

## **Titolo del progetto:**

“Attività di data management nell’ambito dello studio per la valutazione retrospettiva e prospettica di PD-L1 su campioni cito-istologici e di altri marcatori predittivi di efficacia per l’immunoterapia e di cellule tumorali circolanti in pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule”

**Tutor:** Prof. Andrea Ardizzoni

## **Background:**

Le nuove molecole che hanno come bersaglio i checkpoints immunitari, come gli anticorpi monoclonali diretti contro PD-1 e PD-L1, rappresentano una terapia emergente nel trattamento di diversi tipi di tumori solidi, incluso il carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC). Tuttavia, l’efficacia di queste terapie sembra essere limitata ad un sottogruppo di pazienti e, in particolar modo, a quelli che mostrano una significativa espressione tissutale di PD-L1, la cui interazione con PD-1 rappresenta il bersaglio preferenziale per l’attività del farmaco. In uno studio di fase II-III pubblicato recentemente che confronta il Pembrolizumab e il Docetaxel in pazienti con NSCLC con un’espressione tumorale di PD-L1  $\geq 50\%$  [1], il rischio relativo di overall survival (OR) era 0.54 ( $p=0.0002$ ) a favore del Pembrolizumab 2mg/Kg rispetto al Docetaxel, mentre nella popolazione totale (PD-L1  $\geq 1\%$ ) il rischio relativo era 0.71 ( $p=0.0008$ ). Questi risultati sostengono l’ipotesi che l’efficacia del Pembrolizumab nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato sia fortemente guidata dai livelli di espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali e, proprio in base a questi risultati, il farmaco ha recentemente ottenuto l’approvazione dell’FDA in associazione al test diagnostico immunoistochimico PD-L1 IHC 22C3 PharmDx. In modo analogo, lo studio CheckMate 057 ha mostrato che la superiorità dell’anticorpo monoclonale umanizzato Nivolumab rispetto al Docetaxel, nel trattamento di seconda linea dei pazienti con NSCLC non squamoso in stadio avanzato, è anch’essa influenzata dai livelli di espressione di PD-L1 sebbene con un diverso cut-off di espressione immunoistochimica ( $\geq 10\%$ ). [2]

## **Obiettivi dello studio**

- Arruolamento prospettico di 50 pazienti con carcinoma polmonare NSCLC di cui sia disponibile almeno un preparato istologico comprendente 100 cellule e un preparato citologico comprendente 100 cellule. Di ciascun paziente è stato raccolto il consenso informato e i campioni sono stati anonimizzati e inseriti nel database dedicato per la valutazione prospettica comparativa della accuratezza dell’analisi immunoistochimica di PD-L1 in preparati istologici e citologici.
- Arruolamento prospettico di 20 pazienti con carcinoma polmonare NSCLC per il prelievo di campioni di sangue al fine della valutazione di cellule tumorali circolanti e della loro espressione di PD-L1. I campioni ematici sono stati anonimizzati e spediti al laboratorio esterno che si occupa dell’analisi.
- Attività di inserimento dati dei campioni istologici e citologici raccolti nella fase retrospettiva e prospettica in base agli identificativi anonimizzati e preparazione del database per le analisi bioinformatiche di concordanza tra anticorpi e tra campioni citologici e istologici.
- Attività di coordinamento degli ordinativi relativi al progetto e monitoraggio degli stessi.
- Acquisizione di strumentazione dedicata al progetto e regolamentazione di quest’ultima ai criteri di good laboratory practice

Il ruolo del borsista è essenziale per il coordinamento del personale medico patologo e oncologo e laboratorista nel progetto.

Lo studio è parte del progetto intitolato **Study of PD-L1 and other immunotherapy efficacy predictors on cytology and circulating tumor cells in advanced NSCLC**. Finanziato dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro con grant N. IG19026.

Gli obiettivi primari dello studio sono:

- 1) Determinare prospetticamente l'espressione di PD-L1 su materiale citologico e valutarne la corrispondenza rispetto al dato istologico ottenuto negli stessi casi
- 2) Confrontare l'espressione immunoistochimica di PD-L1, valutata con l'anticorpo SP263, su materiale istologico e valutare l'efficacia diagnostica della determinazione su campioni citologici.
- 3) Correlare espressione PDL1 su CTC vs citoistologico
- 4) Valutare ruolo predittivo CTC

### **Piano dell'attività**

Il titolare dell'assegno di ricerca si configura nel profilo di un Laureato con esperienza di data management in ambito clinico che si occuperà per la durata di un anno delle seguenti attività:

- Creazione data-base
- Raccolta materiale biologico
- Compilazione CRF
- Analisi dei dati sperimentali, sintesi e pubblicazione.

## **Bibliografia**

1. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY et al. Pembrolizumab vs Docetaxel for previously treated, PD-L1 positive, advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE 010): a randomized controlled trial; NEJM 2015
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2015; 373: 1627-39
3. Rizvi N, Hellmann M, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havellet JJ et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science 2015; 348: 124-128
4. Righi L, Graziano P, Fornari A, Rossi G, Barbareschi M, Cavazza A et al. Immunohistochemical subtyping of NSCLC not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 103 cases with surgical correlation. Cancer 2011;117: 3416-23
5. Bozzetti C, Tiseo M, Lagrasta C, Nizzoli R, Guazzi A, Graiani G et al. Is cytology reliable for epidermal growth factor receptor gene evaluation in non-small cell lung cancer? J Thorac Oncol. 2010; 5: 551-3
6. Bozzetti C, Naldi N, Nizzoli R, Azzoni C, Bortesi B, Zobbi V et al. Reliability of EGFR and KRAS mutation analysis on fine-needle aspiration washing in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2013; 80: 35-8
7. Ilie M, Long E, Butori C, Hofman V, Coelle C, Mauro V et al. ALK gene rearrangement: a comparative analysis on circulating tumour cells and tumour tissue from patients with adenocarcinoma. Ann Oncol 2012; 23:2907-13.
8. Bozzetti C, Quaini F, Squadrilli A, Tiseo M, Frati C, Lagrasta C et al. Isolation and characterization of circulating tumor cells in squamous cell carcinoma of the lung using a non-EpCAM capture method. PLoS One. 2015; 10:e0142891