

Innovazioni terapeutiche nel trattamento del tumore ovarico.

Analisi del percorso per lo sviluppo terapeutico: dal platino all'immunoterapia

GESUINO ANGIUS¹, PIERANGELA SEPE¹, ANSELMO PAPA¹, SILVERIO TOMAO¹, FEDERICA TOMAO²

¹Unità di Oncologia Medica, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Biotecnologie, Sapienza Università di Roma; ²Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma.

Pervenuto su invito il 13 maggio 2017.

Riassunto. Il carcinoma dell'ovaio rappresenta il settimo tumore più frequente nelle donne. L'approccio terapeutico prevede una corretta integrazione tra chirurgia e chemioterapia. La chirurgia rappresenta uno step importante ai fini diagnostici, stadiativi e curativi e ha come obiettivo il debulking ottimale. Il trattamento chemioterapico in adiuvante e in prima linea ha attualmente come standard la combinazione carboplatino e paclitaxel; in stadio avanzato, IIIB-IV, l'aggiunta del bevacizumab è fortemente raccomandata. Nonostante l'efficacia iniziale, tuttavia, il 70-80% delle pazienti sviluppa recidiva di malattia entro i primi due anni e necessita di successive linee di trattamento che raramente hanno fini curativi ma piuttosto palliativi e volti a raggiungere una cronicizzazione della malattia. Una delle cause di recidiva è correlata allo stato di quiescenza delle cellule staminali che le rende resistenti alla chemioterapia. La scelta dei successivi trattamenti deve considerare diversi fattori tra cui la probabilità di allungare il PFS e l'OS, la tossicità residua, il controllo dei sintomi, il miglioramento della qualità di vita, rimanendo sempre e comunque vincolata al platinum free interval (PFI). Non esistono trattamenti standard consigliabili. La doxorubicina liposomiale peghilata (PLD) come agente singolo o in combinazione con la trabectedina è una delle opportunità terapeutiche che può essere considerata nel trattamento della recidiva. Nel 15-20% circa dei tumori epiteliali, inoltre, si riscontra una mutazione dei geni BRCA1 e 2, dato fondamentale per inquadrare da subito un'opportunità terapeutica rappresentata dagli inibitori PARP. Questi farmaci, come l'olaparib e il niraparib, utilizzati in mantenimento dopo risposta a una precedente terapia contenente platino, hanno dimostrato in up front anche attività in BRCA wild type, in hrd (ricombinazione omologa deficitaria) e hrp (ricombinazione omologa non deficitaria). Dopo 20 anni di sola chemioterapia, quindi, si stanno affermando nuove terapie a bersaglio molecolare, farmaci immunomodulanti, anticorpi monoclonali e vaccini, che contribuiranno a modificare l'approccio terapeutico rendendo i trattamenti sempre più personalizzati.

Parole chiave. Bevacizumab, BRCA1 e 2, carboplatino-paclitaxel, carcinoma ovarico, doxorubicina liposomiale peghilata, immunoterapia, inibitori di PARP, olaparib.

Introduzione

L'85% delle neoplasie nel genere femminile viene diagnosticato prima dei 65 anni, la maggior parte è benigna. Il 15-20%, invece, dei tumori che colpisce l'o-

Innovations in the treatment of ovarian cancer. Analysis of the therapeutic development: from platinum to immunotherapy.

Summary. Ovarian cancer is the seventh most common cancer in women. The therapeutic approach provides for an appropriate integration between surgery and chemotherapy. Surgery is an important step for diagnosis, staging and therapy, aiming at the complete cytoreduction of all macroscopic visible disease. At the moment, adjuvant and first-line chemotherapy has as a standard the carboplatin-paclitaxel combination. Further, the addition of bevacizumab in the advanced stage (IIIB-IV) is strongly recommended. Despite the initial effectiveness, however, 70-80% of patients develop relapsed disease within the first two years and require subsequent treatment lines that have palliative, rather than curative purposes and that seek to reach a chronic state for the disease. Among the causes of recurrences, one of the most studied is related to the stem cells that, due to a quiescent state, are resistant to chemotherapy. The choice of these treatments must consider several factors, including the probability of extending the PFS and OS, the residual toxicity, symptoms control, and the improvement of quality of life, and always remains subject to platinum free interval (PFI). There are not standard therapy. Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) as a single agent or in combination with other drugs is one of several treatment modalities that may be considered for relapsed ovaria cancer. In addition, in about 15% to 20% of epithelial tumors, there is a mutation of the BRCA1 and 2 genes. This is fundamental to identify immediately a therapeutic opportunity represented by PARP inhibitors. These drugs, such as olaparib and niraparib, used in maintenance after a previous platinum-response, even partial, have also shown in upfront an activity in BRCA wild type, homologous recombination deficient (HRD) and homologous recombination proficient (HRP). Therefore, after 20 years of chemotherapy alone, new targeted therapies are emerging that will help changing the therapeutic approach, making treatments increasingly personalized.

Key words. Bevacizumab, BRCA1 and 2, carboplatin-paclitaxel, immunotherapy, olaparib, ovarian cancer, PARP-inhibitors, pegylated liposomal doxorubicin.

vaio è maligno. Il carcinoma dell'ovaio rappresenta il settimo tumore più frequente nelle donne e la quarta causa di morte per neoplasia nei paesi industrializzati sempre nel genere femminile. L'approccio terapeutico vede a pari importanza la terapia medica e quella chirurgica. La chirurgia rappresenta uno step impor-

tante ai fini diagnostici, stadiativi, curativi e ha come obiettivo il debulking ottimale. Il trattamento medico, invece, sarà ciò che analizzeremo in questo lavoro, presentando i farmaci che attualmente vengono utilizzati – approvati e rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) in Italia –, con un breve accenno ai chemioterapici, sia quelli oramai “datati” sia i più recenti, fino a quelli innovativi e in fase di studio.

La terapia medica neoadiuvante

La chemioterapia neoadiuvante entra in gioco in pazienti in stadio avanzato, sottoposti a citoreduzione subottimale o non operabili. Nello studio EORTC¹ sono state arruolate 718 pazienti con carcinoma ovarico con una stadiazione FIGO IIIc e IV; sono state randomizzate in due bracci: uno a ricevere terapia seguita da chirurgia, l'altro braccio con chirurgia citoreducente primaria seguita da chemioterapia. Non si sono osservate differenze nei due bracci sia in sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival - PFS), 12 mesi, sia in termini di sopravvivenza globale (overall survival - OS), 29 vs 30 mesi¹. Questo suggerisce che in pazienti non operabili in prima battuta possono giovare della chemioterapia neoadiuvante prima della chirurgia.

La terapia medica adiuvante

STADIO I-II

Sono le pazienti con tumore confinato alla pelvi, dove la stadiazione chirurgica risulta fondamentale e incide in maniera inequivocabile sulla scelta terapeutica al fine di definire delle classi di rischio, che negli stadi precoci consentiranno di assegnare un chiaro ruolo alla chemioterapia adiuvante. Le classi sono tre, in base al rischio di recidiva. Quelle a basso rischio raggruppano gli stadi FIGO Ia e Ib con malattia ben differenziata e istologicamente non a cellule chiare; in questa classe di rischio non vi sono evidenze che la chemioterapia adiuvante mostri un vantaggio, anzi, la chirurgia è risolutiva in più del 90% dei casi². Le pazienti con malattia stadio Ia-Ib moderatamente differenziata sono classificate a rischio intermedio; mentre gli scarsamente differenziati, gli stadi Ic e II, o qualunque stadio dove sia avvenuta la rottura neoplastica in addome durante l'intervento chirurgico, sono quelle con maggior rischio di recidiva, circa il 30-35%, e pertanto quelle alle quali la terapia adiuvante potrà dare i maggiori benefici².

La chemioterapia standard in adiuvante prevede l'utilizzo della combinazione carboplatino AUC 5 e paclitaxel 175 mg/mq per 3/6 cicli³.

Terapia medica per lo stadio avanzato

La terapia del carcinoma in stadio avanzato vede, come accade spesso nel tumore ovarico, la chirurgia e

la terapia medica affiancarsi l'una all'altra per avere il miglior risultato terapeutico. Il gold standard chemioterapico in queste pazienti è il frutto di numerosi trial randomizzati che hanno dimostrato la superiorità della combinazione del carboplatino AUC 5 e del paclitaxel 175 mg/mq ogni 3 settimane, rispetto agli altri farmaci^{4,5}.

Il 70-80%⁶ delle pazienti sviluppa recidiva di malattia entro i primi due anni e necessita di successive linee di trattamento, per cui numerosi sono stati i tentativi di migliorare tale linea.

Le modifiche alla doppietta sono state le più disparate: si è provata l'aggiunta di farmaci, come la gemcitabina o il topotecano, ma i risultati non hanno dimostrato la superiorità delle triplette rispetto alla doppietta, così come la sostituzione dei farmaci, sia del paclitaxel sia del carboplatino, senza avere i risultati sperati⁷⁻⁹. Anche la modifica del timing di somministrazione, come il passaggio da schedula trisettimanale a settimanale per il paclitaxel ha dato risultati discordanti^{10,11}. Buoni risultati si sono avuti nell'utilizzo della chemioterapia intraperitoneale, negli studi GOG 114 e 172 su 870 pazienti randomizzate avendo un vantaggio in OS a 10 anni (51,4 vs 61,8 HR 0,77)¹².

Ma il ruolo comunque rimane dubbio poiché studi di confronto tra terapia endovenosa e intraperitoneale hanno dato risultati non chiari; quest'ultima opzione rimane una possibilità da valutare caso per caso, da discutere con la paziente, ovviamente in strutture che abbiano operatori esperti e organizzate per la gestione di eventuali tossicità.

L'unico farmaco che ha cambiato l'assioma della doppietta è stata l'introduzione del bevacizumab (BV).

Il bevacizumab e altri angiogenetici

L'angiogenesi è un complesso fenomeno biologico dal quale vengono generati nuovi vasi ematici creando una neo-vascularizzazione che supporta la crescita cellulare e le modificazioni che subiranno i tessuti bersaglio¹³.

L'angiogenesi è un processo multi-step guidato da fattori di crescita generati dal tumore. La fase iniziale di questo processo è attivata da citochine di derivazione tumorale, come le VEGF (vascular endothelial growth factor), i fattori di crescita dell'endotelio vasale. Queste citochine sono sovraespresse in molti tumori¹³.

Il BV è un anticorpo monoclonale ricombinante IgG1 che inibisce tutte le isoforme di VEGF con un'alta specificità e affinità, risultando un potente neutralizzatore per i VEGF¹⁴.

Il BV è stato valutato in combinazione con chemioterapia in I linea; con un tasso di risposte tra il 62% e 80% e una migliore tossicità rispetto alla chemioterapia da sola come riportato in diversi studi di fase II (tabella 1)¹⁵⁻²².

Due studi di fase III, il GOG218¹⁹ e l'ICON7¹⁷ hanno esaminato l'efficacia del BV in prima linea e nel setting adiuvante.

Tabella 1. Principali studi sul bevacizumab nel trattamento del carcinoma ovarico.

Studio	Fase	Trattamento	N. pz	RR %	p	PFS	p	OS	p
OCTAVIA ¹⁵	II	CP-BV→BV	189	-	-	-	-	-	-
AURELIA ¹⁶	III	P/PLD/T P/PLD/T-BV	182 179	11,8 27,3	<0,001	3,4 6,7	<0,001	NR	-
ICON7 ¹⁷	III	CP-BV CP-BV→BV	764 764	48 67	<0,001	17,4 19,8	0,004	NR	-
OCEANS ¹⁸	III	CG CG-BV	242 242	57,4 78,5	<0,0001	8,4 12,4	<0,001	35,2 33,3	
GOG218 ¹⁹	III	CP CP-BV	625 625	- -	- -	10,3 11,2	0,16	39,3 38,7	0,76
GOG170d ²⁰	II	BV	62	21	-	4,7	-	17	-
Tillmanns et al. ²¹	II	Nab-paclitaxel-BV	48	50	-	8,08	-	17,5	-

Legenda: BV, bevacizumab; CP, carboplatino-paclitaxel; P, paclitaxel; PLD, doxorubicina liposomiale peghilata; T, topotecano, PFS, sopravvivenza libera dalla malattia; OS, sopravvivenza globale.

Modificata da Tomao F et al.¹³.

Lo studio GOG218¹⁹ ha valutato 1873 pazienti con tumore ovarico residuo macroscopico, stadio IIIb-IV, tumore delle tube e tumore peritoneale primitivo. Lo studio si sviluppava in tre bracci, tutti e tre hanno ricevuto un trattamento iniziale con chemioterapia standard secondo carboplatino-paclitaxel per 6 cicli, e placebo o BV concomitante e/o a mantenimento per totale di 22 cicli. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere:

- gruppo di controllo, chemioterapia standard per 6 cicli e placebo dal II al VI ciclo, seguito da placebo da solo a mantenimento per un totale di 22 cicli;
- il secondo gruppo ha effettuato 6 cicli di chemioterapia in combinazione con BV (15 mg/kg) dal II al VI ciclo, e a seguire placebo a mantenimento da solo per un totale di 22 cicli;
- il terzo gruppo ha effettuato la chemioterapia standard con il BV in aggiunta dal II al VI, seguito da BV in mantenimento da solo per un totale di 22 cicli.

La mediana del PFS è stata 12,7 mesi nel controllo, 18,2 mesi nel gruppo con BV a mantenimento (HR, 0,645; p=0,001); non ci sono invece differenze significative in OS. L'ipertensione di grado 2 è stata l'effetto avverso significativo più comune nel gruppo BV rispetto al controllo.

Nello studio ICON7¹⁷, impostato in maniera analoga, sono state arruolate 1528 pazienti con nuova diagnosi ad alto rischio in stadio I e IIa, stadio III e IV ovarico, tumore delle tube e tumore primitivo peritoneale, e sono state randomizzate in due bracci a ricevere chemioterapia con BV (7,5 mg/kg) o placebo concomitante per 6 cicli e poi a mantenimento per un anno.

La risposta completa o parziale è stata del 48% nel gruppo standard mentre del 67% nel gruppo BV (p=0,001). La PFS mediana è stata pari a 18,3 mesi nel gruppo BV vs 16 mesi nel gruppo controllo¹⁹. Un'analisi

post hoc dello studio ha inoltre mostrato un vantaggio in OS (28,8 vs 36,6 mesi) nel sottogruppo delle pazienti a cattiva prognosi (stadio III e IV con residuo tumorale dopo la prima chirurgia), popolazione simile a quella arruolata nello studio GOG218¹⁹. In sintesi, il BV è indicato nella combinazione con il carboplatino e paclitaxel nei primi 6 cicli e nel successivo mantenimento per un periodo complessivo di 15 mesi nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato IIIb-IV^{17,19}.

La combinazione della chemioterapia con il BV seguita da mantenimento con il solo anti-angiogenetico ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza anche nelle pazienti con recidiva che hanno dimostrato sensibilità al platino²³: questo indice è indispensabile per la scelta delle linee successive.

II linea

La scelta terapeutica per la II linea è dipendente dal platinum free interval (PFI), ovvero l'intervallo di tempo intercorso dall'ultima somministrazione di chemioterapia a base di platino e la comparsa della recidiva.

Una delle cause di recidiva è correlata allo stato di quiescenza delle cellule staminali che le rende resistenti alla chemioterapia²⁴.

In base al PFI possiamo dividere le pazienti con carcinoma ovarico in quattro gruppi:

1. *platino-refrattarie*: progredite durante la terapia o entro un 1 mese dalla fine del trattamento;
2. *platino-resistenti*: progredite o recidivate entro 6 mesi dalla fine del trattamento;
3. *parzialmente platino-sensibili*: con PFI tra i 6 e i 12 mesi;
4. *platino-sensibili*: con PFI superiore ai 12 mesi.

Le pazienti platino-refrattarie e resistenti presentano una scarsa risposta alla chemioterapia, indipendente-

mente che sia a base di platino. Agenti studiati in trial di fase III sono: doxorubicina liposomiale peghilata (PLD), topotecano, gemcitabina, taxolo settimanale, trabectedina. Non esiste uno standard di trattamento; è consigliato uno di questi trattamenti in monochemioterapia²⁵.

Nelle pazienti parzialmente platino-sensibili è stata dimostrata la superiorità della combinazione PLD e trabectedina piuttosto che la sola PLD, sia in termini di OS che di PFS²⁶.

È in corso uno studio italiano, INNOVATYON, per chiarire se l'associazione PLD/trabectedina somministrata prima della terapia a base di platino possa modificare l'efficacia di quest'ultimo.

Nella malattia platino-sensibile, la terapia prevede il riutilizzo del platino. Le doppiette con carboplatino e gemcitabina o taxolo si sono dimostrate superiori rispetto al solo carboplatino²⁷. Così come l'associazione tra PLD e carboplatino si è dimostrata superiore rispetto alla doppietta con taxolo sia in termini di PFS (HR, 0,821; p=0,005) sia nella manifestazione degli eventi avversi, ma non in OS²⁸.

Nel trial OCEANS¹⁸, alla doppietta carboplatino-gemcitabina è stato aggiunto il BV e poi continuato a mantenimento; i risultati hanno evidenziato un miglioramento in PFS ma non in OS.

Lo studio AURELIA¹⁶, invece, ha confrontato la sola chemioterapia (taxolo, topotecano, PLD) contro la chemioterapia associata al BV, mostrando miglioramenti in PFS e in OS ma anche i dati riguardanti la qualità della vita sono migliorati, come mostra una recente analisi dei dati di confronto taxolo-BV contro la sola chemioterapia²⁹.

Doxorubicina liposomiale peghilata

La PLD è una formulazione liposomiale peghilata della doxorubicina cloridrato, un antibiotico citotossico del gruppo delle antracicline che ha la caratteristica di rimanere attivo nel circolo ematico per lungo tempo. Il meccanismo d'azione esatto non è noto, ma si pensa che l'effetto antineoplastico sia dovuto all'interruzione della sintesi di proteine derivante dal blocco dello svolgimento del DNA, in fase di replicazione, per interposizione dell'antraciclina tra le basi azotate³⁰. La PLD lega in superficie segmenti del polimero idrofilo MPEG (metossipoli-etilen glicol) creando un guscio protettivo tra le componenti del sangue e consentendo ai liposomi di circolare per un tempo prolungato³⁰.

In uno studio di fase III di Gordon et al.³¹ la PLD ha dimostrato di essere superiore nelle pazienti affette da tumore ovarico epiteliale dopo fallimento di una prima linea a base di platino, al topotecano in termini di sopravvivenza globale (HR 1,216, p=0,050). La sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni è stata del 56,3%, 34,7% e 20,2% per PLD, contro quelle per il topotecano di 54%, 23,6% e 13,2%. Nel sottogruppo di pazienti con patologia sensibile al platino la differenza è stata maggiore: HR di 1,432 p=0,017. Le

percentuali di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni sono state rispettivamente di 74,1%, 51,2% e 28,4% per PLD, rispetto a 66,2%, 31% e 17,5% per il topotecano. I trattamenti erano simili nel sottogruppo di pazienti con patologia non sensibile al platino: HR di 1,069 p=0,618. Le percentuali di sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni sono state rispettivamente di 41,5%, 21,1% e 13,8% per PLD, rispetto a 43,2%, 17,2% e 9,5% per il topotecano. Numerosi sono gli studi che vedono la PLD associata ad altri chemioterapici con risultati a volte buoni altri meno.

I PARP-inibitori

Questi farmaci agiscono appunto sull'enzima umano PARP (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) che è necessario per la riparazione efficace del DNA. La fase cruciale si ha durante l'auto-modificazione dell'enzima PARP associato al DNA che permette agli enzimi specifici la riparazione per escissione di base (BER). Quindi l'inibizione da parte di questi farmaci impedisce la scissione della PARP dal DNA impedendone la riparazione, soprattutto nelle cellule che si stanno altamente replicando come quelle tumorali, determinando le rotture dei doppi filamenti del DNA (double strand breaks - DSB) quando si incontra il DNA ancora unito alla PARP. Nelle cellule normali, con i geni BRCA 1 e 2 funzionanti, queste rotture vengono riparate per ricombinazione omologa (homologous recombination repair - HRR); nelle cellule con mutazioni di questi geni abbiamo vie alternative per la riparazione che sono più soggette a errori, come la via di unione non omologa delle terminazioni (non-homologous end joining - NHEJ) (figura 1). Questa somma di errori crea una sempre maggiore instabilità genomica fino all'insostenibilità e quindi l'apoptosi delle cellule tumorali³².

OLAPARIB

È il primo inibitore di PARP attivo per via orale a essere stato introdotto nella pratica clinica. È indicato per il trattamento di mantenimento della recidiva platino-sensibile (platinum-sensitive relapsed - PSR) di carcinoma ovarico sieroso di alto grado, incluso il carcinoma alle tube di Falloppio e il carcinoma peritoneale primario, BRCA mutato in risposta completa o parziale in seguito al completamento di due o più chemioterapie precedenti contenenti platino³³.

L'approvazione si è basata sui risultati dello studio 19, un trial randomizzato a doppio cieco di fase II condotto su 265 pazienti che ha soddisfatto l'endpoint primario con miglioramento statisticamente significativo della PFS per la monoterapia di mantenimento con olaparib fino a progressione in confronto al placebo nella popolazione totale (HR 0,35; p <0,00001). I dati sulla OS non sono ancora maturi e non hanno dimostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi³⁴.

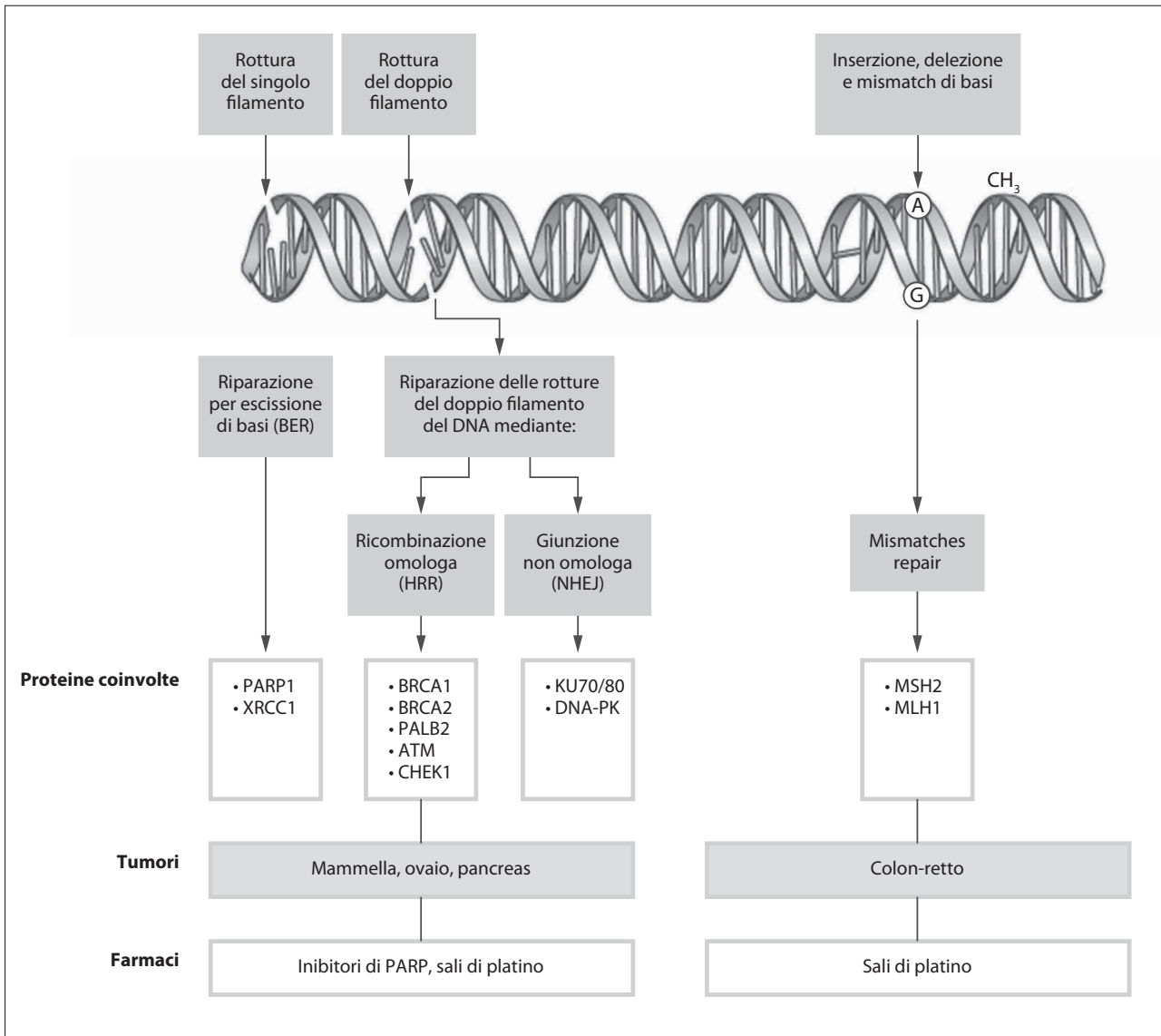


Figura 1. Metodiche di riparazione del DNA. Il DNA è esposto a continui danni di diversa entità. Le rotture del singolo filamenti vengono riparate mediante BER, nella quale sono coinvolti principalmente i geni PARP1 e XRCC1. Perché invece avvenga la riparazione mediante ricombinazione omologa (HRR) sono necessari i geni BRCA1 e 2 funzionanti. La via per la riparazione non omologa (NHEJ) viene attivata quando si ha una mutazione che non permette il funzionamento dei geni BRCA 1 e 2, questa via però non è altrettanto valida. Infatti, in una paziente con carcinoma ovarico, con mutazione BRCA 1 e 2, quindi con non efficiente HRR, quando somministriamo PARP inibitori blocchiamo la via BER di riparazione e quindi gli errori del DNA vengono riparati mediante NHEJ in maniera non adeguata e la somma degli errori porterà all'apoptosi della cellula tumorale. Modificata da Lord CJ et al.³².

L'analisi pre-specificata dei sottogruppi in base allo status mutazionale di BRCA ha identificato le pazienti con carcinoma ovarico BRCA-mutato (n=136; 51,3%) come il sottogruppo di soggetti che trae il massimo beneficio clinico dalla monoterapia di mantenimento con olaparib. In questo sottogruppo di pazienti, infatti, è stato riscontrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS pari a 6,9 mesi nei pazienti trattati con olaparib rispetto al placebo (HR 0,18; $p < 0,00001$; mediana: 11,2 mesi vs 4,3 mesi), mentre la differenza non è risultata statisticamente significativa per l'OS (HR 0,73; $p = 0,19$; mediana: 34,9

mesi vs 31,9 mesi). Il tasso di controllo della malattia registrato a 24 settimane, invece, è stato rispettivamente del 57% e del 24% nelle pazienti trattate con olaparib e con placebo³⁴.

Dati preclinici hanno mostrato come l'olaparib possa aumentare il suo potenziale con l'associazione di farmaci chemioterapici. Questa ipotesi è stata sviluppata da Oza et al.³⁵ che hanno valutato carboplatino-taxolo da soli o in associazione con l'olaparib 200 mg due volte die in pazienti con tumore ovarico epiteliale, tumore delle tube, tumore primitivo peritoneale in progressione dopo almeno 6 mesi. Dopo 4-6

cicli dell'associazione i pazienti continuavano olaparib in monoterapia 400 mg due volte al giorno fino a progressione o tossicità. I 162 pazienti reclutati sono stati randomizzati in 2 gruppi, solo di 107 pazienti si conosceva l'assetto BRCA e in particolar modo 41 risultavano mutati. Dopo una prima analisi, il braccio con l'associazione di olaparib ha dimostrato un incremento di PFS significativo. Questo incremento è stato maggiore nelle pazienti BRCA mutate, l'OS non è stata significativa.

Gli effetti avversi più comuni nel braccio olaparib sono stati: aumento dell'alopecia, nausea, neutropenia, diarrea con una buona parte di grado 3^{33,35}.

In un altro studio di fase II a braccio singolo, l'olaparib è stato valutato in differenti tumori con mutazione BRCA 1 e 2. I 298 pazienti arruolati erano affetti da tumore ovarico, mammario, pancreatico e prostatico, tutti recidivati dopo fallimento della terapia standard. I pazienti sono stati trattati con olaparib 400 mg due volte al giorno fino a progressione o tossicità. Per quanto riguarda le pazienti con tumore ovarico: il tasso di risposte obiettive è stato pari a 31,1%; la mediana della durata di risposta è stata 225 giorni; stabilità della malattia dopo 8 settimane in 40,4% dei pazienti e la PFS mediana è stata di 7 mesi. Gli effetti collaterali di grado 3 più comuni sono stati anemia, astenia, soprattutto nelle pazienti con tumore ovarico pretrattate più volte³³⁻³⁶.

NIRAPARIB

È un potente inibitore di PARP-1 e PARP-2 e come gli altri PARP induce l'arresto della proliferazione cellulare in fase G2/M inducendo l'apoptosi³⁷.

Lo studio NOVA è un trial di fase III condotto su 533 pazienti affette da carcinoma ovarico che ha valutato il niraparib nel tumore ovarico e mammario. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere niraparib contro placebo in pazienti con tumore ovarico platino sensibile e mutazione BRCA o alto grado istologico. Assegnate con un rapporto 2:1 a ricevere niraparib 300 mg una volta al giorno per cicli di 28 giorni o placebo. L'endpoint primario era la PFS, secondari erano l'intervallo libero dalla chemioterapia e l'OS. In un totale di 533 pazienti arruolate, 201 nella corte con BRCAm, 345 nella corte non mutate. Il trattamento con niraparib è stato associato a un incremento significativo della PFS rispetto al placebo, nelle pazienti BRCAm: 21 mesi contro 5,5 mesi del placebo. La PFS si è mostrata incrementata anche nei HDR positive della corte non BRCA mutati, 12,9 vs 3,8 mesi, e nella intera corte dei BRCA non mutati 9,3 vs 3,9 mesi.

Gli altri dati soprattutto in merito all'OS non sono ancora maturi per l'analisi³⁷.

Tutti i pazienti nel gruppo niraparib hanno presentato effetti avversi. Non ci sono state morti durante il trattamento. L'analisi del follow-up ha mostrato che 3 pazienti (1 nel gruppo niraparib e 2 nel gruppo placebo) sono morti per sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide acuta³⁷.

Cinque pazienti (1,4%) nel gruppo niraparib hanno sviluppato sindrome mielodisplastica contro i 2 pazienti nel gruppo placebo che hanno sviluppato 1 leucemia mieloide acuta e 1 sindrome mielodisplastica.

L'incidenza di eventi avversi grado 3 e 4 sono stati del 77,4% nel gruppo niraparib e 22,9 nel gruppo placebo³⁷.

VELIPARIB

Il gruppo di Coleman³⁸ ha valutato il veliparib in un trial di fase II, in cui 52 pazienti con tumore ovarico epiteliale e mutazione BRCA 1-2 hanno effettuato terapia con veliparib 400 mg due volte al dì fino a progressione di malattia o tossicità. Le tossicità più comuni sono state di tipo ematologico come anemia, leucopenia di grado 1 e 2. I risultati ottenuti sono state 2 risposte complete, 11 risposte parziali e 24 stabilità di malattia, 27 pazienti libere da malattia dopo 6 mesi. Il veliparib è stato anche valutato in associazione con chemioterapici, nello studio di Kummar et al.³⁹, sono state arruolate 75 pazienti con mutazione BRCA e tumore ovarico, peritoneale e delle tube di fallopio che sono andati in progressione dopo una I linea di chemioterapia standard; lo studio confronta pazienti trattate con veliparib e ciclofosfamide contro pazienti trattate con ciclofosfamide da sola. Non c'è stato un vantaggio nell'aggiunta del PARP, per questo lo studio è stato chiuso. Altri studi in fase I sono stati condotti in associazione con carboplatino, PLD, BV⁴⁰.

RUCAPARIB

Un PARP attivo contro PARP1 e PARP2⁴¹ ma la cui attività si esplica anche contro TANK1, PARP5A e PARP5B⁴².

Nel trial di Drew et al.⁴³ è stato studiato il rucaparib e.v. in pazienti con tumore della mammella e ovarico. Il rucaparib ha mostrato risultati interessanti. Nei casi di tumore ovarico epiteliale i migliori risultati sono state le pazienti sensibili alla I linea con il platino. Il rucaparib orale è stato tollerato fino alla dose di 480 mg giornalieri. Gli effetti collaterali più comuni sono stati astenia e nausea.

Shapira-Frommer et al.⁴⁴ hanno valutato il rucaparib in pazienti con tumore ovarico epiteliale recidivato. Le pazienti hanno ricevuto rucaparib 600 mg due volte die ogni 21 giorni fino a progressione. L'obiettivo primario era il tasso di risposte obiettive mediante criteri RECIST; l'ORR è stata pari al 81%. Gli effetti indesiderati più comuni sono stati nausea, anemia, alterazioni di GOT e GPT e astenia. In corso uno studio di prima linea.

Novità e ongoing

I farmaci sperimentati possono essere suddivisi in 4 categorie: anticorpi monoclonali, immuno-checkpoint, vaccini e terapia con cellule adottive (ACT).

ANTICORPI MONOCLONALI

Catumaxomab

Il catumaxomab (Removab®, Fresenius Biotech GmbH) è un anticorpo trifunzionale diretto contro le EpCAM, le molecole di adesione delle cellule epiteliali e per gli antigeni CD3 delle cellule T. Le cellule tumorali ovariche presentano una sovraespressione di EpCAM paragonate al normale epitelio umano^{45,46}. Catumaxomab usa questi bersagli per il reclutamento e l'attivazione delle cellule effettrici nel sito tumorale⁴⁷. Molti pazienti sviluppano una risposta immunitaria contro catumaxomab la quale correla con un favorevole outcome clinico. Questa protezione immunitaria è dovuta alla presenza del dominio chimerico Fc del catumaxomab che evoca la reazione immunogenica. Nello specifico gli effetti antitumorali si esplicano tramite l'attivazione di 2 pathway complementari. *In primis* la struttura degli anticorpi facilita la citotossicità T mediata richiamando le cellule T nel tessuto tumorale. Simultaneamente, la ritenzione del dominio funzionale Fc del catumaxomab sull'anticorpo specifico permette alle cellule natural killer (NK) la lisi tumorale tramite la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente⁴⁸. In uno studio randomizzato di fase II/III che include 129 pazienti, l'intervallo libero da paracentesi è stato significativamente più lungo nel gruppo che ha ricevuto catumaxomab. La molecola è attualmente protagonista di diversi trial clinici in pazienti affette da tumore ovarico, tumore gastrointestinale, tumore polmonare non a piccole cellule e carcinosi peritoneale⁴⁹. Recentemente in uno studio di fase II il catumaxomab è stato somministrato a pazienti con tumore ovarico platino-refrattario, dimostrando un beneficio in aumento del tempo liberi da paracentesi producendo così un incremento della qualità della vita in queste pazienti⁵⁰.

Anti-EGFR

Il cetuximab (Erbix®, BMS ed Eli Lilly) è un anticorpo IgG1 che lega e inibisce il dominio extracellulare dell'EGFR impedendone la propagazione intracellulare. L'EGFR, essendo altamente espresso nei tumori ovarici nei diversi sottotipi istologici, è diventato un promettente target terapeutico in questa patologia⁵¹. In uno studio di fase II il cetuximab è stato somministrato come singolo agente in pazienti con persistenza o recidiva di tumore ovarico o tumore peritoneale primitivo; in una singola paziente c'è stata una risposta parziale, 9 stabilità di malattia con una PFS di 21 mesi. In un altro trial il cetuximab è stato dato in combinazione con il carboplatino in pazienti con carcinoma ovarico platino-sensibili con risultati promettenti: di 29 pazienti, 9 hanno avuto una risposta obiettiva e stabilità di malattia^{52,53}.

Il panitumumab (Vectibix®, Amgen) è un altro anticorpo anti-EGFR con forti dati preclinici. In uno studio di fase II di panitumumab con PLD in pazienti

con carcinoma ovarico platino-resistenti ha mostrato una riduzione nel 24% del marker Ca125, una RP nel 9% e una SD nel 19% delle pazienti⁵⁴. Interessante è stato l'utilizzo dei farmaci anti-EGFR non tanto in monoterapia quanto in combinazione; infatti l'utilizzo degli anticorpi in associazione a farmaci chemioterapici può aumentare l'effetto antitumorale, e i derivati del platino possono aumentare la risposta cellulo T-mediata⁵⁵.

Negli studi su animali è stato dimostrato che quando si ha espressione di EGFR, il cetuximab può incrementare l'effetto di diversi farmaci chemioterapici come cisplatino, doxorubicina, paclitaxel e topotecano^{56,57}.

Anticorpi TAM-targeting

I macrofagi associati al tumore (tumor-associated macrophages - TAM) sono la maggiore componente stromale nei tumori solidi, così come nel tumore ovarico rappresentano una abbondante quota dell'infiltrazione di cellule del sistema immunitario⁵⁸. I macrofagi sono comunemente classificati in due sottotipi in base alle differenze come il profilo citochinico, preteine di superficie e le funzioni che esplicano sulla crescita tumorale. Macrofagi classici (M1-polarizzati) sono attivati dall'interferone- γ (IFN- γ) e sono caratterizzati dalla produzione di citochine proinfiammatorie e immunostimolatrici (IL-6, IL-12). Gli M1 esprimono un alto livello del complesso di maggiore istocompatibilità (MHC) I e II, che giocano un ruolo critico nella presentazione dell'antigene tumorale⁵⁹. Attraverso la stimolazione del sistema immunitario e la presentazione dell'antigene, i macrofagi M1 hanno effetto tumoricida. I macrofagi M2 sono attivati dalle citochine Th2 (IL-4 and IL-10) ed esercitano effetti anti-infiammatori. Recenti lavori riportano una correlazione tra miglioramento della sopravvivenza a 5 anni ed elevati livelli di TAM M1 e M2 nelle pazienti con tumore ovarico⁶⁰. I macrofagi M2 nel tumore ovarico contribuiscono a numerosi meccanismi di immuno-soppressione, per esempio secernono citochine CCL22 che veicolano le cellule T regolatorie (Treg) al tessuto tumorale, sopprimendo la risposta immune tumorale specifica T mediata e contribuendo alla crescita tumorale. Nei topi con tumore ovarico il trattamento con anticorpi anti-CCL22 riduce la migrazione delle Treg⁶¹.

Oltre all'espressione di CCL22, i macrofagi del tumore ovarico esprimono altri recettori dotati di proprietà immuno-soppressive come B7-H4, membro della famiglia B7 delle cellule presentanti l'antigene (APC).

Questo recettore risultava essere espresso su campione a fresco nel 470% dei macrofagi tumorali i quali in vivo riducono significativamente la proliferazione e l'attivazione delle cellule T⁶⁰.

Il trattamento con anticorpi (scFvs) diretti contro B7-H4 può revertare l'immuno-soppressione e indurre l'attivazione T⁶². Gli anticorpi anti-CCL22 e

anti-B7-H4 esercitano effetti antitumorali modulando le interazioni tra i macrofagi e le cellule T legandosi al recettore CSF-1R (macrophage colony stimulating factor-1). Il CSF-1 o M-CSF (colony stimulating factor o macrophage colony stimulating factor) regola la migrazione, la proliferazione e la funzione dei macrofagi⁵⁹. In particolare rappresenta un segnale di sopravvivenza per i macrofagi per cui bloccandone il recettore si riducono i TAM M2. Nei modelli animali con elevata infiltrazione TAM, la somministrazione di anticorpi anti-CSF-1R, riduce significativamente i TAM e simultaneamente aumenta il rapporto di CD8+ e CD4+ mentre riduce i Treg FoxP3+⁶³. Nel 2011 l'anticorpo umano anti-CSF-1R, RG7155 (Roche), è entrato nella sperimentazione clinica. I risultati sullo studio in corso Ia/Ib (NCT01494688) indicato come trattamento RG7155b è stato ben tollerato ed effettivamente riduce i TAM. Il legame ai macrofagi rappresenta un promettente approccio terapeutico nel carcinoma ovarico e recenti lavori incoraggianti indicano che il blocco di CSF-1R e l'utilizzo di anticorpi anti-B7-H4 e anti-CCL22 potrebbero generare una potente risposta antitumorale.

GLI INIBITORI DEGLI IMMUNO-CHECKPOINT

Tutte le cellule tumorali sviluppano meccanismi di difesa in grado di eludere il sistema immunitario ed evitare la morte cellulare. In particolare, inibiscono diverse tappe fondamentali per la risposta immune, ovvero l'esposizione dell'antigene, il riconoscimento e la presentazione alle cellule T e B linfocitarie. Le cellule T e B si attivano quando l'antigene è presentato dal MHC; l'interazione tra antigeni tumorali e recettori linfocitari è mediata da altri recettori che stimolano o inibiscono la reazione: questi sono i "checkpoint" (figura 2)⁶⁴.

Un esempio di stimolazione recettoriale è dato dal legame tra CD-28 presente sulla superficie dei linfociti e il recettore B-7 presente sulla cellula APC; di contro, recettori che inibiscono la risposta immunitaria sono rappresentati da PD-1 e CTLA-4 che sono quelli alla quale la cellula si lega inibendo il sistema immunitario. Gli anticorpi monoclonali hanno come bersaglio, appunto, questi recettori inibitori.

L'ipilimumab, anti-CTLA-4, è in osservazione in numerosi studi per diverse patologie tumorali; i dati più importanti che abbiamo provengono da studi condotti su pazienti affetti da melanoma. Uno studio di fase II con ipilimumab in monoterapia su pazienti con tumore ovarico platino-sensibile è tuttora in corso (NCT01611558).

Nel tumore ovarico è stata riscontrata l'espressione di PD-L1 nei monociti del liquido ascitico e nel torrente ematico, ma ancora con pochi risultati clinici⁶⁵. Recentemente sono stati presentati i risultati relativi a uno studio di fase I con nivolumab, anti-PD-1, in pazienti con tumore ovarico platino-resistenti⁶⁶. Di 15 pazienti trattate con nivolumab il 20% ha dimostrato una risposta parziale (PR) e il 26% stabilità di malattia (SD).

Il pembrolizumab è anch'esso anti-PD-1 ed è oggetto di studio, infatti sono più di 100 i trial in corso con anti-PD-1 e anti-PD-L1.

Un nuovo recettore di membrana definito con l'acronimo IDO è in fase di studio con funzione immunomodulante a livello del microambiente tumorale. Indolamina 2,3-diossigenasi (IDO) ha la funzione di catalizzare le fasi iniziali del catabolismo ossidativo dell'aminoacido triptofano⁶⁷ che gioca un ruolo cruciale nell'apoptosi cellulare e nella risposta immunitaria in genere^{68,69} (figura 2)⁶⁴. Nel tumore ovarico l'espressione di IDO inibisce le cellule NK e promuove l'angiogenesi⁷⁰. Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso l'aumento della sintesi di IDO è associato a riduzione della sopravvivenza⁷¹. Livelli elevati di IDO sono stati riscontrati in tessuto di pazienti con tumore ovarico resistente al paclitaxel⁷². La prima terapia target che è stata testata a livello preclinico è l'1-metil-triptofano (1-MT), una piccola molecola che inibisce IDO. Negli studi iniziali su modelli animali con tumore ovarico il trattamento con la combinazione di paclitaxel e 1-MT correla con un aumento della sopravvivenza rispetto al paclitaxel in monoterapia⁷³. Ciò porterebbe a credere che l'inibizione di IDO possa aumentare l'effetto citotossico degli agenti chemioterapici e che una combinazione con un IDO inibitore possa ovviare alla resistenza che si avrebbe con il solo chemioterapico⁷⁴.

INCB024360, un altro IDO, ha mostrato una significativa riduzione della crescita tumorale e una proliferazione delle cellule T e NK con produzione di IFN- γ ⁷⁵. Uno studio di fase II sul INCB024360 in monoterapia contro il tamoxifene nelle pazienti con tumore ovarico epiteliale è in corso (NCT01685255). Gli effetti collaterali, come consueto in questa classe terapeutica, sono dovuti ad alterazione di tipo autoimmune⁷⁶.

VACCINI

Un ambizioso sogno terapeutico da riuscire ad applicare alla lotta ai tumori è la possibilità di somministrare sostanze capaci di indurre una risposta immunitaria antineoplastica che sia in grado di riconoscere e distruggere il tumore azionando tutti quei meccanismi propri del sistema immunitario. Questo è l'obiettivo dei vaccini. L'identificazione di nuovi antigeni permette la creazione di nuovi vaccini che provano a indurre la risposta cellulo-T-mediata in pazienti con tumore ovarico.

Vaccini con cellule non vive

Il MUC-1 è una proteina di membrana che è iperespressa in molti tumori solidi, soprattutto in quello ovarico⁷⁷. Sono in sviluppo diversi vaccini contro il MUC-1 come il CVac. Nello studio CAN-003 di fase II, 63 pazienti con tumore ovarico epiteliale in remissione completa hanno ricevuto CVac; in queste pazienti, chi aveva avuto una remissione dopo la II linea la PFS e l'OS è risultata aumentata⁷⁸.

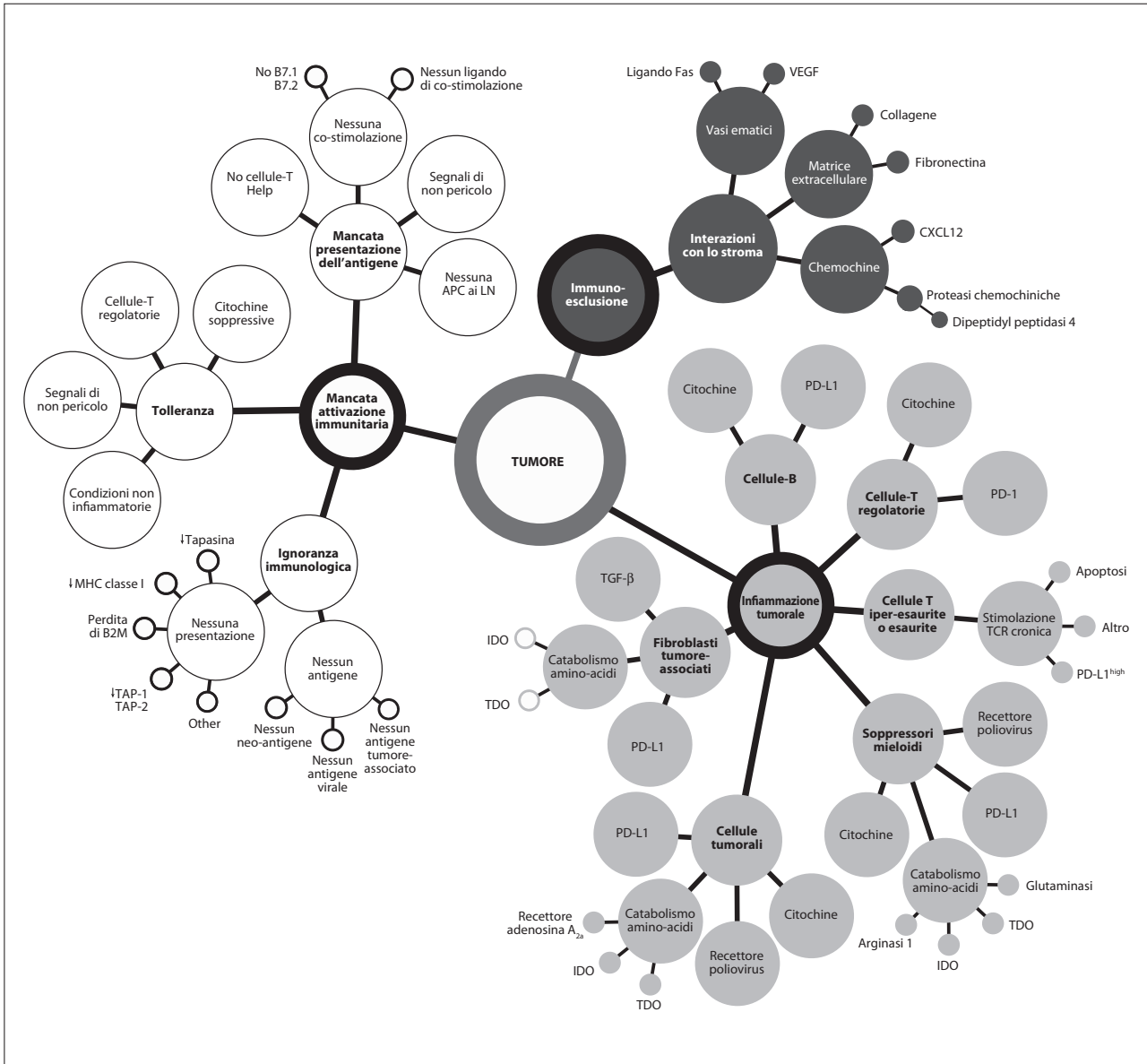


Figura 1. Tumore e sistema immunitario. La risposta immunitaria anti-cancro può essere suddivisa in tre "rami" fenotipici, come vediamo nella figura divisi in tre colori: bianco, grigio scuro e grigio chiaro. Ognuno è associato a specifici meccanismi biologici che possono impedire la risposta immunitaria dell'organismo e quindi l'eradicazione delle cellule tumorali.

Legenda: APC, cellule presentanti l'antigene; B2M, β-2 microglobulina; IDO, indolamina 2,3-diossigenasi; LN, linfonodo; TAP, trasportatore associato all'elaborazione dell'antigene; TDO, fattore triptofano.

Modificata da Chen e Mellman⁶⁴.

Vaccini con cellule vive

Risultati promettenti sono arrivati da studi preclinici dal vaccino MSLN-Hsp70; questo fonde la mesotelina (MSLN), un antigene iperespresso sia nel tumore ovarico sia in quello pancreatico, con la proteina Hsp70 dal *Mycobacterium tuberculosis*. Nel modello animale questa fusione crea una risposta CD8-mediata tumore-specifica con riduzione della crescita tumorale e aumento della sopravvivenza dei topi⁷⁹.

Vaccini basati su cellule dendriche dell'intero tumore

Quando si somministra un farmaco immunoterapico questo limita la risposta immunitaria a un solo antigene tumorale, cosicché si ha la possibilità di una "fuga" delle cellule tumorali affinché possano continuare a proliferare. Dalla preparazione di questo tipo di vaccini il sistema immunitario può essere allenato a riconoscere diversi antigeni tumorali, eliminando la

necessità di ricercare un antigene tumorale ottimale. Recenti studi basati su cellule tumorali lisate dimostrano come vaccini da cellule dendritiche dell'intero tumore diano risultati incoraggianti, in fase preclinica e clinica⁸⁰. Nella parte clinica in 5 pazienti che hanno ricevuto DC vaccino, 2 hanno registrato una PFS di più di 24 mesi (NCT01132014).

Vaccini peptidici

I vaccini peptidici sfruttano frammenti proteici per stimolare la risposta immunitaria, nel caso tumorale i peptidi costituiti da TAA. Recentemente l'OLP (overlapping long peptides) dal NY-ESO-1 è stato usato come vaccino peptidico in combinazione con 2 differenti preparazioni adiuvanti: Montanide e Poly-ICLC⁸¹.

Dopo la sola vaccinazione con OLP, le cellule CD8 NY-ESO-1-specifiche e ogni altro tipo di anticorpo specifico non erano rintracciabili, ma dopo la somministrazione di Montanide e Poly-ICLC il 91% dei pazienti mostrava risposta anticorpale specifica⁸². Altri target peptidici per la creazione di vaccini nel tumore ovarico includono p53, Her2-neu e il Ca125^{83,84}.

Vaccini virali ricombinanti

Vaccini virali ricombinanti usano dei virus geneticamente modificati come vettori per introdurre e incorporare DNA. A livello del sito di iniezione del vaccino le cellule APC incontrano le cellule dendritiche (DC); al ritorno nei linfonodi le cellule APC elaborano ed esprimono gli antigeni e inducono una risposta umorale o cellulo-mediata contro il tumore. PANVAC è un vaccino basato sul virus poxviral ed è stato testato in pazienti con tumore ovarico (NCT00088413). PANVAC contiene antigeni MUC-1 e l'antigene carcinoembrionale e molecole stimolatorie da 3 cellule T umane conosciute come TRICOM (B7-1, molecola di adesione intracellulare-1 e l'antigene associato alla funzione leucocitica)⁸⁴. In uno studio pilota con PANVAC in 14 pazienti con tumore ovarico la PFS è stata di 2 mesi e l'OS di 15 mesi⁸⁵.

I numerosi vantaggi dei vaccini come la bassa tossicità, la possibilità di non avere un unico antigene target tumorale farà di questa terapia una importante possibilità nel futuro.

TERAPIA CON CELLULE ADOTTIVE (ACT)

Si tratta di una tecnica immunoterapica che usa linfociti autologhi o allogeni per indurre la regressione tumorale. Una chemioterapia linfodepletiva precede l'infusione per eliminare le cellule immunosoppressive cosicché si possa avere un'espansione dei linfociti tumore-specifici. Nel 1995 uno studio ha comparato l'effetto della terapia ACT in pazienti con tumore ovarico epiteliale in stadio avanzato con una OS a 3 anni del 100% nei pazienti che avevano ricevuto ACT e del

67,5% nel gruppo di controllo⁸⁶. La ACT è limitata dalla disponibilità di linfociti tumore-specifici, ma recenti progressi in ingegneria genetica cellulare stanno ovviando a questi limiti. Nell'uso di vettori retrovirali, specifici antigeni TCR sono trasdotti dentro normali linfociti di sangue periferico. L'antigene specifico TCR o i recettori antigene chimerico (chimeric antigen receptors - CAR) sono composti da specifici antigeni tumorali che inducono la risposta immunitaria. Nel modello animale è stato dimostrato un aumento della sopravvivenza libera da tumore⁸⁷. Iniziali incoraggianti risultati si sono avuti con la terapia basata sulle CAR nel tumore ovarico⁸⁸: si aspettano risultati più solidi.

IMMUNOTERAPIA COMBINATORIA

Anche se l'immunoterapia a singolo agente ha prodotto promettenti risultati, ci si aspetta ancora di più dalla combinazione strategica delle varie opzioni terapeutiche.

La combinazione porterebbe a ovviare i multipli meccanismi di fuga tumorale che creano un adattamento alla terapia singola. Sono proprio le combinazioni le protagoniste di numerosi studi clinici in corso. Un studio di fase I/II sta valutando la combinazione di nivolumab e l'inibitore di IDO il INCB24360, in pazienti con neoplasia ovarica (NCT02327078). In uno studio su pazienti con recidiva di tumore ovarico, queste sono trattate con vaccino con cellule lisate in combinazione con BV (NCT01312376). Di 6 pazienti che hanno partecipato, 4 hanno mostrato benefici e incremento della risposta T-mediata tumorale post-vaccinazione, misurando la reazione tumorale con misurazioni di IFN- γ ⁸⁷. Delle 4 pazienti, 3 con malattia residua misurabile hanno ricevuto una trasfusione di cellule adottive con vaccino autologo, stimolante le cellule T CD3/CD28 (NCT00603460). Alla conclusione dello studio, una paziente ha avuto una risposta completa, un'altra una risposta parziale e l'ultima una progressione di malattia⁸⁹.

Conclusioni

La ricerca, che ci permette di avere sempre più informazioni sull'assetto molecolare tumorale, crea nuovi substrati per poter sviluppare terapie sempre più personalizzate. Le caratteristiche biologiche sia su fattori predittivi sia su quelli prognostici stanno permettendo di svolgere studi con i farmaci come gli immunomodulanti, vaccini o cellule immunitarie modificate. Il futuro, almeno quello prossimo, vedrà lo studio delle sempre maggiori possibili combinazioni con farmaci con diversi meccanismi d'azione, doppiette, triplete e sequenze tra i chemioterapici oramai "datati", ma consolidati nel tumore ovarico e quelli più giovani e promettenti, PARP, MEK, anti-PD-1 e PD-L1, anti-CTLA-4.

Vedremo un incremento degli studi di combinazione dei farmaci immunoterapici che hanno dimostrato numerosi vantaggi, come si evince anche dai

risultati ottenuti dagli studi più avanzati per altre patologie neoplastiche.

Sicuramente i vari agenti immunoterapici in monoterapia, in combinazione fra loro o con altri classi farmacologiche, chemioterapia ma anche terapie a bersaglio molecolare tumorale, saranno fra i maggiori motivi di studio e siamo convinti che i risultati che otterremo presto dai numerosi trial in corso modificheranno profondamente la strategia terapeutica del tumore ovarico.

Take home messages

- *Passato*: solo chemioterapia.
- *Presente*: non solo chemioterapia, ma anche anti-VEGF, PARP.
- *Futuro immediato*: sviluppo dei farmaci immunoterapici di recente introduzione in altre neoplasie, come nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab.
- *Futuro a lungo termine*: sviluppo di nuove terapie bersaglio (immunoterapia, vaccini, anticorpi, ecc.) sempre più personalizzate con risultati solidi.
- *Obiettivo futuro*: combinazioni delle terapie bersaglio per aumento dei benefici e riduzione degli effetti avversi con l'abbandono della chemioterapia.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176-82.
2. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al.; International Collaborative Ovarian Neoplasm 1; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant ChemoTherapy un Ovarian Neoplasm. International collaborative ovarian neoplasm trial 1 and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. Two parallel randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105-12.
3. Bell J, Brady MF, Young RC, et al.; Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma; a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 432-9.
4. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 699-708.
5. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1-6.
6. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: Final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC2004). *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 8: viii7-viii12.
7. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the gynecologic cancer intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419-25.
8. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer. A gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1036-45.
9. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first line treatment for patient with ovarian cancer: the mito-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3628-35.
10. Pignata S, Scambia G, Katsaros D et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomized, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 396-405.
11. Chan JK, Brady MF, Monk BJ. Weekly vs every-three-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 374: 738-48.
12. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1460-6.
13. Tomao F, Papa A, Rossi L, et al. Current status of bevacizumab in advanced ovarian cancer. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 889-99.
14. Ferrara N, Gerber H P, Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-76.
15. Gonzalez-Martin A, Gladieff L, Tholander B, et al. Safety of frontline bevacizumab (BEV) combined with weekly paclitaxel (wPAC) and q3w carboplatin (C) for ovarian cancer (OC): results from OCTAVIA. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl). Abstract 5017.
16. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1302-8.
17. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. ICON7 Investigators a phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-96.
18. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039-45.
19. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al.; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-83.
20. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5165-71.
21. Tillmanns TD, Lowe MP, Schwartzberg LS, et al. A phase II study of bevacizumab with nab-paclitaxel in patients with recurrent, platinum resistant primary epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl). Abstract 5009.
22. Bellati F, Napolitano C, Gasparri ML, et al. Current knowledge and open issues regarding bevacizumab in gynaecological neoplasms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83: 35-46.

23. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; S1470-2045: 30279-6.
24. Tomao F, Papa A, Strudel M, et al. Investigating molecular profiles of ovarian cancer: an update on cancer stem cells. *J Cancer* 2014; 5: 301-10.
25. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 771-5.
26. Monk B J, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2361-8.
27. Parmar M K, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-106.
28. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3323-9.
29. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, et al. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort of the randomized Phase III AURELIA Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3836-8.
30. Gabizon AA, Patil Y, La-Beck NM. New insights and evolving role of pegylated liposomal doxorubicin in cancer therapy. *Drug Resist Updat* 2016; 29: 90-106.
31. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312-22.
32. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature* 2012; 481: 287-94.
33. Papa A, Caruso D, Strudel M, Tomao S, Tomao F. Update on Poly-ADP-ribose polymerase inhibition for ovarian cancer treatment. *J Transl Med* 2016; 14: 267.
34. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 852-61.
35. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 87-97.
36. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33: 244-50.
37. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-64.
38. Coleman RL, Sill MW, Bell-McGuinn K, et al. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 386-91.
39. Kummar S, Oza AM, Fleming GF, et al. Randomized trial of oral cyclophosphamide and veliparib in high-grade serous ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers, or BRCA-mutant ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1574-82.
40. Landrum LM, Brady WE, Armstrong DK, et al. A phase I trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD), carboplatin, bevacizumab and veliparib in recurrent, platinum-sensitive ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 204-9.
41. Thomas HD, Calabrese CR, Batey MA, et al. Preclinical selection of a novel poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor for clinical trial. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 945-56.
42. Wahlberg E, Karlberg T, Kouznetsova E, et al. Family-wide chemical profiling and structural analysis of PARP and tankyrase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2012; 30: 283-8.
43. Drew Y, Ledermann J, Hall G, et al. Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Br J Cancer* 2016; 114: 723-30.
44. Shapira-Frommer R, Oza AM, Domchek SM. A phase II open-label, multicenter study of single-agent rucaparib in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl; abstr 5513).
45. Venkatesh K, Jonathan SB, Oliver D. Immunotherapy in ovarian cancer. *Curr Probl Cancer* 2017; 41: 48-63.
46. Bellone S, Siegel ER, Cocco E, et al. Over expression of epithelial cell adhesion molecule in primary, metastatic, and recurrent/chemotherapy-resistant epithelial ovarian cancer: implications for epithelial cell adhesion molecule-specific immunotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 860-6.
47. Linke R, Klein A, Seimetz D. Catumaxomab: clinical development and future directions. *MAbs* 2010; 2: 129-36.
48. Kohrt HE, Houot R, Marabelle A, et al. Combination strategies to enhance anti tumor ADCC. *Immunotherapy* 2012; 4: 511-27.
49. Weidle UH, Kontermann R E, Brinkmann U. Tumor-antigen-binding bispecific antibodies for cancer treatment. *Semin Oncol* 2014; 41: 653-60.
50. Patel D, Lahiji A, Patel S, et al. Monoclonal antibody cetuximab binds to and down-regulates constitutively activated epidermal growth factor receptor III on the cell surface. *Anticancer Res* 2007; 27: 3355-66.
51. Lin CK, Chao TK, Yu CP, et al. The expression of six biomarkers in the four most common ovarian cancers: correlation with clinicopathological parameters. *APMIS* 2009; 117: 162-75.
52. Schilder RJ, Pathak HB, Lokshin AE, et al. Phase II trial of single agent cetuximab inpatients with persistent or recurrent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma with the potential for dose escalation to rash. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 21-7.
53. Secord AA, Blessing JA, Armstrong DK, et al. Phase II trial of cetuximab and carboplatin in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer and evaluation of epidermal growth factor receptor expression: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 493-9.
54. Steffensen KD, Waldstrom M, Pallisgard N, et al. Panitumumab and pegylated liposomal doxorubicin in platinum-resistant epithelial ovarian cancer with KRAS wild type: the PaLiDo study, a phase II non randomized multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 73-80.
55. Hato SV, de Vries IJ, LesterhuisWJ. Stating the importance of immune modulation by platinum chemo-therapeutics. *Oncoimmunology* 2012; 1: 234-6.
56. Ciardiello F, Bianco R, DamianoV, et al. Anti-tumor activity of sequential treatment with topotecan and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 909-16.

57. Fan Z, Baselga J, Masui H, et al. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloro platinum on well established A 431 cell xenografts. *Cancer Res* 1993; 53: 4637-42.
58. Wang X, Deavers M, Patenia R, et al. Monocyte/macrophage and T-cell infiltrates in peritoneum of patients with ovarian cancer or benign pelvic disease. *J Transl Med* 2006; 4: 30.
59. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol* 2002; 23: 549-55.
60. Zhang S, Yu M, Deng H, et al. Polyclonal rabbit anti-human ovarian cancer globulins inhibit tumor growth through apoptosis in involving the caspase signaling. *Sci Rep* 2014; 4: 4984.
61. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004; 10: 942-9.
62. Dangaj D, Lanitis E, Zhao A, et al. Novel recombinant human b7-h4 antibodies overcome tumoral immune escape to potentiate T-cell antitumor responses. *Cancer Res* 2013; 73: 4820-9.
63. Ries CH, Cannarile MA, Hoves S, et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell* 2014; 25: 846-59.
64. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 54: 321-30.
65. Maine CJ, Aziz NH, Chatterjee J, et al. Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 215-224.
66. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4015-22.
67. Takikawa O. Biochemical and medical aspects of the indoleamine 2,3-dioxygenase-initiated L-tryptophan metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 12-9.
68. Frumento G, Rotondo R, Tonetti M, et al. Tryptophan-derived catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Exp Med* 2002; 196: 459-68.
69. Munn DH, Shafizadeh E, Attwood JT, et al. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. *J Exp Med* 1999; 189: 1363-72.
70. Nonaka H, Saga Y, Fujiwara H, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through inhibition of natural killer cell function and angiogenesis promotion. *Int J Oncol* 2011; 38: 113-20.
71. Takao M, Okamoto A, Nikaido T, et al. Increased synthesis of indoleamine-2,3-dioxygenase protein is positively associated with impaired survival in patients with serous-type, but not with other types of ovarian cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 1333-9.
72. Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6030-9.
73. Inaba T, Ino K, Kajiyama H, et al. Role of the immunosuppressive enzyme in indoleamine 2,3-dioxygenase in the progression of ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 185-92.
74. Muller AJ, Du Hadaway JB, Donover PS, et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nat Med* 2005; 11: 312-9.
75. Soliman HH, Jackson E, Neuger T, et al. A first in man phase I trial of the oral immunomodulator, indoximod, combined with docetaxel in patients with metastatic solid tumors. *Oncotarget* 2014; 5: 8136-46.
76. Ravishankar B, Liu H, Shinde R, et al. Tolerance to apoptotic cells is regulated by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 3909-14.
77. Lakshminarayanan V, Thompson P, Wolfert MA, et al. Immune recognition of tumor-associated mucin MUC1 is achieved by a fully synthetic aberrantly glycosylated MUC1 tripartite vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 261-6.
78. Gray HJ, Benigno B, Berek J, et al. Progression-free and overall survival in ovarian cancer patients treated with CVac, a mucin 1 dendritic cell therapy in a randomized phase 2 trial. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 34.
79. Yuan J, Kashiwagi S, Reeves P, et al. A novel mycobacterial Hsp70-containing fusion protein targeting mesothelin augments anti tumor immunity and prolongs survival in murine models of ovarian cancer and mesothelioma. *J Hematol Oncol* 2014; 7: 15.
80. Chiang CL, Kandalaf LE, Tanyi J, et al. A dendritic cell vaccine pulsed with autologous hypochlorous acid-oxidized ovarian cancer lysate primes effective broad anti tumor immunity: from bench to bedside. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4801-15.
81. Sabbatini P, Tsuji T, Ferran L, et al. Phase I trial of overlapping long peptides from a tumor self-antigen and poly-ICLC shows rapid induction of integrated immune response in ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6497-508.
82. Chianese-Bullock KA, Irvin WP Jr, Petroni GR, et al. A multi peptide vaccine is safe and elicits T-cell responses in participants with advanced stage ovarian cancer. *J Immunother* 2008; 31: 420-30.
83. Reinartz S, Kohler S, Schlebusch H, et al. Vaccination of patients with advanced ovarian carcinoma with the anti-idiotypic ACA125: immunological response and survival (phase Ib/II). *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1580-87.
84. Madan RA, Arlen PM, Gulley JL. PANVAC-VF: poxviral-based vaccine therapy targeting CEA and MUC1 in carcinoma. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 543-54.
85. Mohebtash M, Tsang KY, Madan RA, et al. A pilot study of MUC-1/CEA/TRICOM poxviral-based vaccine in patients with metastatic breast and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 7164-73.
86. Fujita K, Ikarashi H, Takakuwa K, et al. Prolonged disease-free period in patients with advanced epithelial ovarian cancer after adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 501-7.
87. Barber A, Zhang T, Sentman CL. Immunotherapy with chimeric NKG2D receptors leads to long-term tumor-free survival and development of host anti tumor immunity in murine ovarian cancer. *J Immunol* 2008; 180: 72-8.
88. Kandalaf LE, Powell DJ Jr, Coukos G. A phase I clinical trial of adoptive transfer of folate receptor-alpha directed autologous T cells for recurrent ovarian cancer. *J Transl Med* 2012; 10: 157.
89. Drake CG. Combination immunotherapy approaches. *Ann Oncol* 2012; 23: 2141-6.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Gesuino Angius
Via Asinari di San Marzano 46
00159 Roma
E-mail: angius88@tiscali.it