i pazienti con MPM sviluppano una progressione di malattia dopo un periodo variabile di tempo.

Il pemetrexed in seconda linea usato in uno studio randomizzato di fase III *versus* best supportive care (BSC) ha migliorato significativamente il tasso di controllo della malattia (59% *versus* 19%) e la PFS media (3.6 *versus* 1.5 mesi), ma non ha determinato miglioramenti nella qualità della vita e nella OS (Jassem et al., 2008).

Un'analisi iniziale in 153 pazienti ha mostrato un valore di ORR pari al 33% per la combinazione pemetrexed e cisplatino e del 5.5% per il singolo pemetrexed, con un tasso di controllo della malattia del 69% e del 47% rispettivamente. La OS media è stata di 7.6 mesi per la combinazione e di 4.1 mesi per il pemetrexed da solo (Taylor et al., 2008). Complessivamente i dati indicano che i pazienti con MPM, che non hanno ricevuto pemetrexed in prima linea di terapia, possono essere trattati con pemetrexed in seconda linea, da solo o in combinazione con agenti al platino.

Il re-challenge con pemetrexed (sia da solo che in combinazione con platino) al momento della progressione è una questione di interesse clinico. Uno studio in 31 pazienti ha riportato un tasso di controllo della malattia del 48% con una PFS media di 3.8 mesi ed una OS media di 10.5 mesi (Muers et al., 2008).

In uno studio multicentrico italiano i pazienti ritrattati con pemetrexed in seconda linea hanno raggiunto una PFS significativamente più lunga ed un OS con un migliore tasso di controllo

della malattia se comparati con pazienti trattati con regimi non a base di pemetrexed in seconda linea (Ceresoli et al., 2011).

Tutti questi dati indicano che il re-challenge con pemetrexed può essere preso in considerazione soprattutto per quei pazienti con controllo prolungato della malattia, dopo la prima linea di pemetrexed, e quando altre terapie sperimentali non sono disponibili.

In uno studio di fase II nei 63 pazienti pretrattati, la vinorelbina somministrata settimanalmente per 6 settimane, ha portato ad un ORR del 16% ed una OS di 9.6 mesi con un moderato profilo di tossicità (Stebbing et al., 2009). Un recente studio retrospettivo che ha valutato l'attività della vinorelbina somministrata ogni 3 settimane ha confermato un ORR del 15% con un tasso di controllo della malattia del 49%, una PFS di 2.3 mesi ed una OS di 6.2 mesi (Zucali et al., 2014).

I dati *in vitro* suggeriscono che BRCA1 giochi un ruolo essenziale nell'apoptosi indotta dalla vinorelbina e la perdita dell'espressione del gene BRCA1 è stata identificata nel 38.9% su144 campioni di MPM analizzati (Busacca et al., 2012). Uno studio di fase II sta testando l'efficacia della vinorelbina orale contro placebo misurando i livelli dell'espressione di BRCA1 come potenziale fattore predittivo di sensibilità (NCT02139904).

Verosimilmente, nel mesotelioma pleurico maligno, la terapia citotossica ha raggiunto un plateau; per questa ragione vi è la necessità urgente di sviluppare terapie mirate, al fine di migliorare la sopravvivenza.

3. Terapie mirate

Nel MPM è stata recentemente descritta la perdita di funzionalità dei geni oncosoppressori; i geni più frequentemente mutati nel mesotelioma maligno diffuso sono CDKN2A (ciclin-dependent kinase inhibitor 2A), NF2 (neurofibromatosis type 2) e BAP1 (BRCA-associated protein 1).

Uno studio retrospettivo italiano ha analizzato 123 campioni di tessuto derivato da pazienti con stadio avanzato di MPM attraverso la tecnologia di Next Generation Sequencing (NGS) per determinare il profilo genomico e per indagare le potenziali correlazioni con le variabili clinico-patologiche e gli outcomes dei pazienti. Le variazioni genetiche più frequentemente identificate si sono manifestate in due pathways principali: la via di riparazione del DNA tramite p53 e la via di segnalazione PI3K/AKT. Nella via di p53/DNA, le variazioni genetiche sono state principalmente identificate in TP53, SMARCB1, BAP1 e CDKN2A.

Nella via di PI3K/AKT mutazioni nei geni PDGFRA, KIT e KDR sono state identificate in 38, 26 e 38 campioni rispettivamente.
Sono state inoltre rilevate mutazioni che interessano i geni coinvolti nelle vie di segnalazione di mTOR, STK11 e NF2 (Lo Iacono et al., 2015). I risultati di questi studi escludono la presenza di specifiche mutazioni in un singolo gene driver, mentre viene favorita l'ipotesi di un accumulo di svariate mutazioni non-driver. Le nuove tecnologie di sequenziamento ad alto rendimento offrono l'opportunità di mappare le variazioni genetiche e di fornire la correlazione con i parametri morfologici e prognostici, di potenziale rilevanza terapeutica.

Arginina deaminasi (Adi-PEG20)

L'arginina è un aminoacido chiave per la sopravvivenza cellulare e livelli di arginil-succinato sintasi-1 (ASS-1) ridotti o nulli sono stati riscontrati in una percentuale significativa di pazienti (Szlosarek et al. 2006). La carenza di arginil-succinato rende le cellule del mesotelioma sensibili alla deprivazione dell'arginina ed è stata quindi recentemente proposta per uso terapeutico una strategia antimetabolica che utilizza l'enzima arginina deaminasi (degradante l'arginina), Adi-PEG20 (Phillips et al., 2013). Nello studio multicentrico ADAM trial, Adi-PEG20 più BSC *versus* BSC da solo sono stati testati in pazienti con carenza di ASS-1, una condizione riscontrata in almeno 50% dei pazienti chemo-naive. Questo studio ha mostrato un miglioramento della PFS media nel braccio sperimentale con raggiungimento di stabilità di malattia come migliore risposta e reazioni di tossicità riferibili a neutropenia, affaticamento e reazioni anafilattiche (Wojciech et al., 2014). Attualmente è in corso uno studio di fase I su Adi-PEG in combinazione con pemetrexed più cisplatino come prima linea di terapia nei pazienti con carenza di arginina succinato (TRAP trial) (NCT02029690).

Ciclo cellulare

La maggior parte delle cellule tumorali mostra un'instabilità genomica; CBP501 è un deregolatore del ciclo cellulare che inibisce molte chinasi coinvolte nel blocco del ciclo cellulare nella fase G2 (Peng et al., 1997). Esperimenti *in vitro* hanno mostrato come CBP501, in associazione con la chemioterapia, provochi un aumento della proporzione di cellule tumorali in G1 ed una maggiore citotossicità del cisplatino dovuta al suo maggiore influsso nelle cellule tumorali. Un trial clinico di fase I ha valutato l'attività di CBP501 da solo ed in combinazione con il cisplatino, dimostrando un'attività antitumorale nei soggetti resistenti al platino. Un trial di fase II in pazienti non trattati, con MPM in stadio avanzato, ha

evidenziato come nel gruppo trattato con CBP501 il 63% dei pazienti abbia raggiunto una PFS superiore ai 4 mesi *versus* 39% dei soggetti trattati unicamente con chemioterapia. Nel caso specifico la PFS media è stata di 5.1 e 3.4 mesi, rispettivamente (Krug et al., 2014).

Soppressione di NF2

Il pathway NF2/hippo presenta mutazioni o delezioni del gene NF2 in almeno 40% dei casi di MPM (Sekido et al., 2011). NF2 è un gene oncosoppressore localizzato sul cromosoma 22q12 che codifica la proteina merlin, capace di sopprimere la tumorigenesi con modalità non del tutto definite. L'assenza di merlin causa l'attivazione di molteplici pathways di segnale, come HER1/2, mTOR, ERK e FAK. Di conseguenza è stato assunto che merlin inibisca la via di segnalazione regolando negativamente vari recettori di membrana (Ladanyi et al,. 2012). I dati preclinici indicano come l'inattivazione di merlin giochi un ruolo critico nella patogenesi del MPM aumentandone la capacità invasiva, attraverso l'up-regolazione dell'espressione di FAK (Focal Adhesion Kinase); la carenza di merlin è associata alla maggiore sensibilità agli inibitori di FAK (Poulikakos et al., 2006).

Uno studio di fase I sull'inibitore di FAK, GSK2256098, ha mostrato una migliore PFS nei soggetti merlin negativi (Soria et al., 2012). Attualmente un trial di fase IIB (COMMAND) sta testando l'inibitore di FAK VS-6063, somministrato continuativamente come terapia di mantenimento, usando come fattore di stratificazione l'espressione della proteina merlin (NCT01870609).

Uno studio di fase II sull'inibitore di mTOR everolimus ha mostrato un'attività clinica limitata ed un successivo trial di fase II ha esplorato il ruolo di everolimus nei pazienti selezionati in base all'espressione di merlin, come biomarker predittivo; questo studio è stato recentemente completato ma i risultati non sono ancora stati pubblicati (NCT01024946).

PI3K/AKT/mTOR pathway

Il pathway PI3K/AKT/mTOR è cruciale per la regolazione della proliferazione cellulare e per la biosintesi proteica, processi implicati nella tumorigenesi. La sua upregolazione è stata riportata in una varietà di tumori solidi. GDC-0980 è una piccola molecola che inibisce PI3K, mTORC1 e mTORC2 e i dati preliminari in 26 pazienti hanno mostrato 2 risposte oggettive (Dolly et al., 2013). LY3023414 è un altro inibitore di PI3K/mTOR attualmente in studio (NCT01655225).

Inibitori delle tirosin-chinasi

Studi genetici e molecolari hanno confermato che molte famiglie di recettori dei fattori di crescita (EGFR, PDGFR, VEGFR) sono frequentemente attivate nel mesotelioma (Pasello et al., 2009).

Nelle cellule di mesotelioma PDGFR-α e β sono over-espressi e alti livelli di PDGF nel siero possono rappresentare markers predittivi di outcome avverso (Filiberti et al., 2005). La co-espressione di c-kit, riportata nel 26% dei pazienti affetti da MPM, giustifica la sperimentazione sull'imatinib (Arber et al., 2004). Uno studio italiano di fase II ha valutato l'imatinib in combinazione con la gemcitabina come seconda linea di trattamento, ma i risultati non sono ancora stati riportati (NCT00551252).

Il dasatinib inibisce il PDGFR ed esercita un effetto citotossico sulle linee cellulari di mesotelioma. Un trial di fase II ha testato la sua attività ed il tasso di controllo della malattia è risultato pari al 32.6%, la PFS a 24 settimane è stata del 23%, senza risposte oggettive; inaccettabili tossicità polmonari hanno precluso ulteriori indagini (Dudek et al., 2012).

Inibitori dell'epidermal growth factor receptor (EGFR)

EGFR è considerato un target promettente per la terapia sistemica del mesotelioma da quando gli studi preclinici hanno mostrato come questo recettore sia altamente espresso nei campioni di tessuto; la sua overespressione è associata ad una prognosi migliore (Edwards et al., 2006). Gefitinib, un inibitore del recettore, è stato sperimentato in 43 pazienti non trattati precedentemente e con overespressione di EGFR riscontrata nel 97% dei pazienti; quasi il 50% dei pazienti ha raggiunto la stabilità della malattia fino a 24 settimane (Govindan et al., 2005).

Erlotinib, un altro inibitore di EGFR, è stato valutato in 63 pazienti pre-trattati e nessuna risposta oggettiva è stata osservata, con stabilizzazione della malattia di almeno 6 settimane raggiunta nel 42% dei casi (Garland et al., 2007).

Agenti antiangiogenici ed antivascolari

I livelli di VEGF (vascular endothelial growth factor) risultano aumentati nel siero e nel liquido pleurico dei pazienti con MPM in confronto a pazienti con altri tipi di tumore o a pazienti sani (Ohta et al., 1999). I livelli elevati sono frequentemente associati agli stadi avanzati (in quanto correlati con la densità micro vascolare) e, di conseguenza, ad una cattiva prognosi (Yasumitsu et al., 2010).

Tra gli agenti antiangiogenici ed antivascolari si ricordano:

- la talidomide, con proprietà antiangiogeniche esplicate attraverso l'inibizione di VEGF, b-FGF e TGF-α (Battegay et al., 1995);
- il bevacizumab, un anticorpo monoclonale che blocca il ligando VEGF (Ceresoli et al., 2013);
- il nintedanib, un potente inibitore dei pathways pro-angiogenici (NCT01907100);
- il sorafenib, un potente inibitore di PDGFR-β, VEGFR-3, Raf e c-kit (Strumberg et al., 2005);
- il sunitinib, un inibitore di PDGFR-β, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 e c-kit (Nowak et al., 2012);
- il cediranib, inibitore di tutti i VEGFR (Garland et al., 2011);
- BNC105P, inibitore della polimerizzazione della tubulina che agisce selettivamente sui vasi sanguigni del tumore, senza alterare la normale vascolatura (Siemann et al., 2011);
- NGR-hTNF, che lega selettivamente un'amminopeptidasi-N-isoforma overespressa sui vasi sanguigni tumorali (Gregorc et al., 2010).

Inibitori della heat shock protein S90

Le heat shock proteins sono proteine prodotte dalle cellule in risposta a condizioni di stress; HSP90 è uno chaperone che interviene nel ripiegamento delle proteine, stabilizzandole in caso di stress termico ed aiutandone la degradazione. Stabilizza anche molte proteine richieste per la crescita tumorale e per la sopravvivenza in differenti tipi di tumore, compreso il mesotelioma (Okamoto et al., 2008).

Ganetespib è un inibitore di HSP che ha mostrato un'efficacia promettente combinato con docetaxel, come trattamento di seconda linea in NSCLC (Ramalingam et al., 2013). Il trial MESO02 sta attualmente analizzando l'efficacia di ganetespib come terapia di mantenimento *versus* placebo, dopo prima linea con cisplatino+pemetrexed+ganetespib (NCT01590160).

4. Immunoterapia

Il MPM è comunemente associato ad una rilevante reazione infiammatoria, parzialmente associata ad un'infiammazione indotta dall'asbesto. Il riconoscimento degli antigeni tumorali da parte delle cellule T è dipendente dai recettori TCR; in seguito al legame, l'attivazione

delle cellule T richiede segnali co-stimolatori mediati dalle cellule T CD28 che si legano a molecole della famiglia B7 sulle APCs (antigen-presenting cells). Conseguentemente i recettori inibitori, come CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4) e PD-1 (Programmed Cell Death 1) vengono up-regolati ed espressi sulle cellule T attivate contribuendo a modulare la risposta immunitaria (Simpson-Abelson et al., 2008).

Check-points immunitari

Tremelimumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che lega CTLA-4; in uno studio di fase II, tremelimumab è stato testato in 29 pazienti chemioresistenti con progressione di malattia o tossicità severe dovute ai precedenti trattamenti (somministrato una volta ogni 90 giorni) (Calabrò et al., 2013); i risultati hanno dimostrato che nonostante la diminuzione della massa tumorale sia in parte limitata, l'immunoterapia riesce ad indurre un'efficacia di lunga durata che potrebbe portare ad un vantaggio in termini di sopravvivenza.

Un successivo studio ha confermato queste osservazioni (Calabrò et al., 2014) ed attualmente è in corso un trial multicentrico di fase IIB (NCT01843374).

In due studi retrospettivi l'espressione di PDL-1 è stata valutata usando due differenti anticorpi (Mansfield et al., 2014; Cedrés et al., 2015). La positività a PDL-1 è stata rilevata nel 20% dei pazienti, associata con istologia non-epitelioide e peggiore prognosi. Attualmente non è chiaro se l'espressione di PDL-1 possa essere utilizzata come marker predittivo e se questa possa cambiare nel tempo a causa dei trattamenti chemioterapici, dato che PDL-1 è una proteina inducibile che può, in certe condizioni, essere up- e down-regolata.

Mesotelina

La mesotelina è una glicoproteina di membrana, espressa dalle cellule mesoteliali della pleura e del peritoneo ed è overespressa dalla maggior parte dei mesoteliomi epitelioidi (Hassan et al., 2008). La sua funzione biologica non è ancora del tutto chiarita; lega Ca125 e la sua over-espressione è implicata nell'adesione cellulare e nell'invasione tumorale (Servais et al., 2012). Tre agenti che hanno come target la mesotelina sono attualmente in fase di sviluppo clinico: amatuximab (MORAb 009), un anticorpo chimerico monoclonale anti-mesotelina, CRS-207, un vettore attenuato di Listeria monocitogenes con il gene per la mesotelina umano, e SS1P, un'immunotossina ricombinante. Tutti i dati ottenuti dagli studi in questione, suggeriscono come l'immunoterapia sia una nuova strategia nel MPM, con un profilo di

tossicità gestibile; sono comunque necessari ulteriori studi che permettano di definire dei fattori predittivi per migliorare la selezione dei pazienti.

Virus oncolitici

I virus oncolitici sono emersi come promettente terapia per il cancro a causa della loro capacità di distruggere le cellule tumorali, provocando quindi il rilascio degli antigeni tumorali che permettono l'attivazione delle cellule T attraverso le cellule dendritiche. Molti virus oncolitici sono stati testati in modelli preclinici di mesotelioma pleurico e sono attualmente in fase di indagine. Diversi trials di fase I sono in corso e stanno testando le applicazioni intrapleuriche di alcuni virus in pazienti con MPM (NCT01503177; NCT01721018; NCT01766739).

WT1

WT1 è un fattore di trascrizione overespresso nel mesotelioma e la sua ricerca tramite immunoistochimica è una pratica di routine a scopo diagnostico. Nelle linee cellulari di mesotelioma i peptidi WT1 possono causare la risposta dei linfociti T (May et al., 2007). La sicurezza e l'immunogenicità del vaccino con WT1 più GM-CSF nei pazienti con tumori toracici esprimenti WT1 sono state testate in un trial clinico: un paziente con mesotelioma ha avuto una stabilizzazione della malattia prolungata (3 anni) (Krug et al., 2010). Trials randomizzati di fase II stanno attualmente testando il ruolo adiuvante del vaccino con WT1 nei pazienti dopo trattamento multimodale (NCT01890980; NCT01265433).

Vaccino con lisato di cellule tumorali

In modelli sperimentali i vaccini anti-tumorali hanno generato una regressione del tumore attraverso immunità specifica (Dranoff et al., 1993). In questi studi il vaccino è stato somministrato con GM-CSF come adiuvante che favorisce il reclutamento ed il differenziamento delle cellule dendritiche.

ISCOMATRIX™ è un particolare adiuvante a base di colesterolo, fosfolipidi e saponina e la sua combinazione con l'antigene è chiamata ISCOMATRIX™ vaccine; è stata dimostrata l'induzione di una forte risposta immune verso un'ampia gamma di antigeni (virali, batterici e di origine tumorale). In uno studio di fase II nel MPM, ISCOMATRIX™ è stato combinato con vaccino a cellule tumorali più celecoxib, usato per facilitare la maturazione delle cellule dendritiche (NCT01258868). Un altro studio ha valutato il vaccino a cellule tumorali K526-

GM in combinazione con celecoxib e ciclofosfamide, usata per abbassare il quantitativo di cellule T regolatorie (NCT01143545).

5. Terapie cellulari

Cellule dendritiche

Le cellule dendritiche giocano un ruolo critico nella presentazione degli antigeni associati al tumore (TAA) alle cellule T; inducono infatti l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T citotossici CD8+ e dei linfociti T helper CD4+. L'obiettivo dell'immunoterapia basata sulle cellule dendritiche è innescare un'immunità specifica anti-tumorale con la generazione di cellule effettrici capaci di attaccare e lisare il tumore.

L'effetto di questo tipo di terapia sul mesotelioma è stata testata in modelli murini usando lisati di cellule tumorali come antigeni con cui sono state caricate le cellule dendritiche (Hegmans et al., 2005). Uno studio clinico ha valutato l'efficacia e la sicurezza delle cellule dendritiche trattate con lisati tumorali autologhi somministrate per via intradermica ed intravenosa ogni 2 settimane per un totale di tre iniezioni. Il vaccino è risultato essere sicuro, con febbre moderata come unico effetto collaterale ed in 4 pazienti ha indotto una risposta citotossica (Hegmans et al., 2010).

CAR-T

Le cellule T possono essere ingegnerizzate (tramite retrovirus o elettroporazione) con vettori che esprimono recettori antigenici chimerici (CAR) che le rendono capaci di distruggere le cellule targets. I linfociti T autologhi geneticamente ingegnerizzati possono aumentare la capacità di riconoscimento dell'antigene o alterare il microambiente tumorale attraverso la produzione di citochine. Nello specifico si tratta di cellule T autologhe esprimenti un CAR anti-mesotelina che hanno mostrato attività *in vitro* ed *in vivo* (Lanitis et al., 2012).

6. Terapia fotodinamica

La terapia fotodinamica (PDT) è usata per trattare i tumori toracici, incluso il MPM; è una terapia che utilizza radiazioni non-ionizzanti e sfrutta la presenza di un fotosensibilizzante che si accumula nelle cellule tumorali e che viene attivato da specifiche lunghezze d'onda. Questa combinazione produce ossigeno singoletto reattivo che esercita la sua attività

antitumorale innescando reazioni di apoptosi, necrosi o autofagia cellulare. La PDT può indurre anche reazioni infiammatorie, che stimolano la risposta immunitaria del paziente contro il tumore stesso (Agostinis et al., 2011; Friedberg et al., 2011).
Attualmente la PDT nel MPM è solo una parte della trattamento multimodale e può essere combinata con sicurezza con la resezione chirurgica completa e con altre terapie che migliorano il controllo locale (Du et al., 2010; Friedberg et al., 2012)

7. Chemioterapia intrapleurica

Nel MPM la chemioterapia intrapleurica (o chemioterapia ipertermica intrapleurica) preceduta da chirurgia citoriduttiva (pleurectomia e decorticazione) può essere effettuata con lo scopo di rimuovere i microscopici residui di tessuto malato (Sugarbaker et al., 2012).

8. Conclusioni

Negli ultimi anni i miglioramenti raggiunti nel trattamento sistemico del MPM sono stati limitati. Al momento la terapia a base di cisplatino più pemetrexed è l'unico trattamento con miglioramenti clinicamente significativi in termini di sopravvivenza e di qualità della vita. Per i pazienti per cui il cisplatino non è indicato, il carboplatino può rappresentare un'alternativa ragionevole. Attualmente i markers molecolari predittivi purtroppo non hanno un ruolo nella pratica clinica di routine.
Per il momento le terapie di seconda linea non soddisfanno la necessità clinica, data la mancanza di approcci terapeutici di efficacia provata.
Nuovi studi immunoterapeutici, inclusi quelli che valutano l'inibizione dei check-points immunitari, vengono portati avanti e potrebbero permettere di raggiungere avanzamenti nel campo della ricerca terapeutica nel MPM. Dove possibile, i pazienti dovrebbero infatti essere incoraggiati a partecipare ai trials clinici che testano nuove terapie e nuovi agenti.
Per poter arrivare a prossimi avanzamenti nel trattamento del MPM, occorre concentrare l'attenzione su studi clinici che valutino agenti selezionati sui singoli profili tumorali dei soggetti.

Bibliografia

1) Merritt N, Blewett CJ, Miller JD, Bennett WF, Young JE, Urschel JD. Survival after conservative (palliative) management of pleural malignant mesothelioma. *J Surg Oncol.* 78(3), 171-4 (2001).

2) O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, et al. A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. Ann Oncol. 17(2), 270-5 (2006).

3) 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. 15(14), 36-44 (2003).

4) Vogelzang NJ, Emri S, Boyer MJ, et al. Effect of folic acid and vitamin b12 supplementation on risk benefit ratio from phase III study of pemetrexed and cisplatin versus cisplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 22, abstr 2644 (2003).

5) Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. J Clin Oncol. 23(28), 6881-9 (2005).

6) Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 20, 24(9), 1443-8 (2006).

7) Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). Ann Oncol. 19(2), 370-3 (2008). Epub 2007 Dec 20.

8) Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M, de Klerk NH, Robinson BW.Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. J Clin Oncol. 1999 Jan;17(1):25-30.

9) Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, Mitchell P, Musk AW, Robinson BW. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. Br J Cancer. 2002 Aug 27;87(5):491-6.

10) Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, et al. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 21(8), 1556-61 (2003).

11) Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 26(10), 1698-704 (2008) doi: 10.1200/JCO.2006.09.9887.

12) Taylor P, Castagneto B, Dark G, et al. Single-agent pemetrexed for chemonaïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 3(7), 764-71 (2008) doi: 10.1097/JTO.0b013e31817c73ec.

13) Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 72(1), 73-7 (2011) doi: 10.1016/j.lungcan.2010.12.004.

14) Stebbing J, Powles T, McPherson K, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 63(1), 94-7 (2009) doi: 10.1016/j.lungcan.2008.04.001.

15) Zucali PA, Perrino M, Lorenzi E, Ceresoli GL, De Vincenzo F, Simonelli M, Gianoncelli L, De Sanctis R, Giordano L, Santoro A.Vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients

with malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2014 Jun;84(3):265-70. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.11.011.

16) Busacca S1, Sheaff M, Arthur K, Gray SG, O'Byrne KJ, Richard DJ, Soltermann A, Opitz I, Pass H, Harkin DP, Quinn JE, Fennell DA. BRCA1 is an essential mediator of vinorelbine-induced apoptosis in mesothelioma. J Pathol. 2012 Jun;227(2):200-8. doi: 10.1002/path.3979.

17) Lo Iacono M, Monica V, Righi L, Grosso F, Libener R, Vatrano S, Bironzo P, Novello S, Musmeci L, Volante M, Papotti M, Scagliotti GV. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in advanced stage malignant pleural mesothelioma: a retrospective study. J Thorac Oncol. 2015 Mar;10(3):492-9. doi: 10.1097/JTO.0000000000000436.

18) Szlosarek PW, Klabatsa A, Pallaska A, Sheaff M, Smith P, Crook T, Grimshaw MJ, Steele JP, Rudd RM, Balkwill FR, Fennell DA. In vivo loss of expression of argininosuccinate synthetase in malignant pleural mesothelioma is a biomarker for susceptibility to arginine depletion. Clin Cancer Res. 2006 Dec 1;12(23):7126-31.

19) Phillips MM, Sheaff MT, Szlosarek PW. Targeting arginine-dependent cancers with arginine-degrading enzymes: opportunities and challenges. Cancer Res Treat. 2013 Dec;45(4):251-62. doi: 10.4143/crt.2013.45.4.251.

20) Wojciech P, Peter J, Nolan L, et al. Randomized trial of arginine deprivation with pegylated arginine deaminase in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2014;32(suppl; abstract 7507):52.

21) Peng CY, Graves PR, Thoma RS, Wu Z, Shaw AS, Piwnica-Worms H.

Mitotic and G2 checkpoint control: regulation of 14-3-3 protein binding by phosphorylation of cdc25C on serine-216. Science 1997;277: 1501–5

22) Krug LM, Wozniak AJ, Kindler HL, Feld R, Koczywas M, Morero JL, Rodriguez CP, Ross HJ, Bauman JE, Orlov SV, Ruckdeschel JC, Mita AC, Fein L, He X, Hall R, Kawabe T, Sharma S.

Randomized phase II trial of pemetrexed/cisplatin with or without CBP501 in patients with advanced malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2014 Sep;85(3):429-34. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.06.008.

23) Sekido Y. Inactivation of Merlin in malignant mesothelioma cells and the Hippo signaling cascade dysregulation. Pathol Int. 2011 Jun;61(6):331-44. doi: 10.1111/j.1440-1827.2011.02666.x.

24) Ladanyi M, Zauderer MG, Krug LM, Ito T, McMillan R, Bott M, Giancotti F. New strategies in pleural mesothelioma: BAP1 and NF2 as novel targets for therapeutic development and risk assessment. Clin Cancer Res. 2012 Sep 1;18(17):4485-90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2375.

25) Poulikakos PI1, Xiao GH, Gallagher R, Jablonski S, Jhanwar SC, Testa JR.Re-expression of the tumor suppressor NF2/merlin inhibits invasiveness in mesothelioma cells and negatively regulates FAK. Oncogene. 2006 Sep 28;25(44):5960-8.

26) Soria JC, Gan HK, Arkeanu HT, et al. Phase I clinical and pharmacologic study of the focal adhesion kinase (FAK) inhibitor GSK2256098 in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 2012;30(suppl; abstract 3000a).

27) Dolly S, Bendell JC, Kindler H et al. Evaluation of tolerability and anti-tumor activity of GDC-0980, an oral PI3K/mTOR inhibitor, administered to patients with advanced solid tumors or non-Hodgkin's lymphoma. In ECCO-ESMO-ESTRO 2013. Amsterdam: EJC 2013.

28) Pasello G, Favaretto A. Molecular targets in malignant pleural mesothelioma treatment. Curr Drug Targets. 2009 Dec;10(12):1235-44.

29) Filiberti R, Marroni P, Neri M, et al. Serum PDGF-AB in pleural mesothelioma. Tumour Biol. 26(5), 221-6 (2005).

30) Arber DA, Weiss LM, West RB. CD117 expression in mesothelioma. Mod Pathol. 2004 Aug;17(8):1021

31) Dudek AZ, Pang H, Kratzke RA, Otterson GA, Hodgson L, Vokes EE, Kindler HL; Cancer and Leukemia Group B. Phase II study of dasatinib in patients with previously treated malignant mesothelioma (cancer and leukemia group B 30601): a brief report. J Thorac Oncol. 2012 Apr;7(4):755-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e318248242c.

32) Edwards JG, Swinson DE, Jones JL, Waller DA, O'Byrne KJ. EGFR expression: associations with outcome and clinicopathological variables in malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 54(3), 399-407 (2006).

33) Govindan R, Kratzke RA, Herndon JE 2nd, et al. Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. Clin Cancer Res. 11(6), 2300-4 (2005).

34) Garland LL, Rankin C, Gandara DR, et al. Phase II study of erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol. 25(17), 2406-13 (2007).

35) Ohta Y, Shridhar V, Bright RK, et al. VEGF and VEGF type C play an important role in angiogenesis and lymphangiogenesis in human malignant mesothelioma tumours. Br J Cancer. 81(1), 54-61 (1999).

36) Yasumitsu A, Tabata C, Tabata R, et al. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol. 5(4), 479-83 (2010) doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d2f008.

37) Battegay EJ. Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. J Mol Med (Berl). 1995 Jul;73(7):333-46.

38) Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. Br J Cancer 2013;109:552–8 doi: 10.1038/bjc.2013.368.

39) Strumberg D. Preclinical and clinical development of the oral multikinase inhibitor sorafenib in cancer treatment. Drugs Today (Barc). 2005 Dec;41(12):773-84

40) Nowak AK, Millward MJ, Creaney J, Francis RJ, Dick IM, Hasani A, van der Schaaf A, Segal A, Musk AW, Byrne MJ. A phase II study of intermittent sunitinib malate as second-line therapy in progressive malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol. 2012 Sep;7(9):1449-56. doi: 10.1097/JTO.0b013e31825f22ee.

41) Garland LL, Chansky K, Wozniak AJ, et al. Phase II Study of Cediranib in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: SWOG S0509. J Thorac Oncol. 6(11), 1938-45 (2011) doi: 10.1097/JTO.0b013e318229586e.

42) Siemann DW. The unique characteristics of tumor vasculature and preclinical evidence for its selective disruption by Tumor-Vascular Disrupting Agents. Cancer Treat Rev. 2011 Feb;37(1):63-74. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.05.001.

43) Gregorc V, Zucali PA, Santoro A, et al. Phase II study of asparagine-glycine-arginine-human tumor necrosis factor alpha, a selective vascular targeting agent, in previously treated patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 28(15), 2604-11 (2010) doi: 10.1200/JCO.2009.27.3649 .

44) Okamoto J, Mikami I, Tominaga Y, et al. Inhibition of Hsp90 leads to cell arrest and apoptosis in human malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol 2008;3:1089–95 doi: 10.1097/JTO.0b013e3181839693 .

45) Ramalingam SS, Goss GD, Andric ZG, et al. A randomized study of ganetespib, a heat shock protein 90 inhibitor, in combination with docetaxel versus docetaxel alone for

second-line therapy of lung adenocarcinoma (GALAXY-1). J Clin Oncol 2013;31(suppl; abstract CRA 8007).

46) Simpson-Abelson M, Bankert RB. Targeting the TCR signaling checkpoint: a therapeutic strategy to reactivate memory T cells in the tumor microenvironment. Expert Opin Ther Targets. 2008 Apr;12(4):477-90. doi: 10.1517/14728222.12.4.477

47) Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, Di Giacomo AM, Danielli R, Altomonte M, Mutti L, Maio M. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1104-11. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70381-4.

48) Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. A phase 2 single-arm study with tremelimumab at an optimized dosing schedule in second-line mesothelioma patients. J Clin Oncol 2014;32(suppl; abstract 7531).

49) Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, et al. B7–H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. J Thorac Oncol 2014;9(7):1036–40 doi: 10.1097/JTO.0000000000000177.

50) Cedrés S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, Martinez-Marti A, Martinez P, Felip E. Analysis of Expression of Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). PLoS One. 2015 Mar 16;10(3):e0121071. doi: 10.1371/journal.pone.0121071. eCollection 2015.

51) Hassan R, Ho M. Mesothelin targeted cancer immunotherapy. *J Cancer*. 44(1), 46-53 (2008)

52) Servais EL, Colvos C, Rodriguez L, et al. Mesothelin overexpression promotes mesothelioma cell invasion and MMP-9 secretion in an orthotopic mouse model and in epithelioid pleural mesothelioma patients. Clin Cancer Res 2012;19:2478–89

53) May RJ1, Dao T, Pinilla-Ibarz J, Korontsvit T, Zakhaleva V, Zhang RH, Maslak P, Scheinberg DA. Peptide epitopes from the Wilms' tumor 1 oncoprotein stimulate CD4+ and CD8+ T cells that recognize and kill human malignant mesothelioma tumor cells. Clin Cancer Res. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4547-55.

54) Krug LM, Dao T, Brown AB, Maslak P, Travis W, Bekele S, Korontsvit T, Zakhaleva V, Wolchok J, Yuan J, Li H, Tyson L, Scheinberg DA.WT1 peptide vaccinations induce CD4 and CD8 T cell immune responses in patients with mesothelioma and non-small cell lung cancer. Cancer Immunol Immunother. 2010 Oct;59(10):1467-79. doi: 10.1007/s00262-010-0871-8.

55) Dranoff G, Jaffe E, Lazenby A, et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte macrophage colony stimulating factor stimulates potent, specific, and long lasting anti-tumor immunity. Proc Natl Acad Sci 1993;90:3539-43.

56) Hegmans JP, Hemmes A, Aerts JG, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. Immunotherapy of murine malignant mesothelioma using tumor lysate-pulsed dendritic cells. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1168-1177

57) Hegmans JP, Veltman JD, Lambers ME, de Vries IJ, Figdor CG, Hendriks RW, Hoogsteden HC, Lambrecht BN, Aerts JG. Consolidative dendritic cell-based immunotherapy elicits cytotoxicity against malignant mesothelioma. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jun 15;181(12):1383-90. doi: 10.1164/rccm.200909-1465OC.

58) Lanitis E, Poussin M, Hagemann IS, Coukos G, Sandaltzopoulos R, Scholler N, Powell DJ Jr. Redirected antitumor activity of primary human lymphocytes transduced with a fully human anti-mesothelin chimeric receptor. Mol Ther. 2012 Mar;20(3):633-43. doi: 10.1038/mt.2011.256.

59) Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. CA Cancer J Clin. 2011;61:250–81 doi: 10.3322/caac.20114.

60) Friedberg JS. Photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma: the future of treatment? Expert Rev Respir Med. 2011;5:49–63 doi: 10.1586/ers.11.1.

61) Du KL, Both S, Friedberg JS, Rengan R, Hahn SM, Cengel KA. Extrapleural pneumonectomy, photodynamic therapy and intensity modulated radiation therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. Cancer Biol Ther. 2010;10:425–9.

62) Friedberg JS, Culligan MJ, Mick R, et al. Radical pleurectomy and intraoperative photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg. 2012;93:1658–65 doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.02.009.

63) Sugarbaker PH, Stuart OA, Eger C. Pharmacokinetics of Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy following Pleurectomy and Decortication. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:471205 doi: 10.1155/2012/471205.

-NCT02139904 – Vinorelbine in Mesothelioma (VIM) http://clinicaltrials.gov/

-NCT02029690 Ph 1 Study in Subjects With Tumors Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Pemetrexed and Cisplatin https://clinicaltrials.gov/

-NCT01870609 Placebo Controlled Study of VS-6063 in Subjects With Malignant Pleural Mesothelioma https://clinicaltrials.gov/

-NCT01024946 Everolimus (RAD001) for the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma With Merlin/NF2 Loss as a Biomarker to Predict Sensitivity https://clinicaltrials.gov/

-NCT01655225 A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer https://clinicaltrials.gov/

-NCT00551252. A Phase II Study of the Association of Glivec® Plus Gemzar® in Patients With Unresectable, Refractory, Malignant Mesothelioma. https://clinicaltrials.gov/

-NCT 01907100 Nintedanib (BIBF 1120) in Mesothelioma https://clinicaltrials.gov/

-NCT01590160 Ganetespib With Platinum, in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma https://clinicaltrials.gov/

-NCT01843374 Randomized, Double-blind Study Comparing Tremelimumab to Placebo in Subjects With Unresectable Malignant Mesothelioma https://clinicaltrials.gov/

-NCT01503177 Intrapleural Measles Virus Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma https://www.clinicaltrials.gov/

-NCT01721018 Intrapleural Administration of HSV1716 to Treat Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. https://clinicaltrials.gov/

-NCT01766739 Intrapleural Administration of GL-ONC1, a Genetically Modified Vaccinia Virus, in Patients With Malignant Pleural Effusion: Primary, Metastases and Mesothelioma https://clinicaltrials.gov/

-NCT01890980 Phase II Study of Adjuvant WT-1 Analog Peptide Vaccine in MPM Patients After MSK10-134 https://clinicaltrials.gov/

-NCT01265433 Randomized Study of Adjuvant WT-1 Analog Peptide Vaccine in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) After Completion of Combined Modality Therapy https://clinicaltrials.gov/

-NCT01258868 Tumor Cell Vaccines with ISCOMATRIX adjuvant and celecoxib in patients undergoing resection of lung and esophageal cancers and malignant pleural mesothelioma http://cliniclatrials.gov/

-NCT01143545 Pilot Study of Allogeneic Tumor Cell Vaccine With Metronomic Oral Cyclophosphamide and Celecoxib in Patients Undergoing Resection of Lung and Esophageal Cancers, Thymic Neoplasms, and Malignant Pleural Mesotheliomas https://clinicaltrials.gov/