

Mesotelioma pleurico: stato dell'arte e prospettive future di terapia

**Emanuela De Stefano, Marianna Russo,
Simone Cordoni, Giulia Maria Stella**

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è un tumore raro e aggressivo che origina dalle cellule mesoteliali della pleura (Figura 1); è il tipo più comune di mesotelioma, comprendente fino al 90% dei casi; è strettamente legato all'esposizione all'asbesto, che nella maggior parte dei casi risulta essere di tipo professionale. Diversi modelli concordano nel prevedere un picco di incidenza del MPM sul territorio nazionale nel periodo compreso tra la seconda e la terza decade degli anni duemila in relazione all'andamento nel tempo dell'esposizione all'amianto. L'età media alla diagnosi è 69 anni, colpendo maggiormente i maschi rispetto alle donne (3,8 casi per 100.000 vs 1,6 per 100.000); la latenza di insorgenza della malattia rispetto all'esposizione all'asbesto è di circa 45 anni. Attualmente, per il mesotelioma, la classificazione istopatologica adottata è quella pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2021: epitelioide (70-85% dei casi), sarcomatoide (10%) e bifasico (10-25%). Le mutazioni geniche legate alla insorgenza della patologia sembrano essere di tipo *loss-of-function*; il carico mutazionale della patologia sembra essere, tuttavia, limitato. Un possibile *biomarker* coinvolto nella patogenesi è il gene *BAP1* che codifica per la idrolasi

IRCCS Policlinico San Matteo e Università degli Studi di Pavia, g.stella@smatteo.pv.it

carbossi-terminale della proteina 1 associata a *BRCA1*. Mutazioni inattivanti questo gene sono presenti in tumori sporadici, essendo coinvolto nell'omeostasi cellulare e soppressione tumorale. *BAP1* appartiene infatti alla famiglia enzimatica delle deubiquitinaasi, responsabile del *turnover* dell'ubiquitina e coinvolta nei meccanismi di espressione genica, duplicazione e riparazione del DNA. Nel mesotelioma pleurico (MP) sono presenti mutazioni di *BAP1* nel 30-60% dei casi; altre mutazioni frequenti sono a carico di *CDKN2A* e *NF1*. La combinazione delle tre mutazioni è presente nel 34% dei casi di MP. Il trattamento farmacologico viene definito in base allo stadio clinico, alle caratteristiche del paziente (età, comorbilità) e dell'istotipo di malattia. Il trattamento chirurgico rimane una delle opzioni nell'ambito della terapia multimodale del MP nonostante il suo reale beneficio sia ancora oggetto di dibattito. La chirurgia è controindicata in pazienti con basso *performance status* e in stadi avanzati di patologia (T4, N2-3 e M1). Nel caso di patologia non suscettibile di trattamento chirurgico, attualmente le linee guida indicano come prima linea terapeutica lo schema chemioterapico che prevede l'associazione di derivati del platino e di pemetrexed. In considerazione delle scarse evidenze di efficacia dei trattamenti di seconda linea,

stanno emergendo sempre di più strategie terapeutiche a bersaglio molecolare e gli immunoterapici, quali gli inibitori di PD-1 in monoterapia o in associazione a inibitori di CTLA-3. PD-1 è un recettore transmembrana espresso a livello dei linfociti T attivati, la cui attivazione mediante il ligando PD-11 sopprime la risposta immunitaria. PD1/PD-L1 è overespresso dal 20 al 40% dei pazienti con MP, per i quali sembra esserci una migliore risposta al trattamento immunoterapico. Secondo uno studio retrospettivo, in pazienti trattati in precedenza con terapia di prima linea e successivamente trattati con pembrolizumab o nivolumab, è stato evi-

denziato un tasso di controllo della malattia del 43%, con un tempo di progressione fino a 19 mesi. Secondo tale studio il trattamento immunoterapico in monoterapia in pazienti che sono andati incontro a progressione di malattia dopo prima linea terapeutica, può costituire un trattamento appropriato; tuttavia, non è possibile trarre conclusioni statisticamente significative in considerazione dell'esiguo numero di pazienti arruolati. Diversi *clinical trial* (KEYNOTE-028, JAVELIN, MERIT, PROMISE-meso), non hanno invece dimostrato dati altrettanto soddisfacenti, motivo per cui si è ipotizzato un coinvolgimento di altri meccanismi immunosoppressivi, tra cui quello coinvolgente il CTLA-4. Risultati confortanti sono stati evidenziati dall'associazione tra immunoterapia e chemioterapia, come trattamento di prima linea, con impatto più significativo sulla progressione di malattia a 6 mesi. Lo studio CheckMate 743 di fase III, il quale confronta l'associazione di nivolumab e ipilumab con lo schema chemioterapico standard in pazienti *naïve*, ha dimostrato un miglioramento dell'*overall survival* di 4 mesi nel braccio trattato con i farmaci immunoterapici, rispetto al braccio che ha ricevuto la sola chemioterapia di prima linea. Il dato è ancora più significativo per quanto riguarda l'istotipo non epitelioide, con una *overall survival* maggiore di 10 mesi. L'immunoterapia rappresenta un'opzione terapeutica in via di costante crescita per il trattamento del MPM; tuttavia, molti pazienti non beneficiano di questa tipologia di trattamento a causa di una scarsa infiltrazione linfocitaria nel microambiente tumorale. Il *deficit* di ricombinazione omologa predice la sensibilità agli inibitori dell'enzima Poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP); nel MPM, il gene *BAP1*, che regola la riparazione del DNA, è spesso mutato. Per tale motivo sono stati condotti

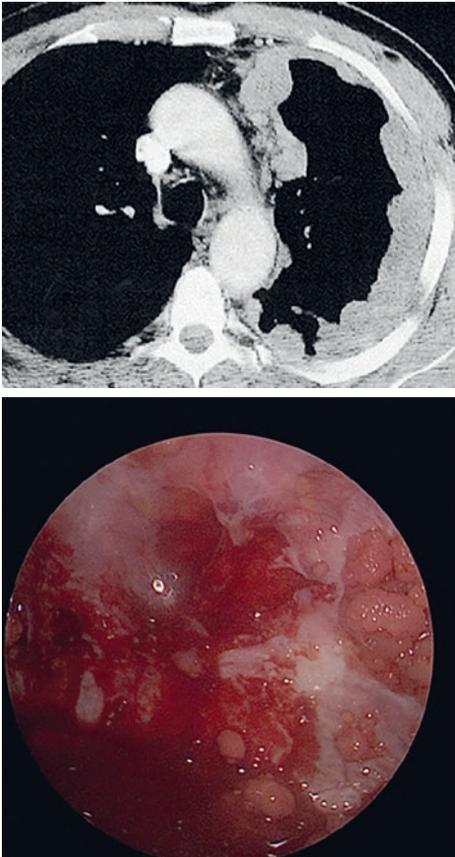


Figura 1. Immagine tomografica e reperti toracoscopici suggestivi per MP.

studi sugli inibitori di PARP, già approvati e consolidati per il trattamento di altre patologie oncologiche (carcinoma ovarico *BRCA* mutato). Tra i vari studi in corso citiamo il *TALAMESO trial*, uno studio di fase II in aperto; lo scopo principale di questo studio è quello di valutare l'efficacia del trattamento di mantenimento con un PARP inibitore (talazoparib), somministrato per un massimo di 2 anni dopo 4-6 cicli di chemioterapia di prima linea a base di platino, in termini di percentuale di pazienti liberi da progressione 6 mesi dopo l'inizio del trattamento di mantenimento. Un altro studio clinico di rilevanza, ancora in corso, è il *MiST*, negli U.S.A., in cui viene testato il rucaparib in pazienti con MP con mutazioni *BRCA* o *BAP1*; in questo caso il PARP inibitore viene utilizzato come trattamento di seconda linea e l'*endpoint* primario è il tasso di controllo della malattia.

Nuove frontiere terapeutiche derivano, inoltre, dai vaccini, i quali si basano sulla stimolazione del sistema immunitario da parte delle cellule dendritiche, le quali possono essere derivate dai monociti o isolate (in livelli minori) dal sangue periferico; tali cellule vengono coltivate, attivate ed esposte a un antigene il quanto più specifico possibile. Lo studio di Daphe e collaboratori ha combinato i dati di tre studi di fase I/II mostrando risultati incoraggianti: l'*overall survival* è stata del 50% a due anni, mentre a 5 anni è scesa al 20%. Questo dimostra che i vaccini determinano una risposta T-cellulare anti-tumorale, la quale potrebbe essere un fattore chiave nell'efficacia dell'immunoterapia.

Tra i nuovi approcci terapeutici più innovativi menzioniamo il trasferimento adottivo di cellule T, mediante la produzione di cellule T con recettori chimerici (CAR-T) per l'antigene. Considerando l'*up-regulation* della glicoproteina di membrana "mesotelina" nel MPM, sono stati condotti studi

in cui sono state prodotte cellule T all'interno delle quali è stato inserito un gene che le farà iniziare a produrre un anticorpo diretto verso tale glicoproteina. Tra questi citiamo la sperimentazione clinica di fase I di cellule T autologhe reindirizzate alla mesotelina somministrate per via endovenosa in pazienti con MP, ancora in corso, il cui scopo è quello di testare la sicurezza dell'infusione delle cellule T *in vivo*.

Conclusioni

Il mesotelioma pleurico è una neoplasia rara e con prognosi infausta, le cui terapie attualmente risultano essere limitate. Per questo motivo è importante proporre ai pazienti, laddove possibile, di aderire ai programmi di studi clinici, in particolare per i candidati alle terapie di seconda linea al fine di definire un approccio terapeutico sempre più standardizzato.

Bibliografia di riferimento

- CHEVALLIER M, KIM F, FRIEDLAENDER A, ADDEO A. *Pleural mesothelioma in the era of immunotherapy*. Clin Med Insights Oncol 2023;17:11795549231178173.
- DUMOULIN DW, CORNELISSEN R, BEZEMER K, ET AL. *Long-term follow-up of mesothelioma patients treated with dendritic cell therapy in three phase I/II trials*. Vaccines (Basel) 2021;9:525.
- PARISI A, ROSSI F, DE FILIPPIS C, ET AL. *Current evidence and future perspectives about the role of PARP inhibitors in the treatment of thoracic cancers*. Onco Targets Ther 2023;16:585-613.
- RØE OD, STELLA GM. *Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic*. Eur Respir Rev 2015;24:115-31.
- SAHU RK, RUHI S, JEPPU AK, ET AL. *Malignant mesothelioma tumours: molecular pathogenesis, diagnosis, and therapies accompanying clinical studies*. Front Oncol 2023;13:1204722.
- WRIGHT K. *FDA approves nivolumab plus ipilimumab for previously untreated unresectable malignant pleural mesothelioma*. Oncology (Williston Park) 2020; 34:502-3.