

Mesotelioma pleurico: nuovi approcci terapeutici per una neoplasia orfana

Convegno ATS Brescia – Venerdì 3 dicembre 2021

Salvatore Grisanti, Alice Baggi, Alfredo Berruti

Oncologia Medica – ASST Spedali Civili di Brescia

Università degli Studi di Brescia

Conflitti di interesse con questa presentazione

Nessuno da dichiarare

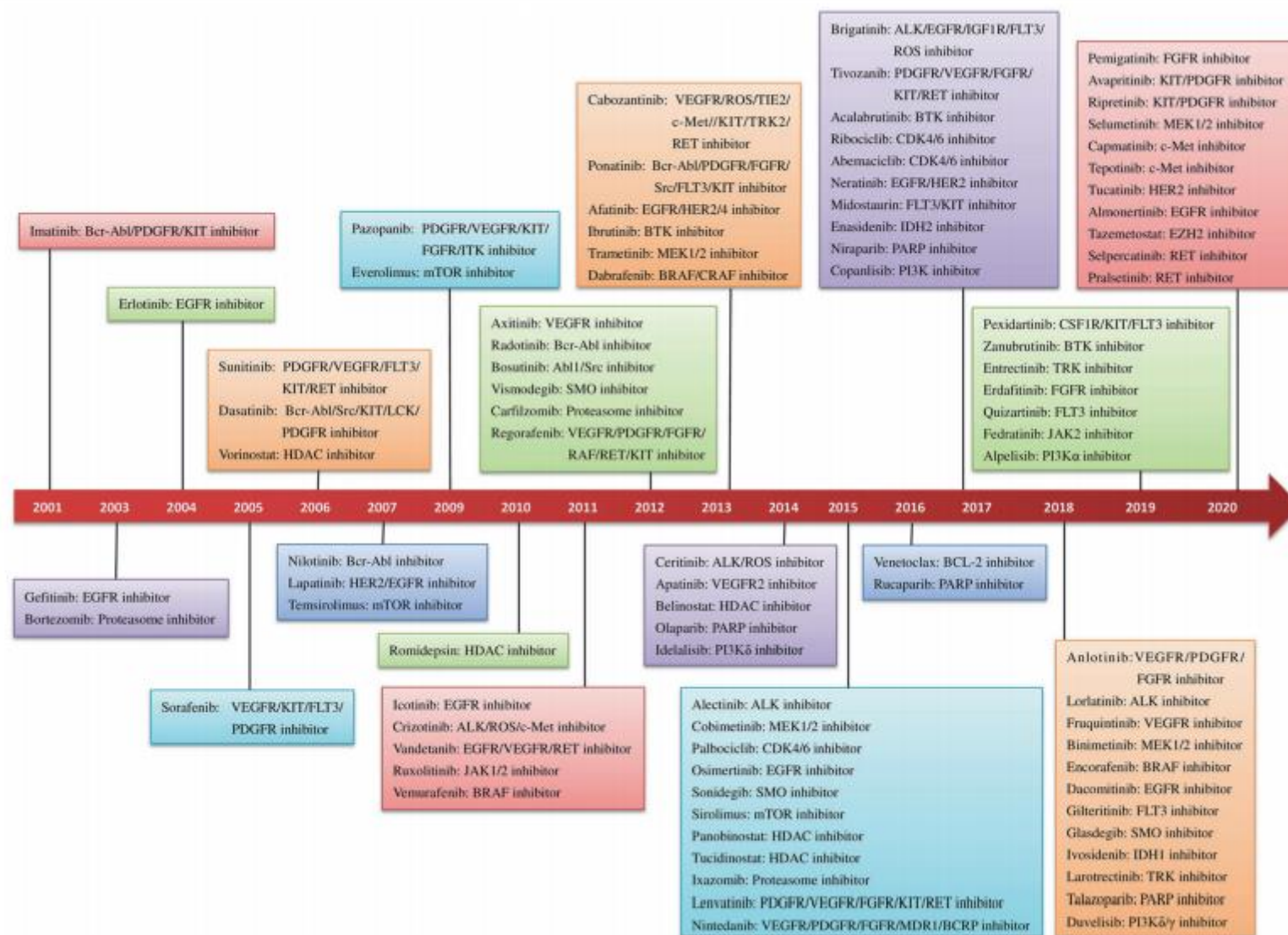


Outline della presentazione

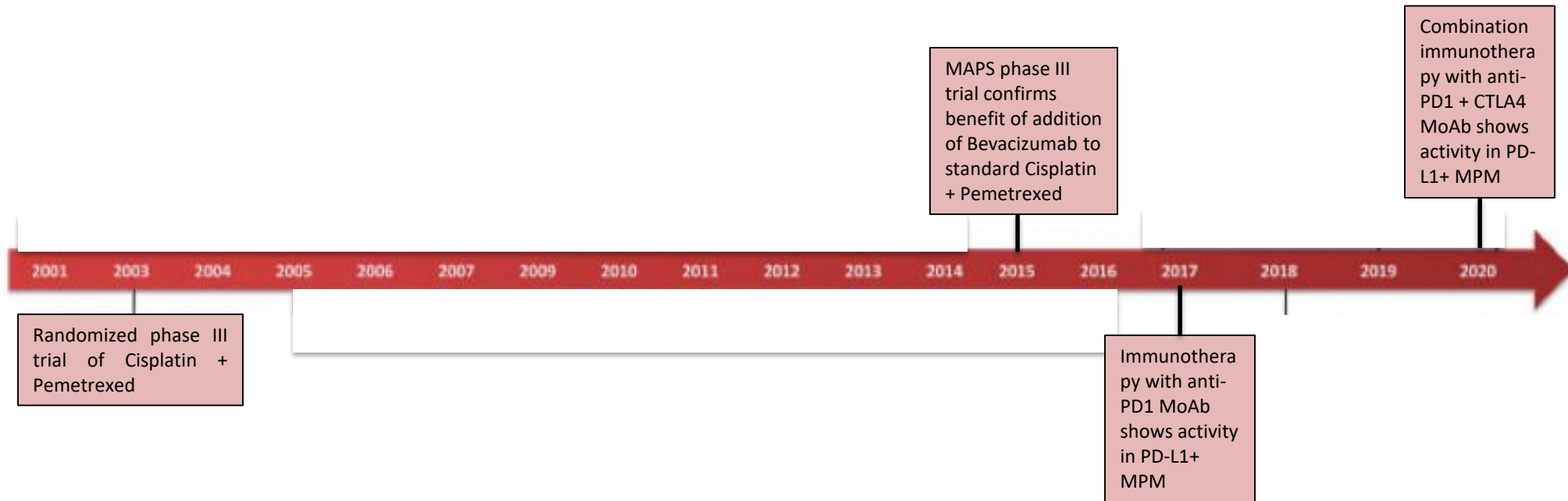
- Tumori rari e ricerca farmacologica
- Definizione del setting e dimensione del problema
- Trattamento medico di I e II linea
- Immunoterapia
- Sviluppi futuri



Ricerca farmacologica in un tumore frequente (NSCLC)



Ricerca farmacologica in un tumore raro (MPM)



Considerazioni oncologiche/commerciali sui tumori rari

1. Circa il 20% di tutti i tumori sono rari (International Rare Cancer Consortium: <6/100.000/year): nel loro insieme i tumori rari non sono così rari (implicazione commerciale = base mercato ampia)
2. La prognosi dei pazienti con tumori rari è inferiore a quella dei pazienti con tumori comuni: quindi minimi miglioramenti terapeutici sono significativi
3. Lo sviluppo di un farmaco oncologico è mediamente lungo (circa 10 anni), costoso (20-100 milioni di Euro) e rischioso (circa 1 molecola/10 ha un possibile effetto terapeutico)



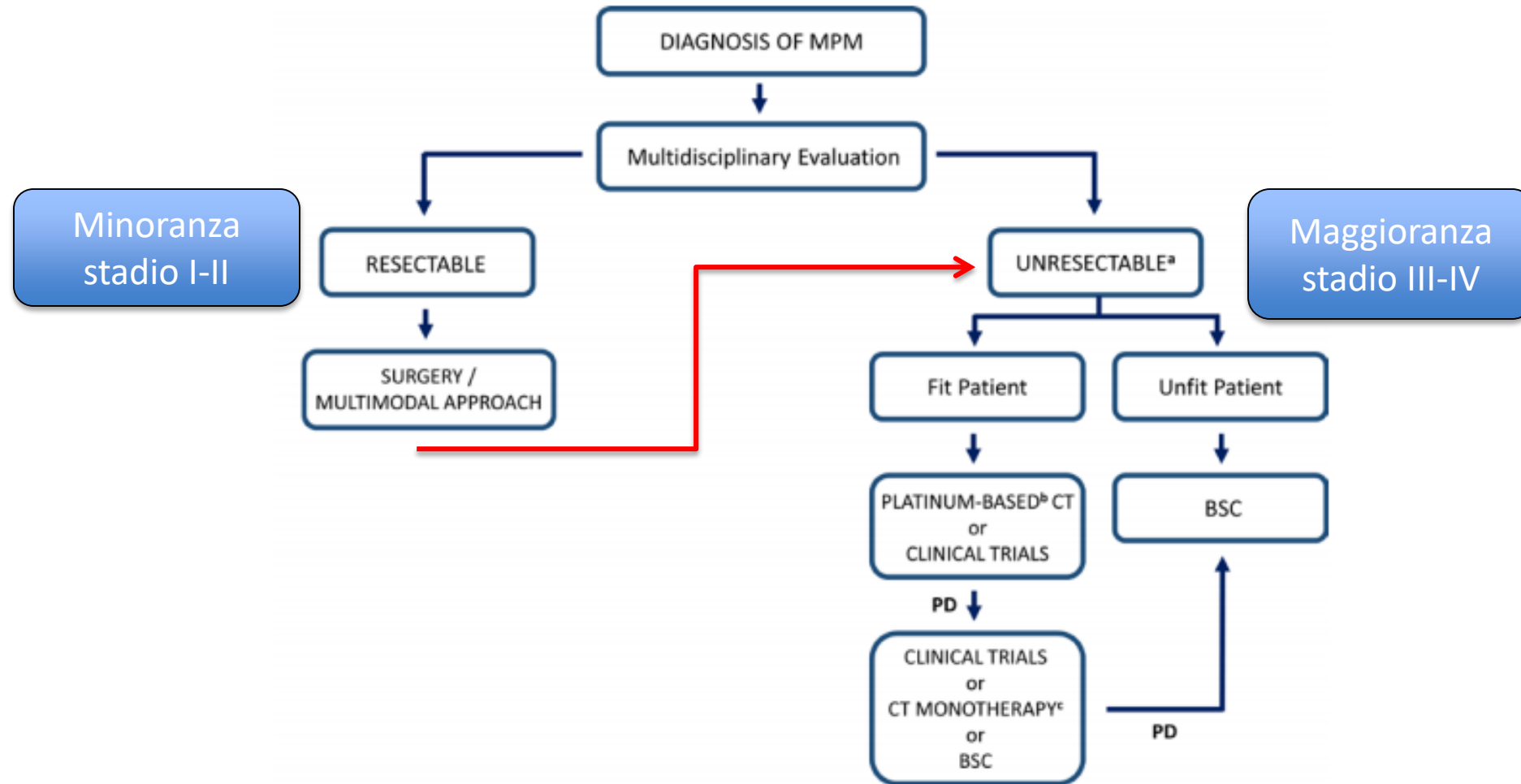
Considerazioni oncologiche sul MPM

1. Incidenza rara (ma non così rara)
2. Non esiste un programma di screening (identificazione dei soggetti a rischio, ecc)
3. Non esiste una fase preclinica (intervento farmacologico su lesioni preneoplastiche)
4. Non esistono biomarcatori circolanti



Setting oncologico e dimensioni del problema

Setting oncologico e dimensioni del problema



Paziente fit vs non-fit

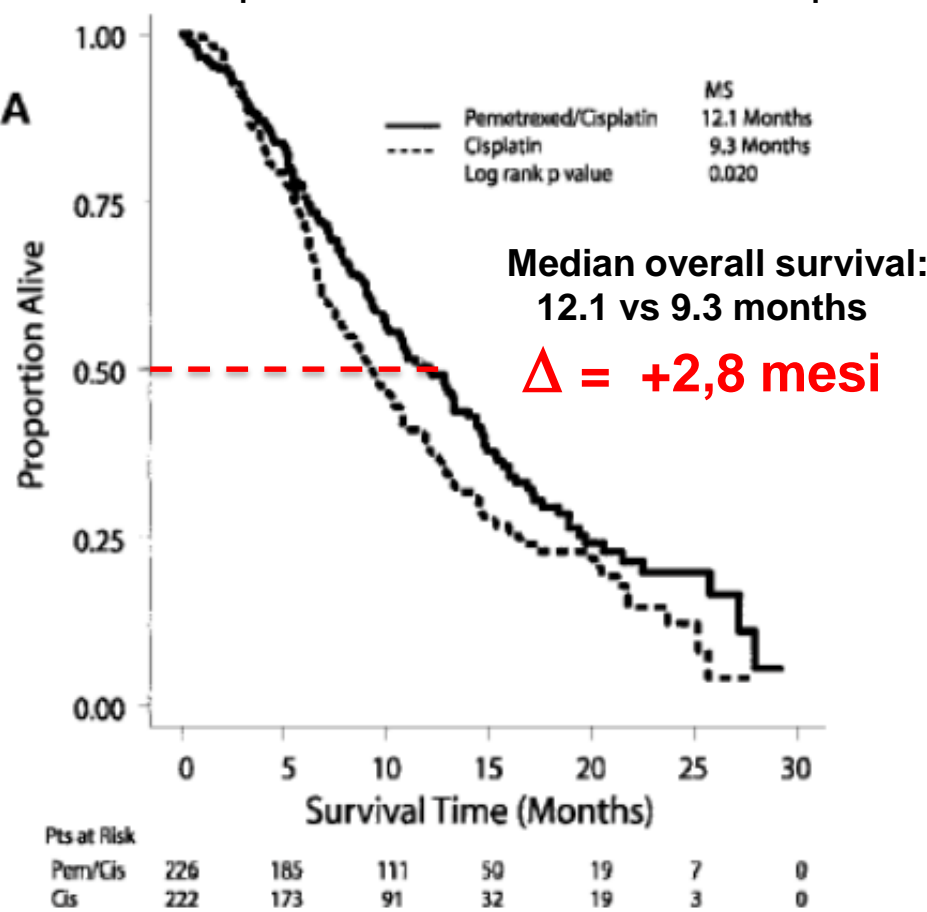
ECOG Performance Status score

score	descrizione
0	Asintomatico, pienamente attivo ed in grado di eseguire la normale attività pre-terapia senza restrizione
1	Paziente limitato nell'attività fisica massima; può essere seguito in ambulatorio e svolgere un lavoro di entità leggera o di tipo sedentario
2	Paziente ambulatoriale ed in grado di accudire a se stesso, ma incapace di svolgere ogni attività lavorativa. Alzato per >50% delle ore diurne
3	Paziente in grado di accudire se stesso solo parzialmente e costretto a letto per >50% delle ore diurne
4	Paziente grave, costretto a letto e non in grado di accudire se stesso
5	Morto

Terapia medica di I linea

Chemioterapia di I linea paziente fit

Cisplatino+Pemetrexed vs Cisplatino



Modified from Vogelzang et al. J Clin Oncol 2003.

Linee guida AIOM 2019 mesotelioma

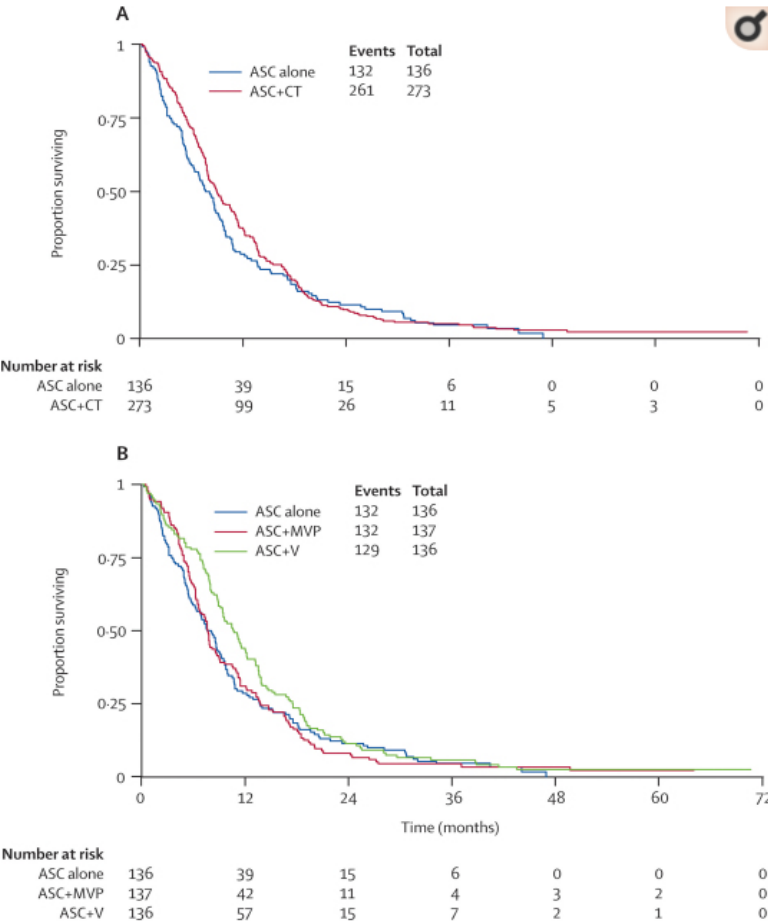
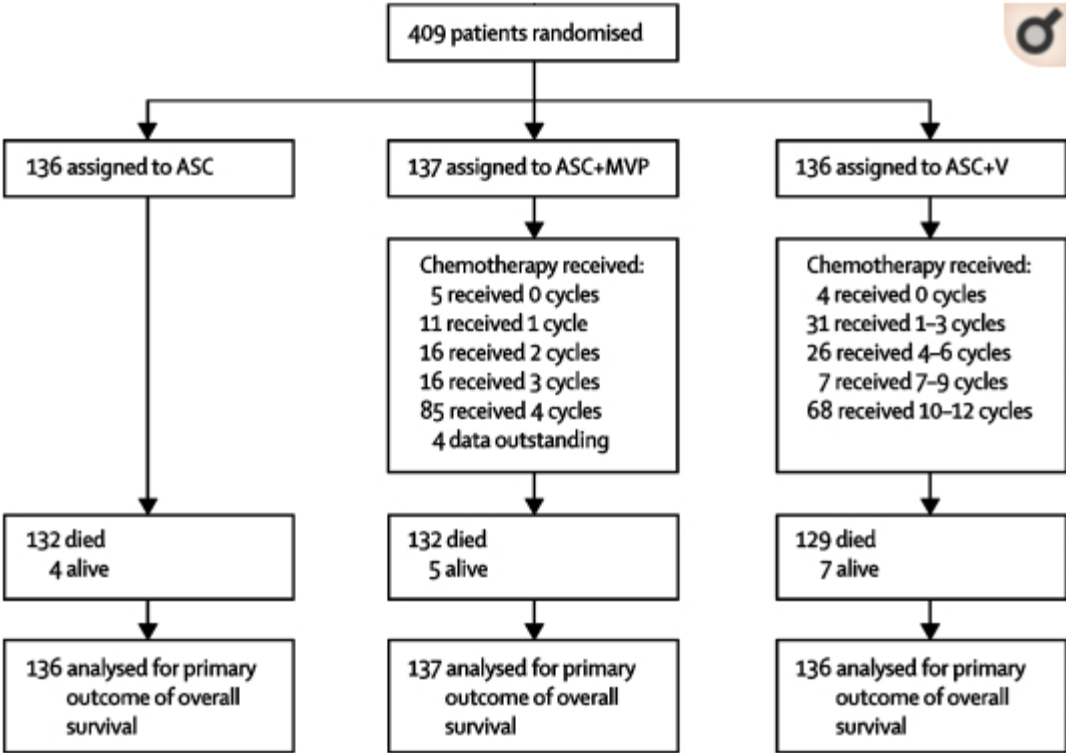
Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	In pazienti affetti da mesotelioma pleurico in stadio avanzato non operabile senza controindicazioni dovrebbe essere proposto un trattamento chemioterapico (2).	Positiva forte

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Un regime di combinazione a base di platino e un antifolato di terza generazione è da ritenersi il trattamento chemioterapico di riferimento in I linea nei pazienti affetti da mesotelioma pleurico e candidabili ad un trattamento sistemico (6,7). I dati disponibili per pemetrexed risultano più numerosi e di migliore qualità dal punto di vista statistico.	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato dagli estensori		



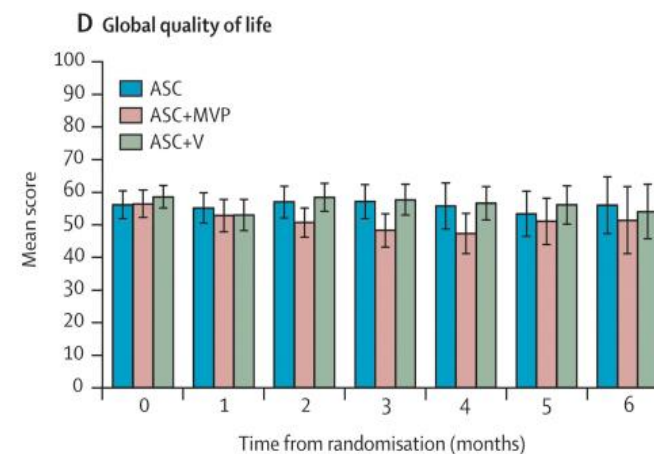
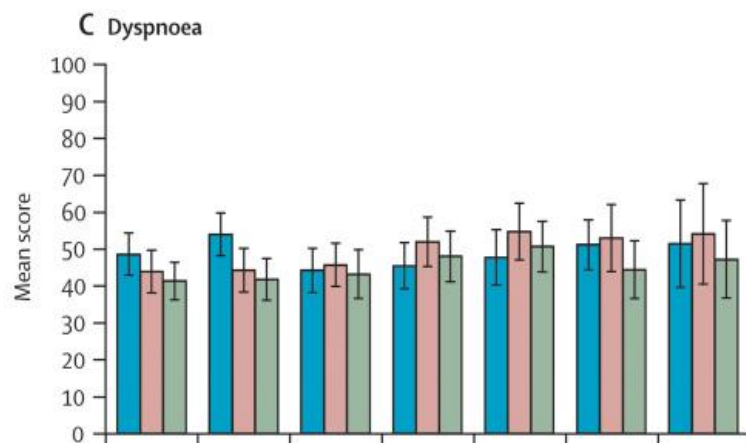
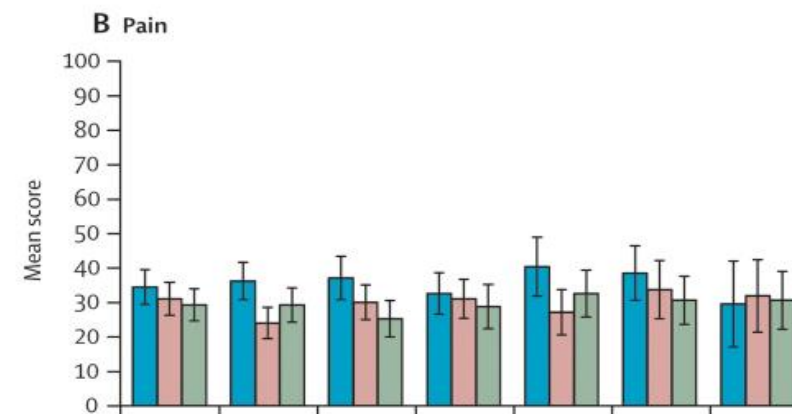
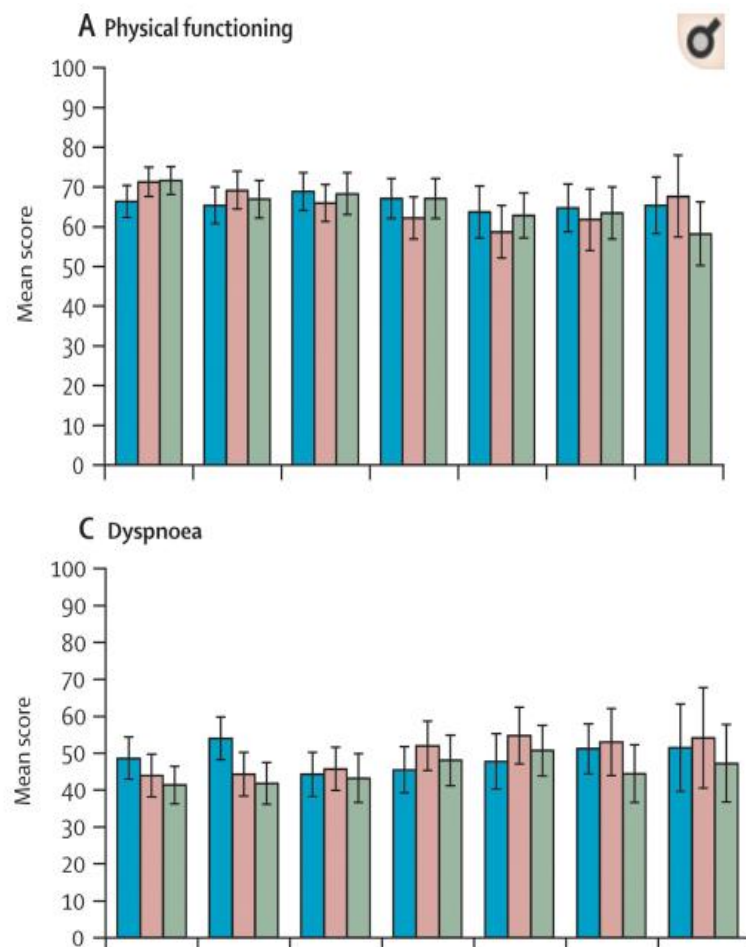
Chemioterapia di I linea paziente non-fit

Best supportive care vs mono-CT vs poli-CT



Modified from Muers et al. Lancet 2008.

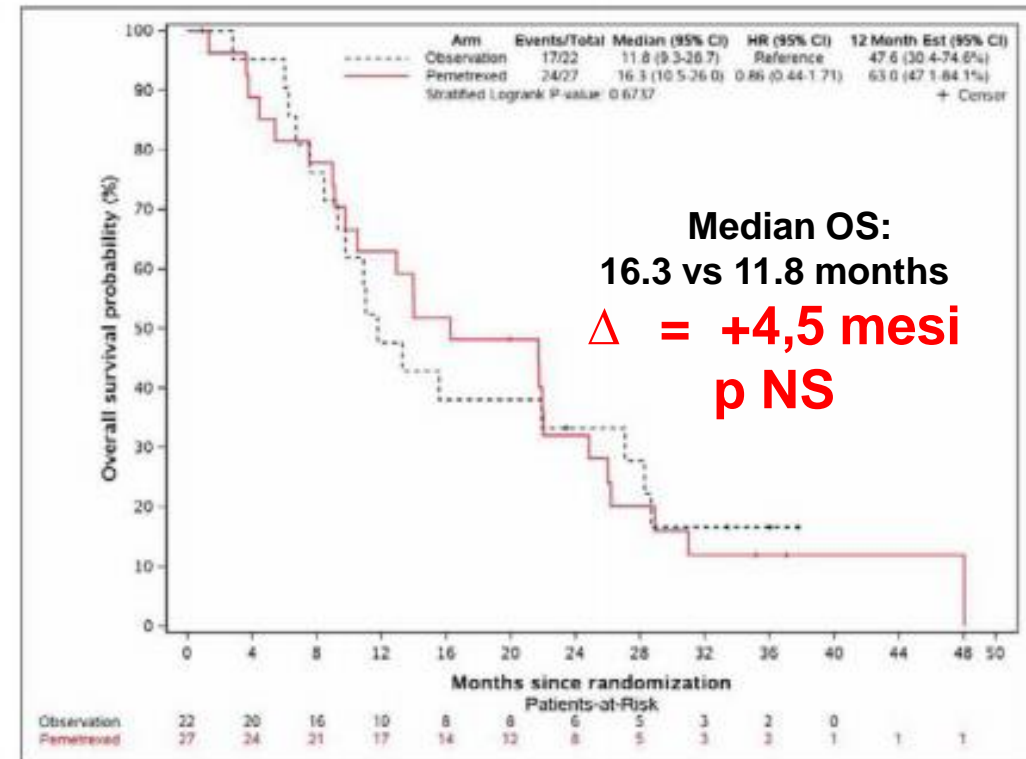
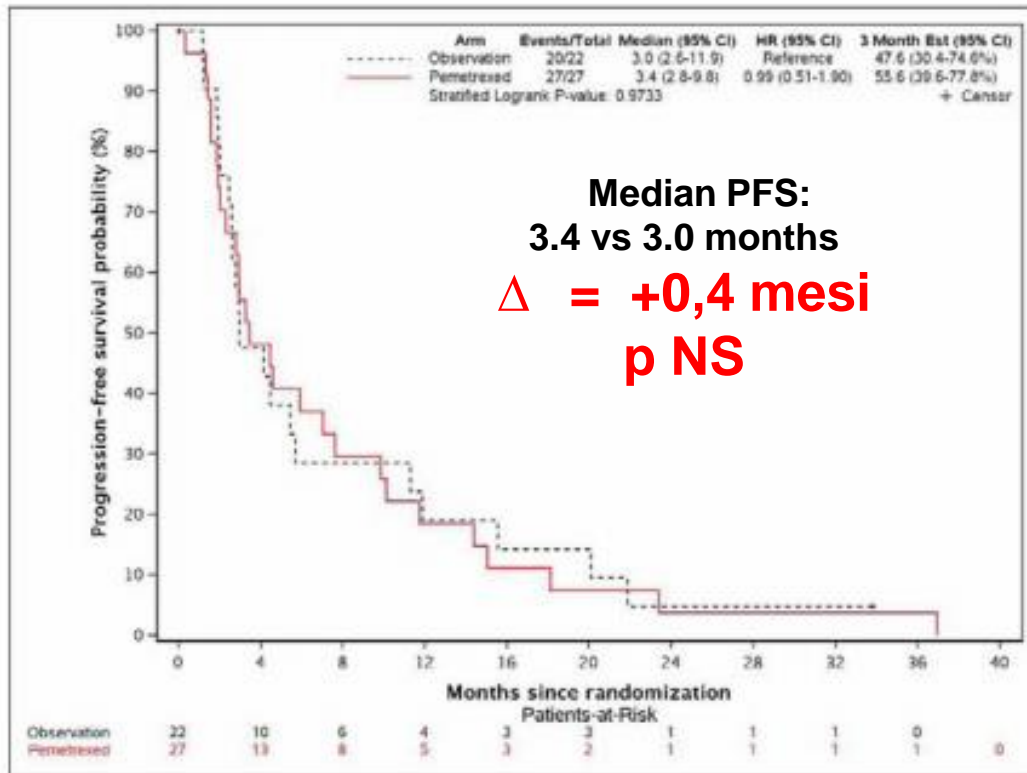
Paziente non-fit: controllo dei sintomi è più importante?



Modified from Muers et al. Lancet 2008.

Chemioterapia di I linea: mantenimento nel paziente responder?

Pemetrexed mantenimento vs osservazione: studio interrotto per scarso arruolamento

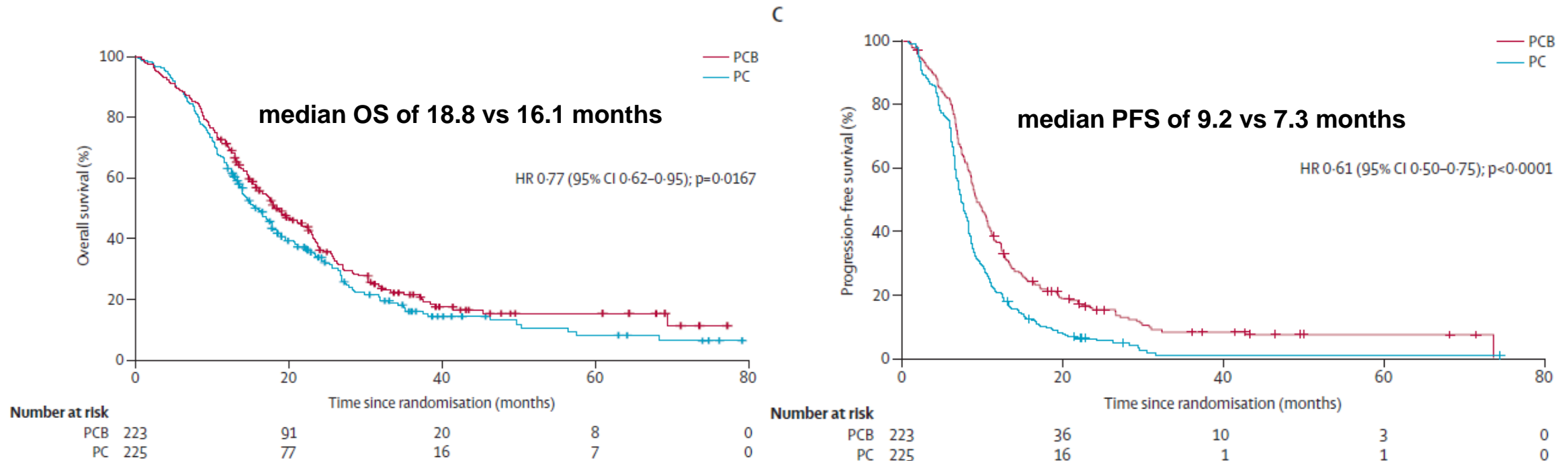


Modified from Dudek et al. Clin Lung Cancer 2020.



Terapia anti-angiogenetica nel MPM

Trial MAPS fase III: Bevacizumab (anti-VEGF) + PC vs PC



Zalcman et al. Lancet 2016.

Terapia anti-angiogenetica nel MPM (negli USA)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2019 Malignant Pleural Mesothelioma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

FIRST-LINE CHEMOTHERAPY REGIMENS

- Pemetrexed* 500 mg/m² day 1
Cisplatin 75 mg/m² day 1
Administered every 3 weeks (category 1)¹
- Pemetrexed* 500 mg/m² day 1
Cisplatin 75 mg/m² day 1
Bevacizumab 15 mg/kg day 1
Administered every 3 weeks for 6 cycles followed by maintenance bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks until disease progression (category 1)^{2,**}
- Pemetrexed* 500 mg/m² day 1
Carboplatin AUC 5 day 1³⁻⁵
± bevacizumab 15 mg/kg day 1⁶
Administered every 3 weeks for 6 cycles
± maintenance bevacizumab 15 mg/kg (if bevacizumab given in combination with pemetrexed and carboplatin) every 3 weeks until disease progression**
- Gemcitabine 1000–1250 mg/m² days 1, 8, and 15
Cisplatin 80–100 mg/m² day 1
Administered in 3- to 4-week cycles^{7,8}
- Pemetrexed* 500 mg/m² every 3 weeks⁹
- Vinorelbine 25–30 mg/m² weekly¹⁰

SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY

- Pemetrexed* (if not administered as first-line) (category 1)¹¹
Consider rechallenge if good sustained response at the time initial chemotherapy was interrupted¹²
- Vinorelbine^{13,14}
- Gemcitabine¹⁴⁻¹⁶
- Nivolumab ± ipilimumab¹⁷⁻¹⁹
- Pembrolizumab^{20,21}

Terapia fisica selettiva: electric treating fields (FDA 2019)

Studio di fase II Stellar non randomizzato: CT + tumor treating fields (TTF)
median overall survival of 18.2 months (95% CI 12.1-25.8)

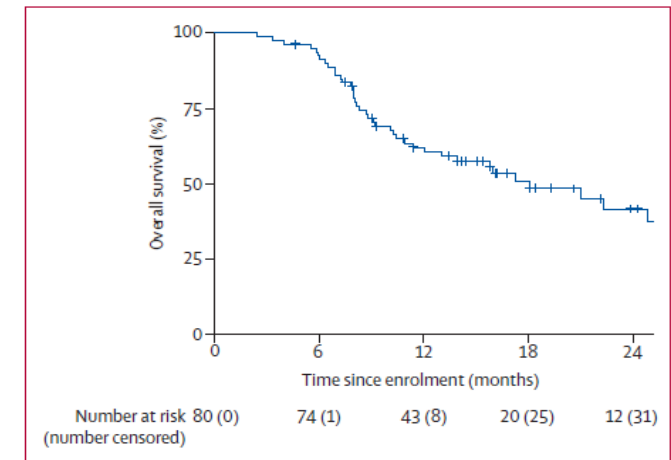
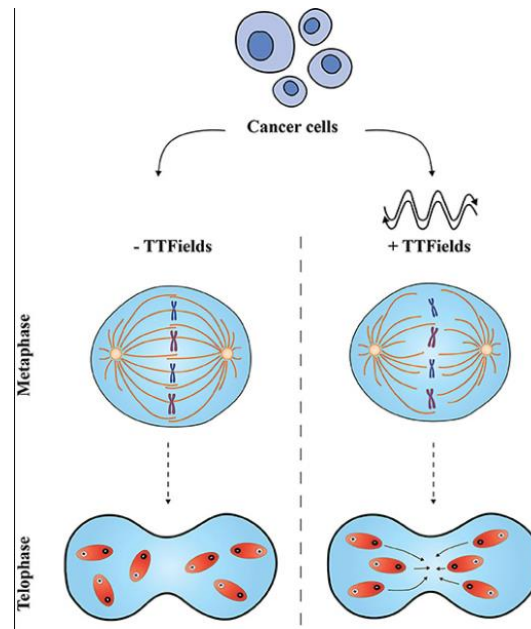
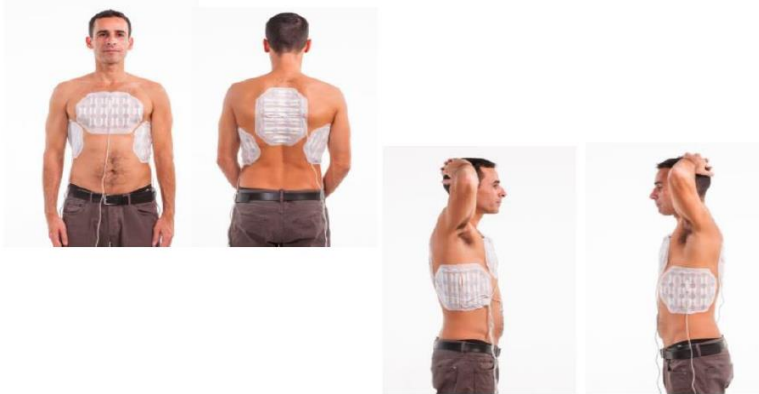


Figure 2: Overall survival
Kaplan-Meier analyses of overall survival in the intention-to-treat population.

Terapia medica di II linea: non è definita

Qualità Globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Opinione del Panel	Nell'ambito del trattamento di seconda linea i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a partecipare a studi clinici qualora disponibili.	Positiva forte

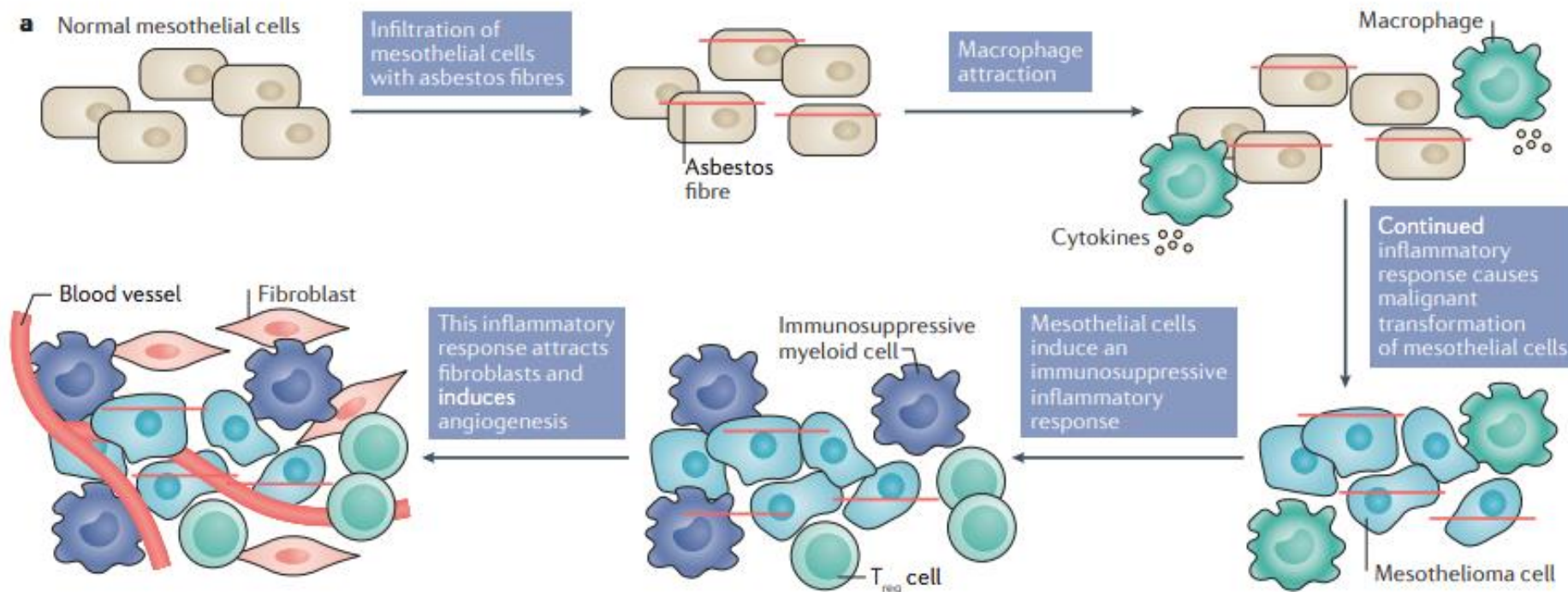
Evidenze molto basse con:

- Rechallenge con pemetrexed associato o meno a platino (dipende dall'intervallo $>/< 6$ mesi trascorso dalla I linea)
 - Vinorelbina
 - Gemcitabina
- Response rate $< 10\%$, possibile effetto su QOL

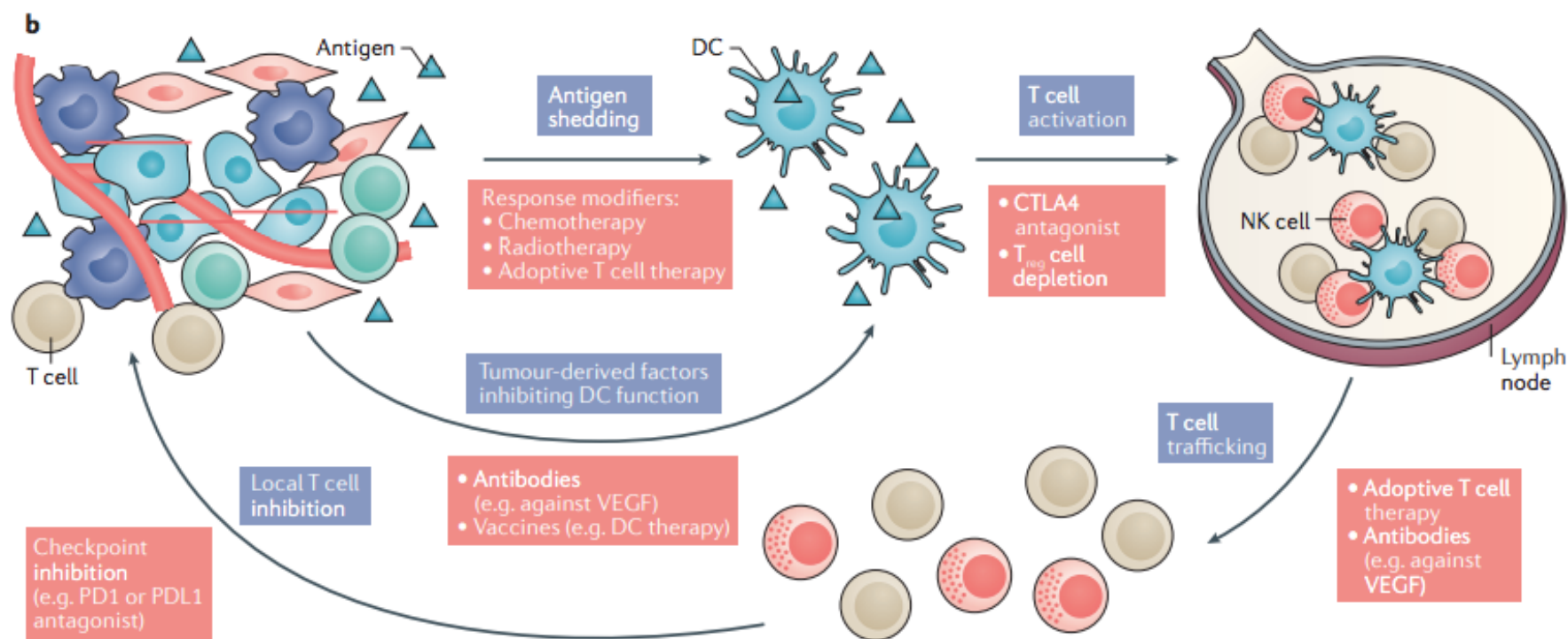
Immunologia e immunoterapia del MPM



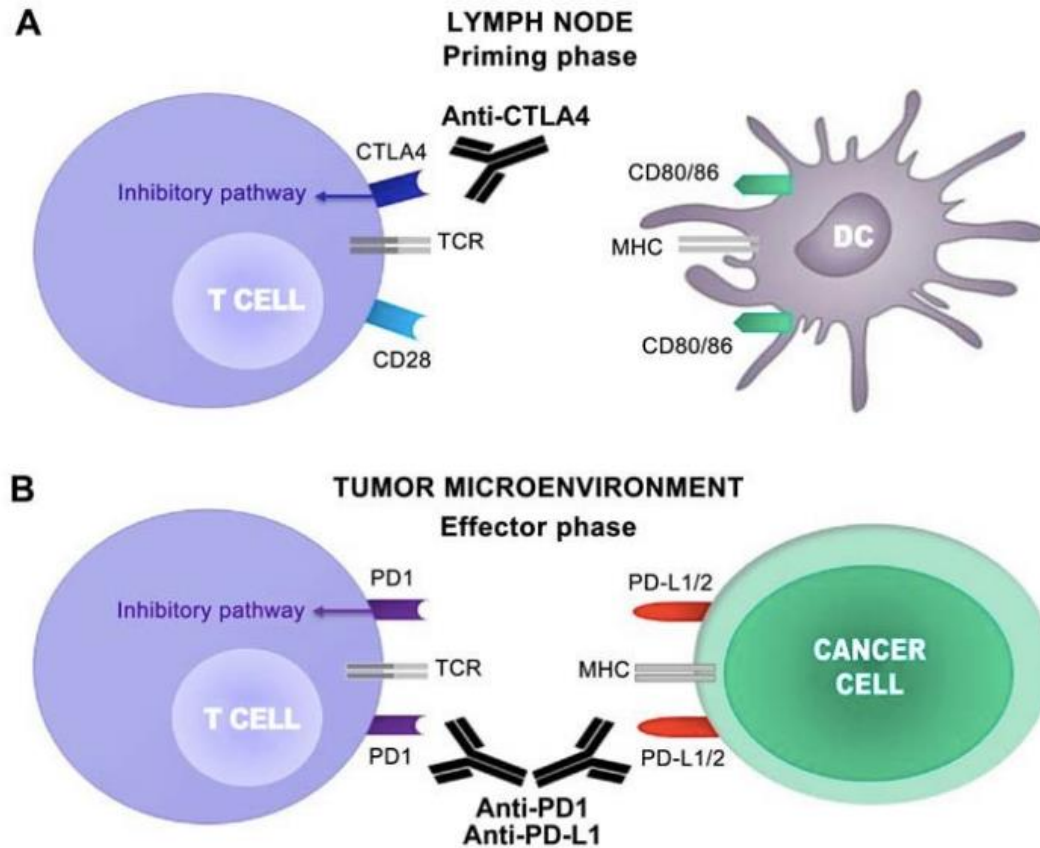
Stimolo infiammatorio cronico dell'asbesto induce un microambiente tumorale immunosoppressivo



Stimolo infiammatorio cronico dell'asbesto induce un microambiente tumorale immunosoppressivo (II)



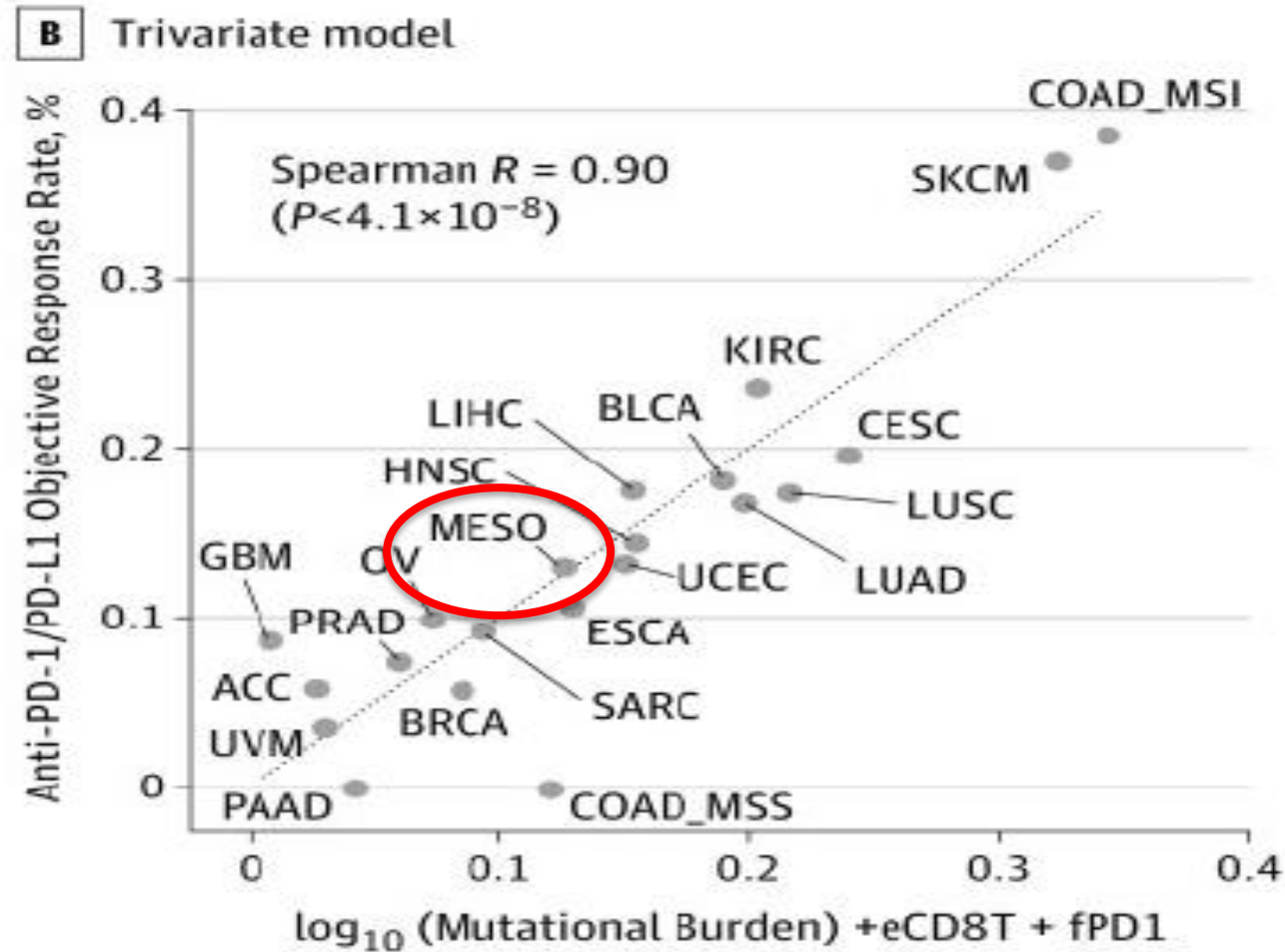
Intervenire sull'interazione APC/linfociti T4 e su linfociti T8/tumore



Anticorpi monoclonali anti-CTLA4

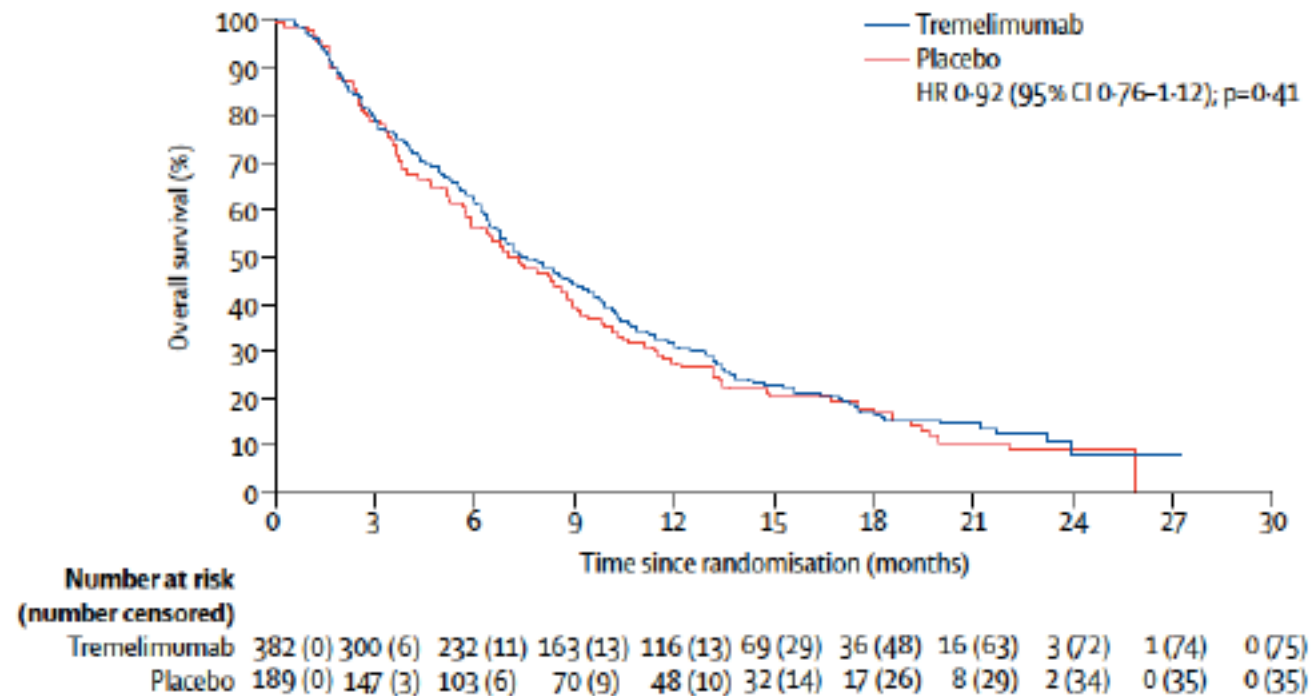
Anticorpi monoclonali anti-PD1/PD-L1

Prediction with 3 factors TILs + PD-L1 + TMB (most commonly used parameters)



Anti-CTLA4

Tremelimumab vs placebo in II e III linea



Anti-PD1/PD-L1

Checkpoint blockade in lung cancer and mesothelioma

Compound		Study	N	OS		PFS		ORR, P value
				Months*	HR, P value	Months*	HR, P value	
Mesothelioma								
Anti PD-1	Nivolumab	Nivo	18	Unavailable		Unavailable		33% (disease control)
	Pembrolizumab	KEYNOTE-028	25	18	NA	5.4	NA	20%
		NA	35	11.9	NA	6.2	NA	21%
Anti PD-1	Avelumab	JAVELIN	53	Unavailable	Unavailable	3.9	Unavailable	9.4% (unconfirmed)
Anti PD-1	Nivolumab	MAPS-2	63	10.4	NA	4.0	NA	18.5%
Anti PD-1	Pembrolizumab	registry	93	7.1	NA	3.1	NA	18%

Immunoterapia MPM: Anti-CTLA4 + anti-PD1



First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743

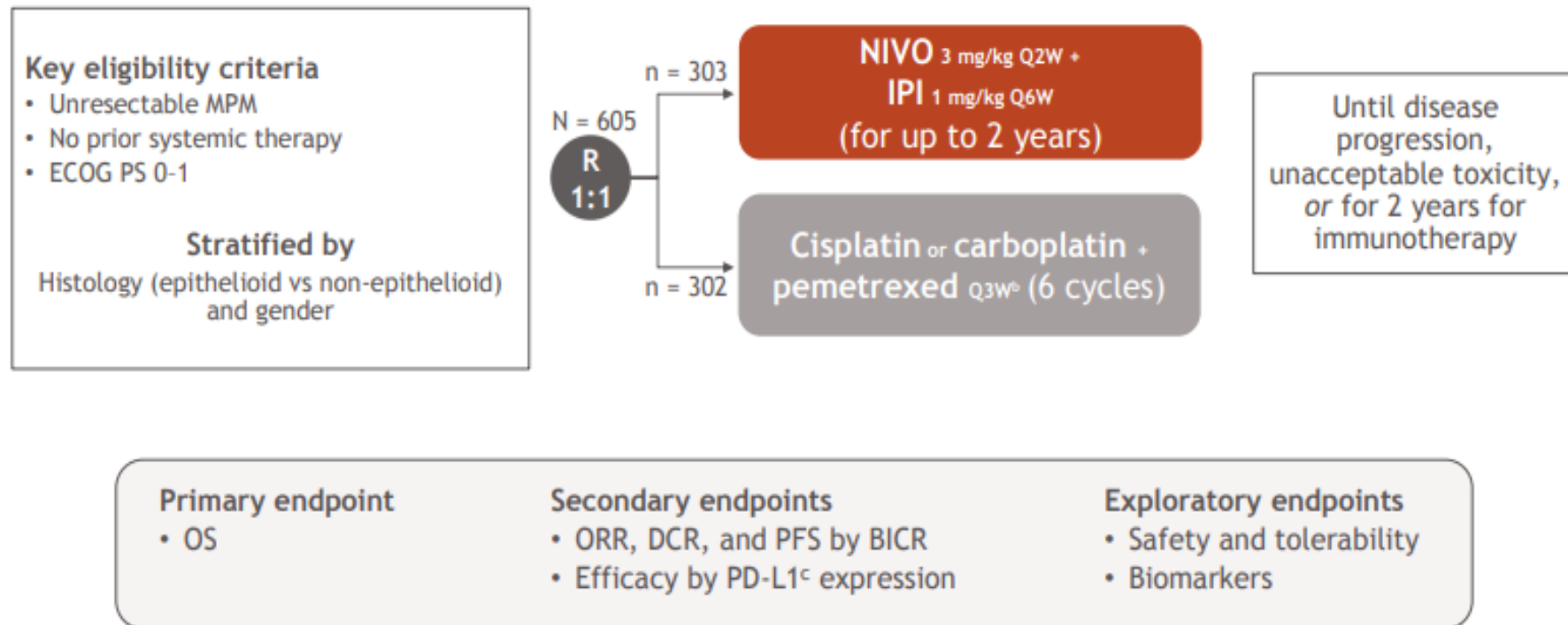
Solange Peters,¹ Arnaud Scherpereel,² Robin Cornelissen,³ Youssef Oulkhoul,⁴ Laurent Greillier,⁵ Muhammet Ali Kaplan,⁶ Toby Talbot,⁷ Isabelle Monnet,⁸ Sandrine Huret,⁹ Paul Baas,¹⁰ Anna K. Nowak,¹¹ Nobukazu Fujimoto,¹² Anne S. Tsao,¹³ Aaron S. Mansfield,¹⁴ Sanjay Popat,¹⁵ Xiaoqing Zhang,¹⁶ Nan Hu,¹⁶ David Balli,¹⁶ Jenine K. Sanzari,¹⁶ Gérard Zalcman¹⁷

¹Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland; ²University of Lille, CHU Lille, INSERM, OncoThAI, Lille, France; ³Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, Netherlands; ⁴Hôpital Côte de Nacre CHU Caen, Caen, France; ⁵Aix Marseille University, APHM, INSERM, CNRS, CRCM, Hôpital Nord, Marseille, France; ⁶Dicle University, Diyarbakir, Turkey; ⁷Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, Truro, UK; ⁸Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France; ⁹Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain Cedex, France; ¹⁰Netherlands Cancer Institute and Leiden University Medical Center, Amsterdam, Netherlands; ¹¹University of Western Australia and Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, Australia; ¹²Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan; ¹³MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ¹⁴Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ¹⁵Royal Marsden Hospital and Institute of Cancer Research, London, UK; ¹⁶Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹⁷Bichat-Claude Bernard University Hospital, AP-HP, Université de Paris, Paris, France



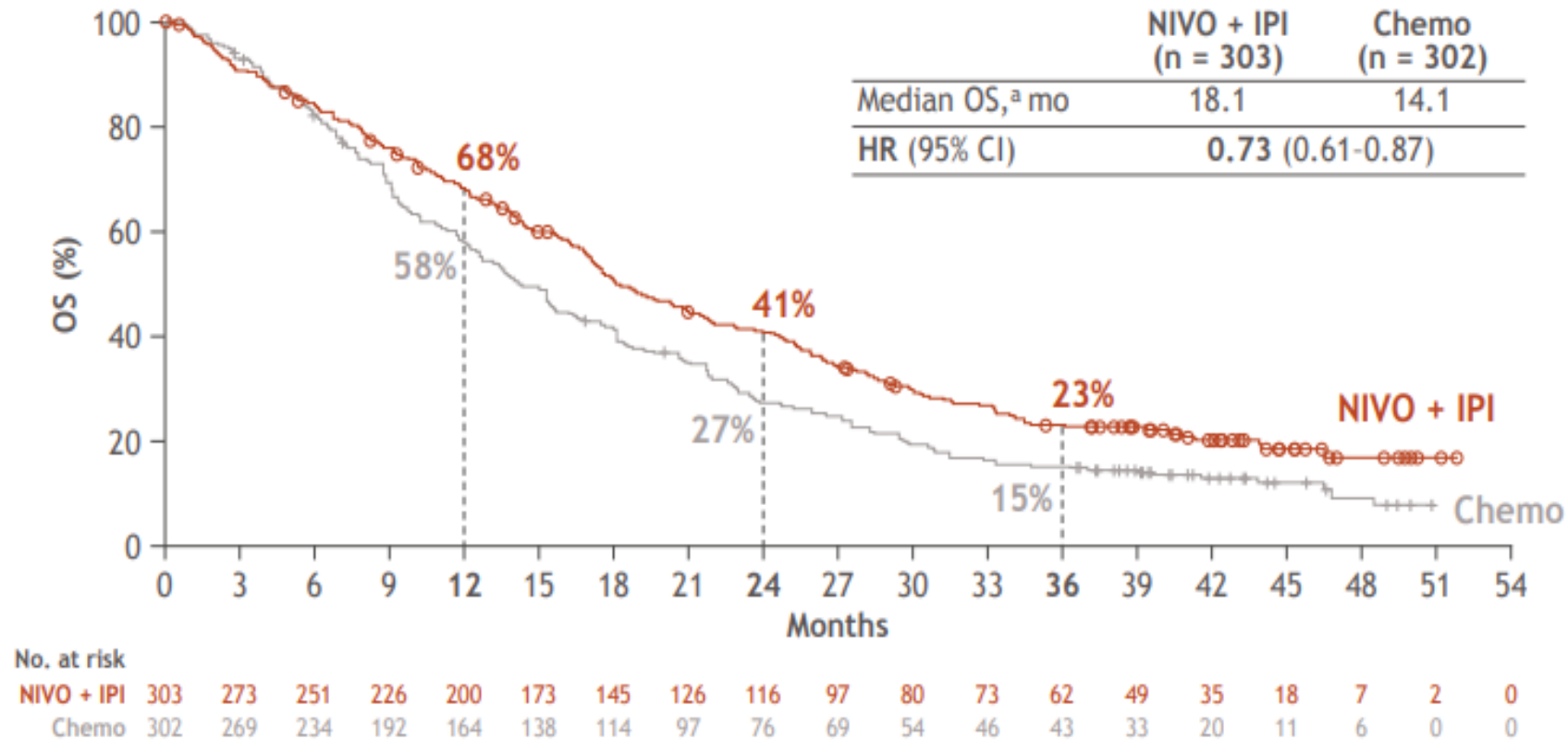
Immunoterapia MPM: Anti-CTLA4 + anti-PD1

Study design^a



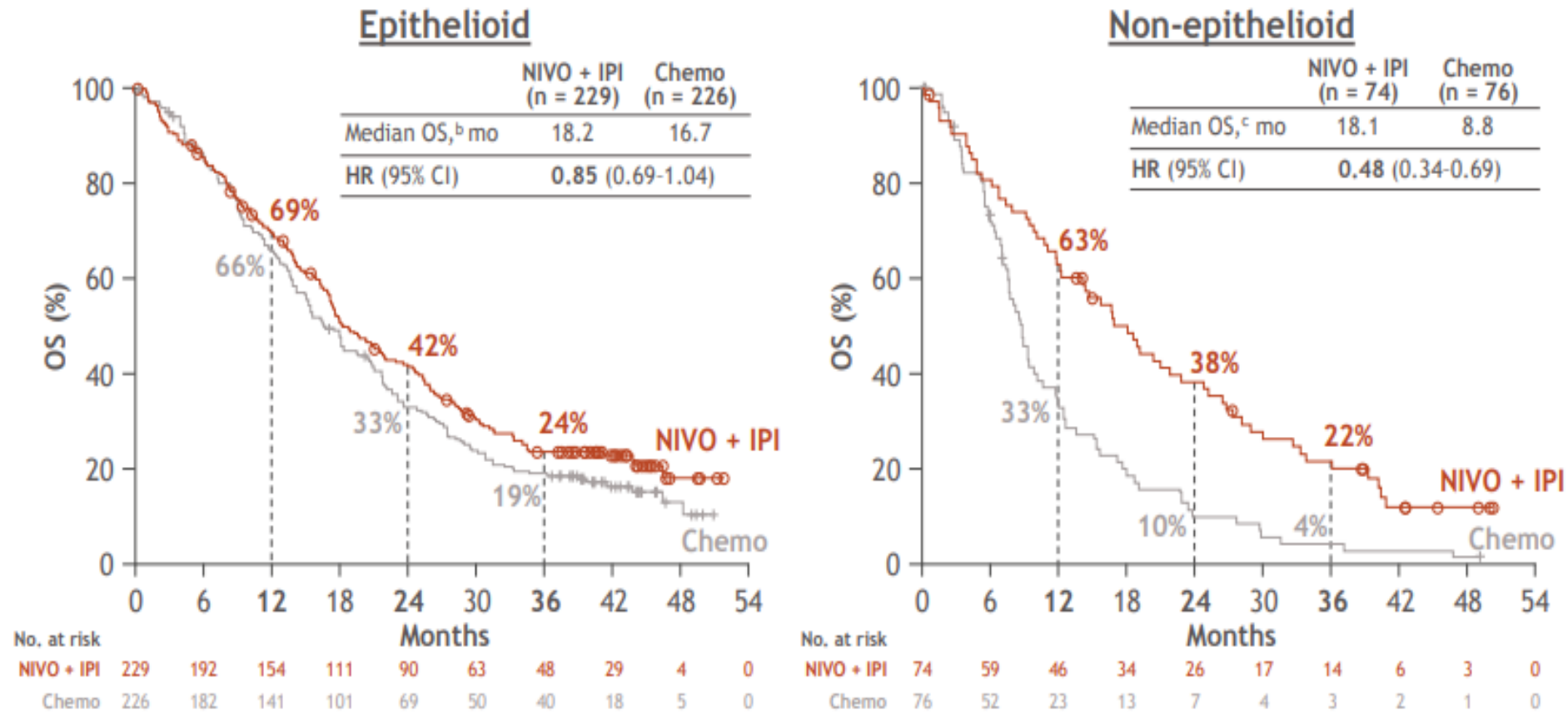
Immunoterapia MPM: Anti-CTLA4 + anti-PD1

3-year update: overall survival in all randomized patients

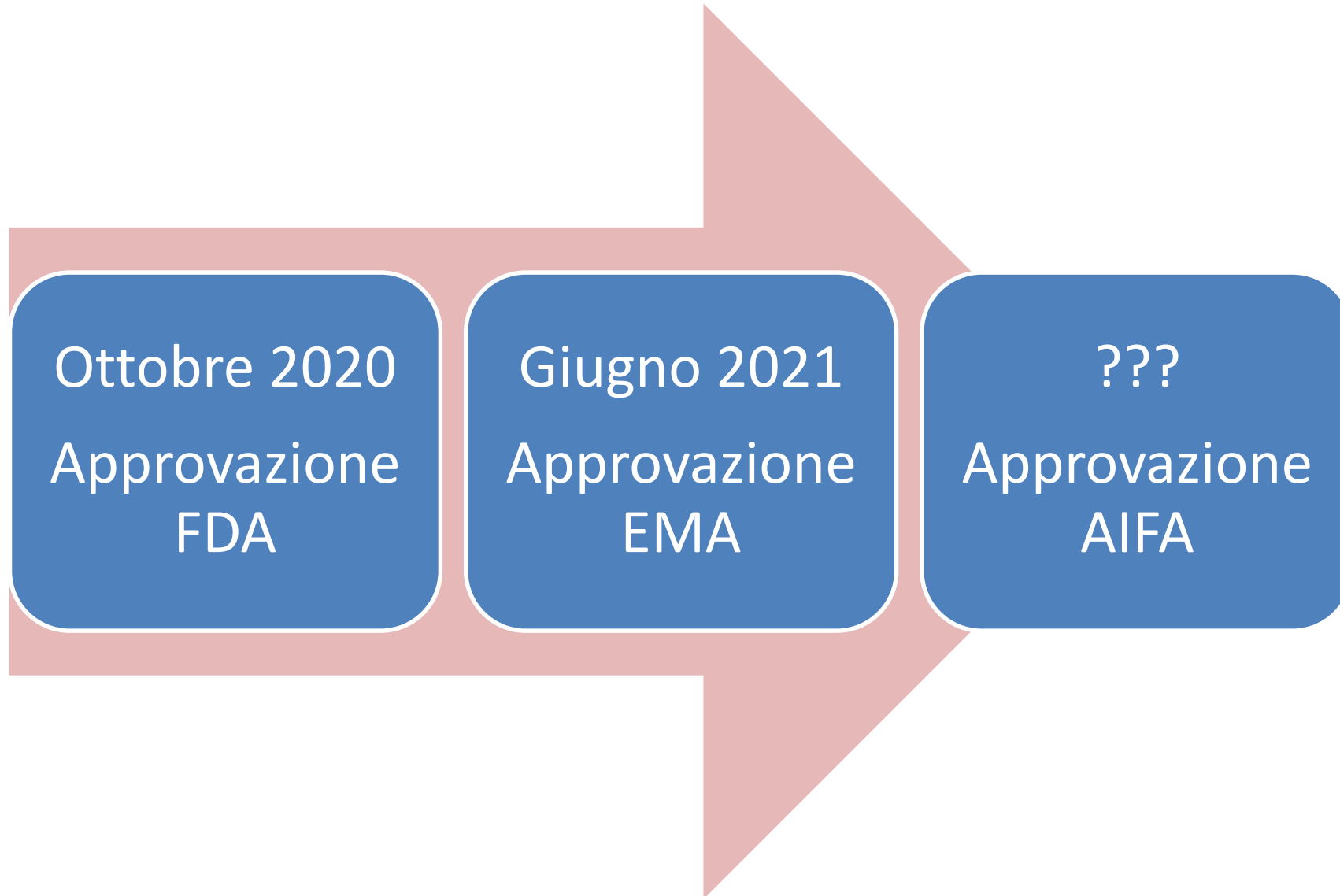


Immunoterapia MPM: Anti-CTLA4 + anti-PD1

3-year update: OS by histology^a



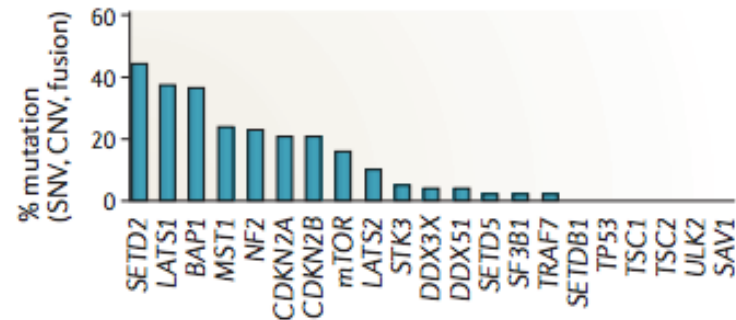
Immunoterapia MPM



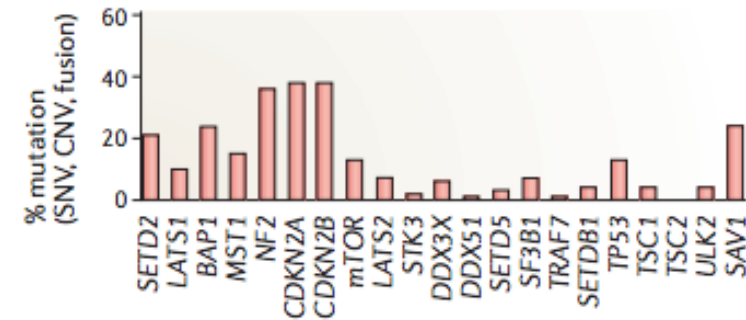
Direzioni future

Analisi molecolare TCGA per sottotipi

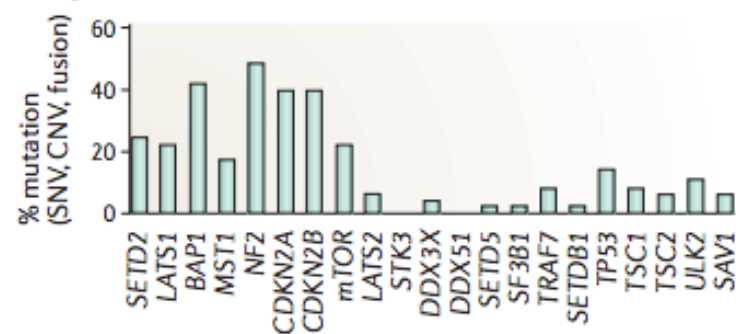
a Epithelioid



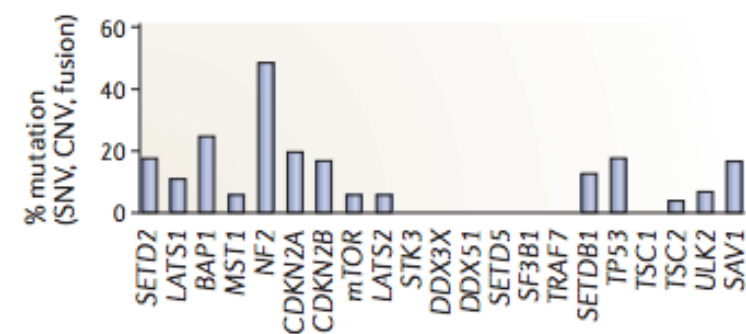
b Biphasic-E



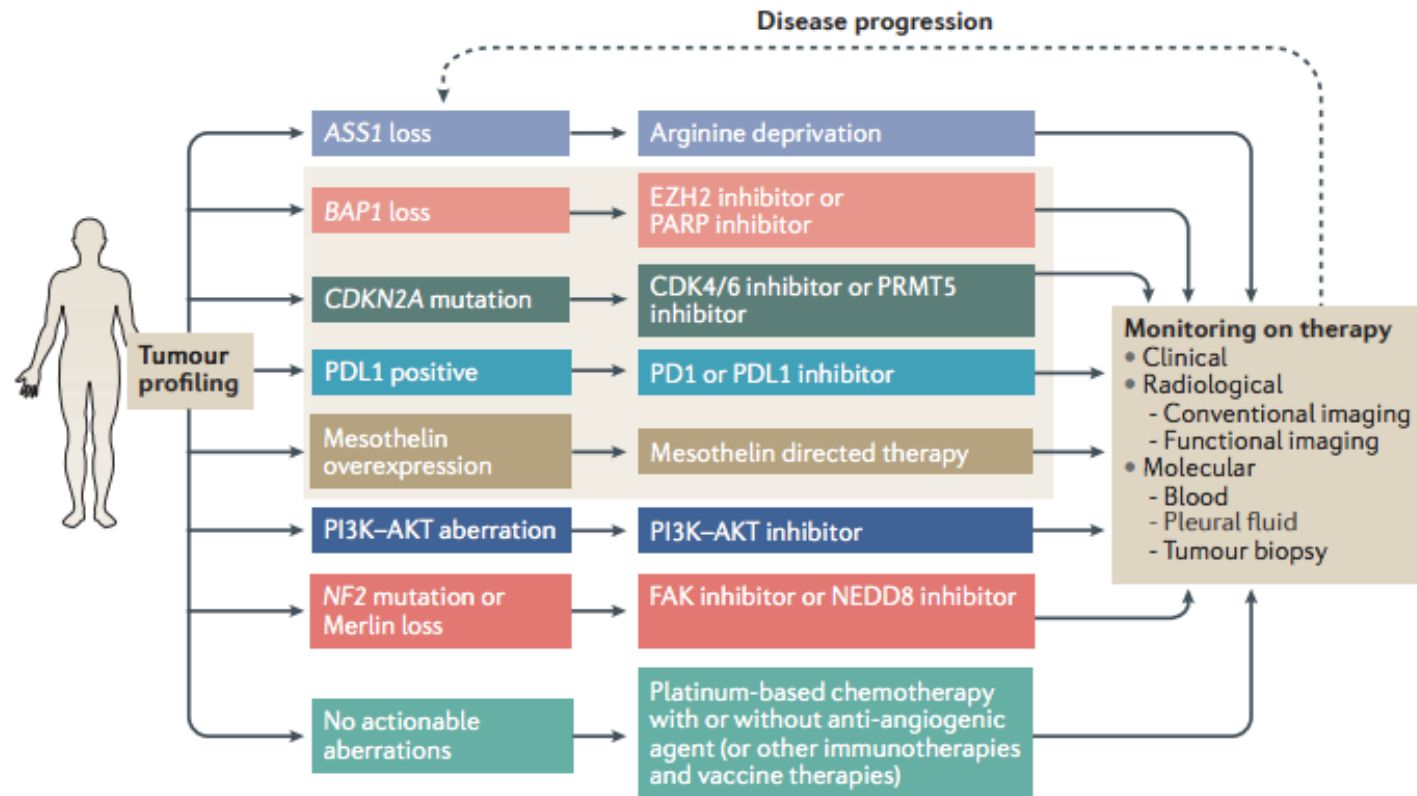
c Biphasic-S



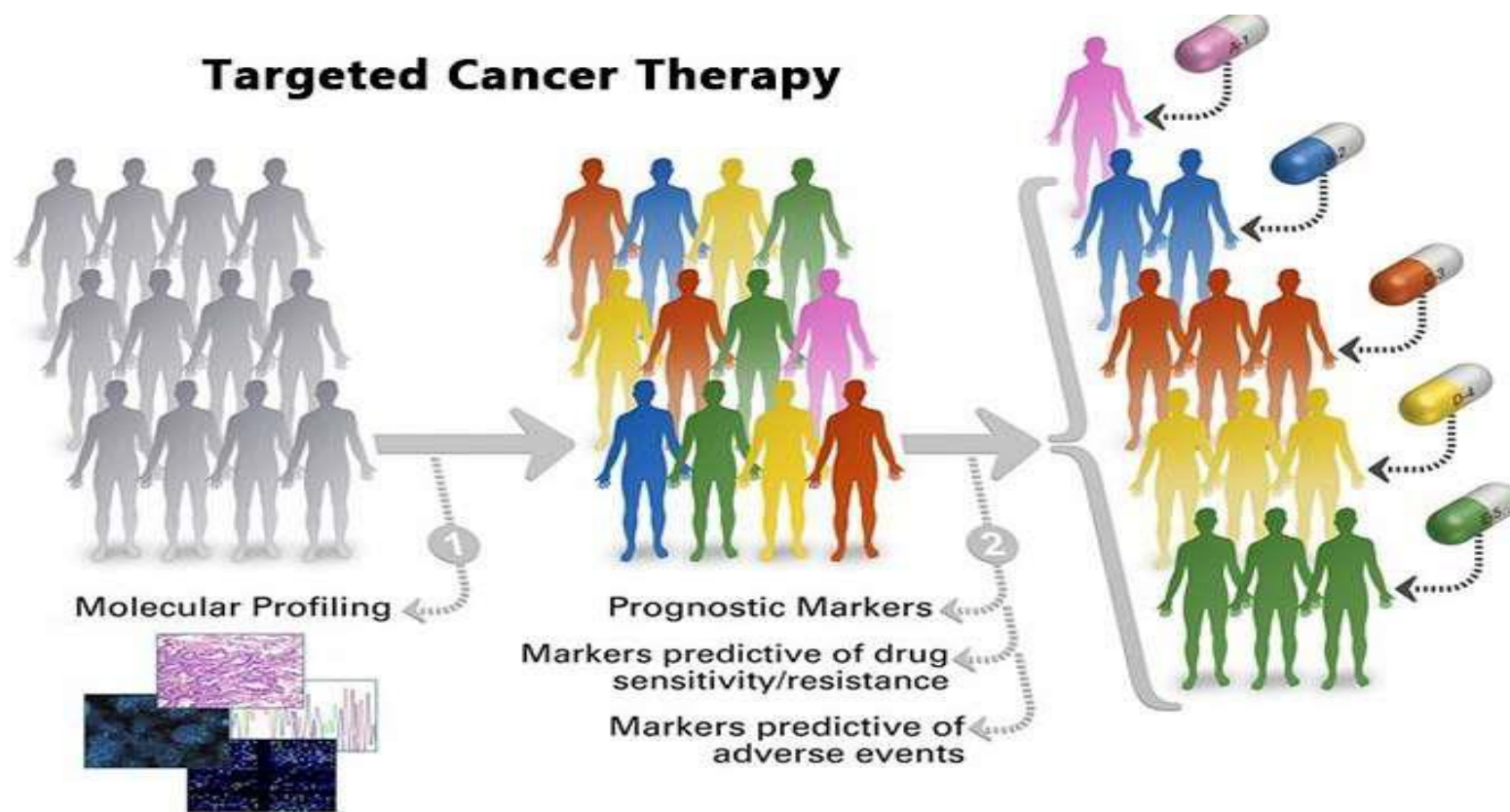
d Sarcomatoid



Prospettive future di terapia target e immunoterapia nel MPM



La terapia target funziona SE seleziono il target all'interno di una popolazione (marcatori predittivi)



Conclusioni

- Allo stato attuale in Italia MPM rimane una malattia orfana dal punto di vista dei farmaci oncologici disponibili
- L'unica terapia approvata da 18 anni è la chemioterapia di I linea con Cisplatino e Pemetrexed
- Terapia anti-angiogenetica è un possibile partner della chemioterapia
- L'immunoterapia rappresenta il futuro vicino nella terapia medica del MPM
- Terapia target molecolare richiede validazione analitica e funzionale dei target molecolari
- Importanza della ricerca e della cooperazione



Grazie!

