



Localizzazioni cerebrali e intestinali da melanoma BRAF *wild-type*: un caso di *long-responder* e *long-survivor*

Francesca Morgese

Clinica Oncologica AOU Ospedali Riuniti Ancona

Introduzione

Nel melanoma metastatico BRAF *wild-type* (wt), il trattamento di prima linea è l'immunoterapia con pembrolizumab⁽¹⁾ o nivolumab⁽²⁾: si tratta di farmaci inibitori dei *check-points* immunologici e, nello specifico, inattivatori della molecola PD-1 espressa sulla superficie di numerose cellule del sistema immunitario.

Circa il 35% dei pazienti con melanoma metastatico sviluppa metastasi cerebrali. I trattamenti sistemici oggi a disposizione, anche congiuntamente a quelli loco-regionali, hanno permesso di estendere la sopravvivenza globale ad 1 anno dal 20-25% all'80% circa, specialmente nei pazienti asintomatici⁽³⁾.

I pazienti con metastasi cerebrali pretrattate con terapie loco-regionali, con malattia stabile e asintomatici, sono stati inclusi negli studi clinici registrativi, ma hanno sempre rappresentato, un'entità esigua della popolazione arruolata (dal 3-5% nello studio Check-Mate-067, al 10% nel KEYNOTE-006)^(1,2).

Benché ci siano dei dati provenienti da una *pooled analysis* di efficacia globale e sicurezza del pembrolizumab, indipendentemente dalla presenza di metastasi cerebrali, se queste sono stabili dopo terapia locale, risulta difficile trarre delle informazioni esaustive da traslare nella pratica clinica, per questa peculiare sottopopolazione di pazienti⁽⁴⁾.

Gli studi clinici con anti-PD1 sono pochi, peraltro per lo più di fase precoce, dedicati a pazienti con metastasi cerebrali in genere^(5,6).

Da questi studi, ad ogni modo, emerge chiaramente l'efficacia degli anti-PD1 nel trattamento di pazienti con metastasi cerebrali, con un tasso di risposte in media del 20-30%, sempre concorde alla risposta della malattia extracranica. Rimane, tuttavia, meno standar-





dizzata la collocazione dei trattamenti loco-regionali^(7,8).

A differenza delle metastasi cerebrali, le metastasi intestinali da melanoma sono piuttosto rare (< 20% dei pazienti) e si manifestano solitamente con un quadro di intussuscezione. Il trattamento ritenuto standard per tale localizzazione è rappresentato, invece, dalla chirurgia⁽⁹⁾. L'immunoterapia può rappresentare un trattamento integrativo per limitare la progressione della malattia in questa sede peculiare.

Caso clinico

Il paziente in questione è un uomo che in anamnesi patologica remota annoverava un adenocarcinoma prostatico Gleason 3+3, operato nel 2005, una successiva meniscectomia bilaterale, l'asportazione di multipli carcinomi basocellulari e squamocellulari del cuoio capelluto, del dorso e degli arti superiori dal 2010 al 2012 e la diagnosi di fibrillazione atriale permanente.

Il paziente, nel maggio 2016, all'età di 77 anni, veniva sottoposto ad escissione semplice di lesione cutanea in sede clavicolare sinistra. L'esame istologico deponeva per melanoma maligno nodulare di spessore pari a 4,5 mm, ulcerato ed infiltrante il derma reticolare con 13 mitosi/mm² (pT4b). Il paziente, pertanto, a luglio 2016, eseguiva biopsia del linfonodo sentinella e allargamento della pregressa exeresi con risultato negativo per cellule neoplastiche residue e per coinvolgimento linfonodale. Si segnalava cheratosi attinica e lentigo solare. Seguiva *follow-up* clinico-strumentale.

Per un episodio di disequilibrio, nell'ottobre 2017, il paziente eseguiva TC *total body* di controllo che evidenziava la comparsa di metastasi cerebrale frontale destra. Tale lesione veniva confermata ad una RMN encefalo di approfondimento che, peraltro, individuava un'ulteriore minuta analoga lesione in sede parietale profonda destra.

A novembre 2017, pertanto, il paziente veniva sottoposto a trattamento di radiocirurgia mediante Gamma Knife sulle due note lesioni cerebrali con buona tolleranza (Fig.1). Si acquisiva, dunque, esito dello stato mutazionale di BRAF risultato omologabile al *wild-type*. La mutazione V601 a carico dell'esone 15, identificata, infatti, non è suscettibile di terapia a bersaglio molecolare.

Sequivano controlli clinico-strumentali negativi fino a riscontro TC torace/addome, eseguita in urgenza per anemia severa, di invaginazione dell'ileo distale (sostenuta da lesione ulcerata di 3 cm evidenziata all'enteroscopia retrograda con doppio pallone), sot-

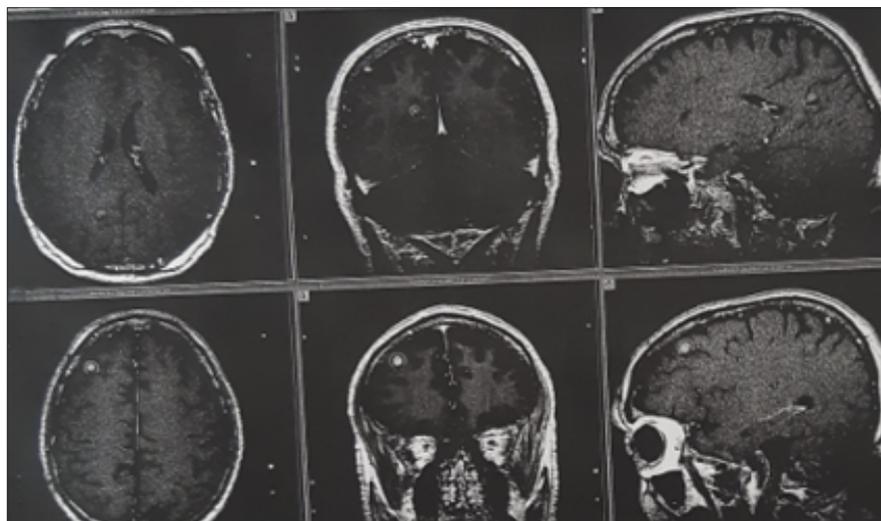


Fig. 1 – RMN ad alta risoluzione di novembre 2017 per definire il volume delle lesioni da trattare mediante radiochirurgia con Gamma Knife.

toposta a chirurgia ad aprile 2018. Durante l'intervento, si repertavano, nel lume dell'ileo distale, multipli noduli di verosimile significato secondario su cui venivano effettuate biopsie. L'esame istologico deponeva per localizzazioni di melanoma maligno.

Collateralmente, alla TC del torace si documentava la presenza di due lesioni potenzialmente secondarie, rispettivamente, alla lingula e al lobo medio. La RMN encefalo, eseguita in seguito a completamento di ri-stadiazione, mostrava un quadro di stabilità delle note sedi di malattia.

Data la progressione intestinale e polmonare di malattia, e considerate le caratteristiche biomolecolari, il paziente appariva candidabile ad immunoterapia di prima linea con pembrolizumab 2 mg/kg a cadenza trisettimanale.

Da aprile 2018 a maggio 2019 il paziente eseguiva terapia con pembrolizumab (con passaggio a *flat dose* ad aprile 2019), con una sostanziale stabilità della nota malattia polmonare ed intestinale e una risposta parziale a livello encefalico.

Il trattamento con pembrolizumab era però gravato da una tossicità polmonare a cui si era sovrapposta un'infezione virale. In particolare, alla TC torace/addome di maggio 2019 si documentava discreto incremento dei fenomeni di consolidazione parenchimale in se-



de polmonare bilaterale con aspetti pseudonodulari, alcuni dei quali con segni di broncogramma aereo contestuali (Fig. 2).

Il paziente, asintomatico, veniva pertanto sottoposto a broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare (BAL, *broncho-alveolar lavage*) per esame citologico e microbiologico, che evidenziava CMV DNA 284 copie, poi trattato con terapia antivirale specifica; assenza di cellule neoplastiche in un quadro di polmonite organizzata.

Si sospendeva temporaneamente la terapia con pembrolizumab in atto e si instaurava terapia steroidea, senza beneficio sul quadro strumentale, fino a gennaio 2020 (Fig. 3).

La malattia polmonare risultava invece stabile e quella cerebrale, alla RMN, in ulteriore progressiva risposta (Fig. 4).

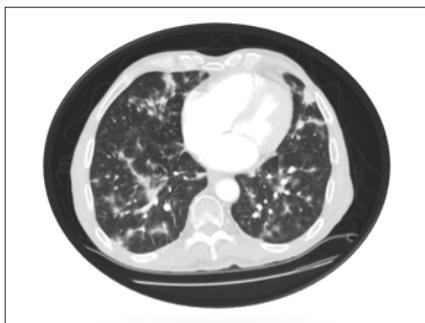


Fig. 2 – TC torace di maggio 2019 in cui si documenta l'immunosoppressione polmonare.

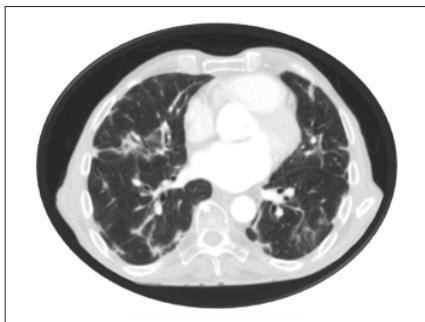


Fig. 3 – TC torace di gennaio 2020 che documenta un miglioramento del quadro polmonare dopo sospensione di pembrolizumab ed assunzione di terapia steroidea.

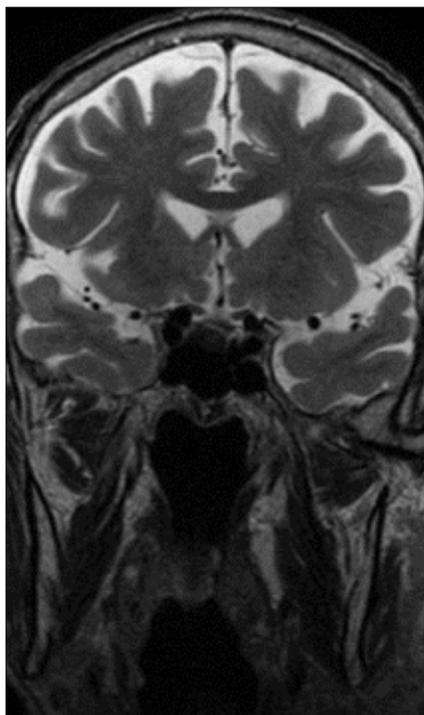


Fig. 4 – RMN encefalo di gennaio 2020 dove si apprezza riduzione volumetrica della lesione frontale destra.





Si decideva, pertanto, di sospendere definitivamente il trattamento con pembrolizumab, mantenendo la terapia steroidea a basso dosaggio.

Da gennaio 2020 ad oggi, la malattia è nel complesso stabile e il quadro polmonare è nettamente migliorato. Il paziente ad oggi non riferisce disturbi respiratori.

Infine, nel corso della storia clinica, il paziente è stato sottoposto a viscerolisi, per occlusioni intestinali recidivanti, ad alcolizzazione di una cisti renale a sinistra di circa 10 cm, che determinava dolori lombari ingravescenti, e a microdiscectomia sinistra L2-L3 per sintomatologia del tipo lombosciatalgia invalidante.

Discussione

Il caso clinico presentato è un esempio dell'efficacia dell'immunoterapia in un paziente con metastasi cerebrali radio-trattate e intestinali operate.

L'immunoterapia, iniziata a progressione extra-cerebrale di malattia (pochi i dati in questo *setting*)⁽⁴⁾, ha mantenuto:

- la risposta cerebrale già ottenuta con la radioterapia stereotassica;
- la malattia polmonare stabile;
- l'assenza di recidiva della "pericolosa" malattia a livello intestinale.

La sospensione del trattamento per tossicità polmonare, che peraltro inizialmente poteva essere confusa con progressione di malattia - e dopo un solo anno - non ha inficiato sull'efficacia dello stesso.

Ad oggi sono trascorsi 4 anni dalla diagnosi di ripresa cerebrale di malattia. Resta oggetto di studio dove collocare il trattamento loco-regionale: se prima o durante l'immunoterapia e a quante settimane dall'inizio della stessa. Dai dati a nostra disposizione, sembrerebbe che un approccio integrato, quanto più precoce, possa garantire un maggior effetto sinergico^(7,8).

Conclusioni

L'immunoterapia come prima linea nel trattamento del melanoma metastatico BRAF *wild-type* ha cambiato la storia naturale della malattia.

In presenza di metastasi cerebrali la prognosi dei nostri pazienti si riduce drasticamente. La possibilità di integrare trattamenti efficaci ha portato ad allungare la sopravvivenza anche in questa categoria.





Nel caso clinico presentato, inoltre, va sottolineato come sia stato possibile focalizzarsi sulle problematiche extra-oncologiche. I sintomi neurologici legati alle ernie discali, quelli gastrointestinali da sindrome aderenziale e le algie addominali da cisti renale sono stati gestiti come se avessimo avuto di fronte un paziente non oncologico, non potendo, di fatto, prevedere un'eventuale progressione di malattia e quindi definire in maniera attendibile la prognosi.

La salvaguardia della qualità di vita rappresenta un obiettivo importante che rientra nella cura della “persona” al di là della malattia. Attualmente, è sempre più possibile preservare e tutelare la qualità di vita dei pazienti, in particolare i *long responders/long survivors* all'immunoterapia, e magari anche *off-treatment*.

Bibliografia

- 1 Robert C, Schachter J, Long GV, et al; KEYNOTE-006 investigators. [Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma](#). N Engl J Med. 2015;372(26):2521-32.
- 2 Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. [Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma](#). N Engl J Med. 2017;377(14):1345-56.
- 3 Davies MA, Liu P, McIntyre S, et al. [Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases](#). Cancer. 2011;117(8):1687-96.
- 4 Hamid O, Ribas A, Daud A, et al. [Efficacy of pembrolizumab \(Pembro\) in patients \(Pts\) with advanced melanoma with stable brain metastases \(BM\) at baseline: a pooled retrospective analysis](#). Annals of Oncology. 2018;29 (Suppl_8): viii442-viii466.
- 5 Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. [Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study](#). Lancet Oncol. 2018;19(5):672-81.
- 6 Kluger HM, Goldberg SB, Sznol M, et al. [Safety and activity of pembrolizumab in melanoma patients with untreated brain metastases](#). J Clin Oncol. 2015;33(suppl 15):9009a.
- 7 Anderson ES, Postow MA, Wolchok JD, et al. [Melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and concurrent pembrolizumab display marked regression: efficacy and safety of combined treatment](#). J Immunother Cancer. 2017;5(1):76.
- 8 Galli G, Cavalieri S, Di Guardo L, et al. [Combination of immunotherapy and brain radiotherapy in metastatic melanoma: a retrospective analysis](#). Oncol Res Treat. 2019;42(4):186-94.
- 9 Yagmur Y, Açıköz MA. [Metastatic melanoma causing recurrent intussusception and perforation of small bowel: case reports and literature review](#). Melanoma Manag. 2021;8(1):MMT54.

