

Titolo: La prolattina come potenziale fattore predittivo precoce nei pazienti con carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule trattati con Nivolumab - Prolactin as a Potential Early Predictive Factor in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab

Codice: PRL013

Autore: Caponnetto et al.

Data: 2017

Rivista: Oncology 93(1):62-66

Argomento: prolattina

Accesso libero: no

DOI: <https://doi.org/10.1159/000464328>

URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28407622/>

Parole chiave: bio marcatore, biologia tumorale, immunoterapia, cancro al polmone, prolattina

Tumore: carcinoma polmonare

Traduzione: Sono state tradotte le sezioni Riassunto, Introduzione, Discussione in modo fedele. Sono state tradotte parzialmente la sezione Metodi e la sezione Risultati.

Punti di interesse: In questo studio sono andati a verificare se il trattamento con NIVO (anticorpo monoclonare contro la proteina PD-1) aumentasse la prolattina sierica e se quest'ultima poteva quindi essere usata come un fattore predittivo precoce per individuare pazienti adatti o non adatti a questa terapia. La proteina PD-1 è una proteina sulla superficie delle cellule T e B che ha un ruolo nella regolazione della risposta del sistema immunitario alle cellule del corpo umano down-regolando il sistema immunitario e promuovendo l'autotolleranza. Ciò previene le malattie autoimmuni, ma può anche impedire al sistema immunitario di uccidere le cellule tumorali. PD-1 è definito "checkpoint immunitario". I checkpoint immunitari sono regolatori del sistema immunitario. Questi percorsi sono cruciali per l'autotolleranza, che impedisce al sistema immunitario di attaccare le cellule indiscriminatamente. Tuttavia, alcuni tumori possono proteggersi dagli attacchi stimolando i bersagli del checkpoint immunitario. Le molecole del checkpoint inibitorio sono bersagli per l'immunoterapia del cancro a causa del loro potenziale utilizzo in più tipi di cancro.

Lo scopo del nivolumab (NIVO) sarebbe quello di bloccare il PD-1, con lo scopo di attivare il sistema immunitario per attaccare i tumori ed è usato per trattare alcuni tipi di cancro.

In questo lavoro è stato evidenziato che il trattamento con questo anticorpo monoclonale aumenta la prolattina sierica. E' stato osservato inoltre che in pazienti trattati con NIVO che sviluppano iperprolattinemia, si ha progressione della malattia. E' andata un po' meglio per i pazienti che non hanno sviluppato iperprolattinemia.

Nivo → iperprolattinemia → progressione della malattia

Gli autori non prendono minimamente in considerazione il risultato dal punto di vista clinico: quale è il legame tra aumento di prolattina e progressione? Quale è il legame tra NIVO e iperprolattinemia? Gli autori nell'introduzione, a giustificazione del loro studio, considerano solo il

ruolo della prolattina come citochina nell'influenzare l'immunità. Non prendono in considerazione minimamente il ruolo o i ruoli della prolattina nella patologia tumorale, come potente stimolatore della crescita cellulare, benigna e maligna. Agli autori è interessato solo trovare un marker tumorale, ovvero un fattore predittivo che possa dire quando e se il trattamento può dare un beneficio terapeutico e quando no. Questi fattori predittivi infatti, per gli autori, hanno un'importanza fondamentale nel trovare pazienti che potrebbero trarre maggiori benefici da un trattamento, evitando terapie costose e inefficaci.

Vi traduco la frase: il trattamento con questo anticorpo monoclonale si fa solo a quei pazienti che non sviluppano iperprolattinemia. A quelli che la sviluppano si smette, tanto è solo uno spreco di soldi.

E pensare di associare un antiprolattinico e vedere che succede? Quale è l'obiettivo? Curare? La prolattina sierica come marker tumorale va di moda, e tanto. Sono diversi gli studi in cui si valuta se la prolattina sierica possa essere un buon marcatore tumorale, in diversi tumori. Se la prolattina sierica è alta, è peggio, si ha più rischio di progressione e malignità. Ma nei trattamenti tumorali non si pensa a ridurla. E perché no? Troppa efficacia?

Interessante anche leggere che è difficile identificare un marker per identificare il paziente adatto, a causa della **comprensione incompleta del meccanismo d'azione** di immunoterapie specifiche. I dati disponibili sui potenziali biomarcatori predittivi per l'immunoterapia **sono retrospettivi**. Infine, i bersagli molecolari per l'immunoterapia sono **dinamici nel tempo**. Quindi: 1) non ne sanno niente di quel che fanno (comprensione incompleta) 2) vi iniettano l'anticorpo, poi si vedrà, i pazienti fanno da cavia (studi retrospettivi), 3) qualora ci siano, i risultati sono limitati nel tempo (bersagli molecolari per l'immunoterapia sono dinamici nel tempo).

La frase finale delle conclusioni:

“Inoltre, sarebbe anche interessante indagare i meccanismi molecolari di interazione tra sistema endocrino, sistema immunitario e microambiente tumorale alla base di questi risultati clinici.”

Quantomeno ritengono interessante capire il legame tra Nivo e iperprolattinemia, e l'iperprolattinemia con la progressione di malattia. Ma sicuramente sarà per individuare un altro bersaglio terapeutico su cui lucrare con qualche altro farmaco “intelligente”.

Sembra quasi che parlare di bromocriptina e cabergolina per bloccare la prolattina ipofisaria sia un tabù in certe conclave medico-scientifiche.

Riassunto:

Contesto/scopo: La prolattina (PRL) è un ormone peptidico e diversi studi hanno dimostrato il suo ruolo come citochina nell'immunità mediata dalle cellule T umane. Non sappiamo se la PRL sia un immunomodulatore positivo o negativo, ma i suoi effetti sulla regolazione delle cellule T potrebbero inibire l'attività antitumorale indotta da nivolumab (NIVO). Abbiamo mirato a valutare se l'insorgenza di iperprolattinemia in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico (mNSCLC) trattati con NIVO è associata a esiti clinici scarsi.

Metodi: Abbiamo valutato 26 pazienti con mNSCLC trattati con NIVO. Campioni di sangue sono stati raccolti in ogni paziente per valutare i livelli basali di PRL prima di iniziare la terapia con NIVO e prima di ogni successiva somministrazione di NIVO. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una TC convenzionale per studiare l'effetto della terapia secondo i criteri di valutazione della risposta immunitaria nei tumori solidi (IrRECIST).

Risultati: Venti pazienti (77%) hanno sviluppato iperprolattinemia durante il trattamento, mentre 6 pazienti (23%) avevano livelli stabili di PRL durante la terapia ($p = 0,001$). Un totale del 95% dei 20 pazienti con iperprolattinemia aveva una progressione di malattia (PD),

secondo i risultati della TC, mentre solo 2 pazienti (33%) su 6 con livelli di PRL stabili avevano PD (p = 0,004).

Conclusioni: l'iperprolattinemia nei pazienti con mNSCLC trattati con NIVO potrebbe potenzialmente rappresentare un fattore predittivo precoce negativo per scarsi esiti clinici, anticipando così la progressione di malattia mostrata dalla TC.

Introduzione

Scoperta per la prima volta circa 90 anni fa, la prolattina (PRL) è un ormone peptidico secreto dalle cellule lattotrope dell'ipofisi anteriore ed è coinvolto in molti processi biologici tra cui la crescita e la differenziazione mammaria, l'allattamento e la riproduzione [1].

Diversi studi hanno dimostrato l'esistenza di sintesi e secrezione di PRL (ePRL) extra-trapituitaria in diversi tessuti e organi periferici come la decidua, la ghiandola mammaria, l'ovaio, la prostata, i testicoli, i linfociti, le cellule endoteliali e il cervello [2]. La struttura proteica dell'ipofisi PRL (pPRL) ed ePRL sono identiche ed entrambe le forme si legano al recettore PRL (PRL-R) [3], un recettore transmembrana la cui attivazione innesca diverse cascate di segnalazione tra cui la via JAK2/STAT5 [4]. La PRL svolge un ruolo importante nel sistema immunitario umano come citochina.

Infatti, per quanto riguarda l'immunità dei linfociti T, la PRL è in grado di regolare la risposta linfocitaria mediante meccanismi paracrini e autocrini attraverso l'espressione di PRL-R sulla membrana dei linfociti T. Sebbene sia pPRL che ePRL linfocitaria possono influenzare le funzioni delle cellule immunitarie, la maggior parte delle informazioni disponibili riguarda gli effetti di pPRL [5]. Sfortunatamente, secondo la letteratura scientifica, è ancora controverso se la PRL rappresenti un modulatore positivo o negativo della risposta immunitaria delle cellule T. L'avvento dell'immunoterapia nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ha iniziato a cambiare il panorama degli approcci terapeutici a questa malattia. Nuove conoscenze sull'interazione tra il sistema immunitario e il tumore hanno identificato un nuovo percorso molecolare che coinvolge la proteina 1 della morte cellulare programmata (PD-1) e il suo ligando (PD-L1). Infatti, il segnale del checkpoint immunitario PD-1/PD-L1 è un attore chiave nell'eludere la risposta immunitaria dell'ospite ed è coinvolto nella fase effettrice periferica dell'attivazione delle cellule T, con conseguente tolleranza immunologica periferica. Uno studio randomizzato di fase 3 5ha recentemente dimostrato che la somministrazione di nivolumab (NIVO), un anticorpo monoclonale completamente umano specifico per il PD-1 umano [6], ha migliorato significativamente la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta e la progressione -sopravvivenza libera (PFS) tra i pazienti con NSCLC a cellule squamose metastatico precedentemente trattato rispetto a docetaxel [7].

Lo scopo del nostro studio è determinare se l'insorgenza di iperprolattinemia in pazienti con NSCLC metastatico (mNSCLC) trattati con NIVO è associata a esiti clinici scarsi. Pertanto, abbiamo studiato se la PRL potesse rappresentare un potenziale fattore predittivo precoce nei pazienti con mNSCLC trattati con NIVO.

Metodi&Risultati

Abbiamo condotto uno studio prospettico osservazionale su 26 Pazienti con NSCLC metastatico (mNSCLC) trattati con NIVO che sono progrediti dopo precedente trattamento sistemico a base di chemioterapia con platino. All'inizio dello studio, il 77% dei pazienti era di sesso maschile, mentre il 23% era di sesso femminile e l'età media dei pazienti era di 65 anni (intervallo 55-79). Abbiamo anche studiato lo stato di fumatore e solo il 12% dei pazienti non aveva mai fumato, mentre l'88% erano fumatori o ex fumatori. Per quanto riguarda i sottotipi istologici dei tumori, l'88% dei pazienti è stato diagnosticato con adenocarcinoma e il 12% con carcinoma a cellule squamose. Ogni 8 settimane dopo l'inizio della terapia NIVO, i pazienti sono stati sottoposti a una stadiazione radiologica attraverso una TC convenzionale per studiare l'effetto della terapia fino alla progressione della malattia (PD). A tutti i 26 pazienti con mNSCLC è stata somministrata una media

di 14 dosi di NIVO (intervallo, 8-18). Al momento dell'analisi, il follow-up mediano era di circa 8 mesi. Venti pazienti (77%) hanno sviluppato iperprolattinemia durante la somministrazione di NIVO, mentre 6 pazienti (23%) hanno avuto un livello di PRL stabile durante l'intero trattamento. Nel gruppo di pazienti con iperprolattinemia, abbiamo registrato 6 pazienti (30%) con aumento precoce della PRL e 14 pazienti (70%) con aumento ritardato della PRL. Secondo i risultati della TC convenzionale, il 95% dei 20 pazienti con iperprolattinemia aveva progressione di malattia dopo il trattamento con NIVO, mentre solo 2 pazienti (33%) su 6 con livelli di PRL stabili hanno avuto progressione di malattia.

Discussione

Il cancro del polmone è la principale causa di mortalità correlata al cancro negli Stati Uniti e nel mondo. Sebbene ci siano state scoperte significative nell'uso di terapie mirate genomicamente nel NSCLC a definizione molecolare, il ruolo delle terapie del checkpoint immunitario sta attualmente guadagnando attenzione come potenziale approccio terapeutico per i pazienti con NSCLC [7]. Infatti, i farmaci mirati al PD-1, come NIVO e pembrolizumab, hanno dimostrato di migliorare i valori di PFS (sopravvivenza senza progressione) e OS (sopravvivenza totale) rispetto alla chemioterapia standard di prima e seconda linea nei pazienti con NSCLC metastatico (mNSCLC) [8, 9]. Tuttavia, rimangono irrisolti diversi problemi relativi all'uso degli inibitori del checkpoint nel NSCLC, come i potenziali fattori prognostici e predittivi affidabili. I fattori predittivi sono caratteristiche cliniche o biologiche del tumore che forniscono informazioni sul probabile beneficio del trattamento. Hanno un'importanza fondamentale nel trovare pazienti che potrebbero trarre maggiori benefici da un trattamento, evitando terapie costose e inefficaci. Sfortunatamente, ci sono molte ragioni che possono spiegare la mancanza di marcatori prognostici e predittivi per l'immunoterapia. Innanzitutto, è difficile identificare un marker surrogato che catturi adeguatamente il processo tra diverse classi di farmaci a causa della nostra comprensione incompleta del meccanismo d'azione di immunoterapie specifiche [10]. In secondo luogo, i dati disponibili sui potenziali biomarcatori predittivi per l'immunoterapia sono retrospettivi, con estensione limitata in ampi studi prospettici. Infine, i bersagli molecolari per l'immunoterapia sono dinamici nel tempo. Il biomarcatore più esaminato è PD-L1, ed è stato proposto come fattore predittivo di risposta nei pazienti con NSCLC avanzato. In realtà, i dati degli studi mostrano la potenzialità di NIVO in combinazione con ipilimumab come trattamento di prima linea nei pazienti con NSCLC e dimostrano la possibilità di utilizzare NIVO in monoterapia anche nei pazienti con NSCLC. Come risultato di tutti questi studi, è chiaro il ruolo emergente di NIVO nel trattamento dei pazienti con NSCLC, così come la necessità di trovare fattori predittivi per avere un quadro migliore di quali pazienti potrebbero trarre completamente vantaggio da questa terapia. Il nostro studio osservazionale ha studiato il ruolo della PRL come fattore predittivo precoce nei pazienti con NSCLC metastatico (mNSCLC). Per quanto ne sappiamo, questo è il primo studio che valuta la PRL come un fattore predittivo precoce di risposta al trattamento NIVO, anche se altri biomarcatori sierici sono stati studiati in diversi tipi di tumori, come il melanoma e il cancro renale [13, 14].

La PRL ha un duplice effetto sul sistema immunitario: svolge un ruolo importante nella maturazione e differenziazione delle cellule T [15]. Inoltre, sembra avere un meccanismo d'azione dose-dipendente, poiché alte concentrazioni di PRL possono attivare un sistema di feedback negativo attraverso IL-10, limitando così la reattività proinfiammatoria [16]. Venti dei 26 pazienti arruolati nello studio hanno sviluppato iperprolattinemia durante il trattamento con NIVO, mentre 6 pazienti avevano livelli di PRL stabili durante il trattamento. Un totale del 95% dei pazienti con iperprolattinemia ha manifestato progressione della malattia dopo l'aumento della concentrazione di PRL. Inoltre, solo 2 pazienti su 6 con livelli stabili di PRL hanno avuto progressione della malattia durante la somministrazione di NIVO. Entrambi i risultati hanno raggiunto la significatività statistica ($p = 0.004$, test di Fisher).

Questi dati supportano il ruolo della PRL come potenziale fattore predittivo di risposta al NIVO nei pazienti con mNSCLC. Suggestiscono inoltre la necessità di pianificare ulteriori studi prospettici con

un numero maggiore di pazienti arruolati per convalidare l'insorgenza di iperprolattinemia come fattore predittivo negativo per esiti clinici scarsi.

Conclusione

La PRL ha il potenziale per essere utilizzata come fattore predittivo precoce di risposta alla NIVO in pazienti con mNSCLC. Sarebbe importante confermare questi dati in uno studio prospettico con un campione più ampio di pazienti non solo per identificare quei pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente del trattamento, ma anche per evitare terapie inefficaci e costose. Inoltre, sarebbe anche interessante indagare i meccanismi molecolari di interazione tra sistema endocrino, sistema immunitario e microambiente tumorale alla base di questi risultati clinici.