



Pembrolizumab nel trattamento del paziente anziano con melanoma metastatico

Rossella Sollami, Cristina Raimondi, Carla Signorelli, Valerio G. Cammarata, Gaetano Squadrito, Stefano Vitello

UO Oncologia Presidio Ospedaliero "Sant'Elia", Caltanissetta

Introduzione

Fino a un decennio fa, il melanoma metastatico presentava una prognosi infausta, con una sopravvivenza mediana di 8-10 mesi ed un tasso di sopravvivenza a 5 anni inferiore al 5% ⁽¹⁾. Il trattamento della malattia metastatica non operabile poteva considerarsi quasi esclusivamente palliativo, dal momento che i chemioterapici a disposizione avevano un effetto limitato e scarsamente curativo nella maggior parte dei casi.

I recenti progressi nell'ambito delle strategie terapeutiche del melanoma hanno permesso di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con malattia avanzata. Dal 2011, anno in cui è stato approvato il primo immunoterapico della storia (ipilimumab), lo scenario si è completamente ribaltato e il melanoma, oggi, può essere trasformato in malattia cronica con una sopravvivenza a 5 anni del 50% ⁽²⁾.

L'introduzione degli anti-PD-1 ha rappresentato una vera e propria rivoluzione nel trattamento del melanoma, e non solo, per i significativi vantaggi in termini di sopravvivenza ottenuti negli ultimi anni rispetto alla chemioterapia, ma anche per la sua peculiarità sia in termini di cinetiche di risposta al trattamento, che di profilo di tossicità.

Caso clinico

Il caso clinico che presentiamo ci permette di sottolineare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con pembrolizumab in una paziente anziana con melanoma metastatico e ci consente di aprire la discussione sulla prosecuzione o meno del trattamento oltre 2 anni. Al momento della diagnosi, la nostra paziente aveva 77 anni, si presentava in buone condizioni generali, non fumatrice, in trattamento con levotiroxina per ipotiroidismo. La storia





oncologica di questa paziente iniziava ad ottobre 2014, epoca in cui veniva diagnosticato un melanoma cutaneo dello zigomo destro con linfonodo sentinella negativo in stadio IIA BRAF *wild-type*. Gli esami strumentali di stadiazione non evidenziano secondarismi. Dopo discussione con la paziente si optava per uno stretto *follow-up*. Ad agosto 2015 la paziente si sottoponeva ad asportazione di un linfonodo sottomandibolare di destra, che istologicamente risultava sede di localizzazione massiva di melanoma. In seguito, si procedeva alla dissezione radicale dei linfonodi del collo. L'esame istologico confermava la disseminazione metastatica dei linfonodi asportati.

A luglio 2016 la paziente si sottoponeva a linfadenectomia laterocervicale destra con diagnosi istologica di metastasi massiva di melanoma in 2/15 linfonodi repertati. Le inda-

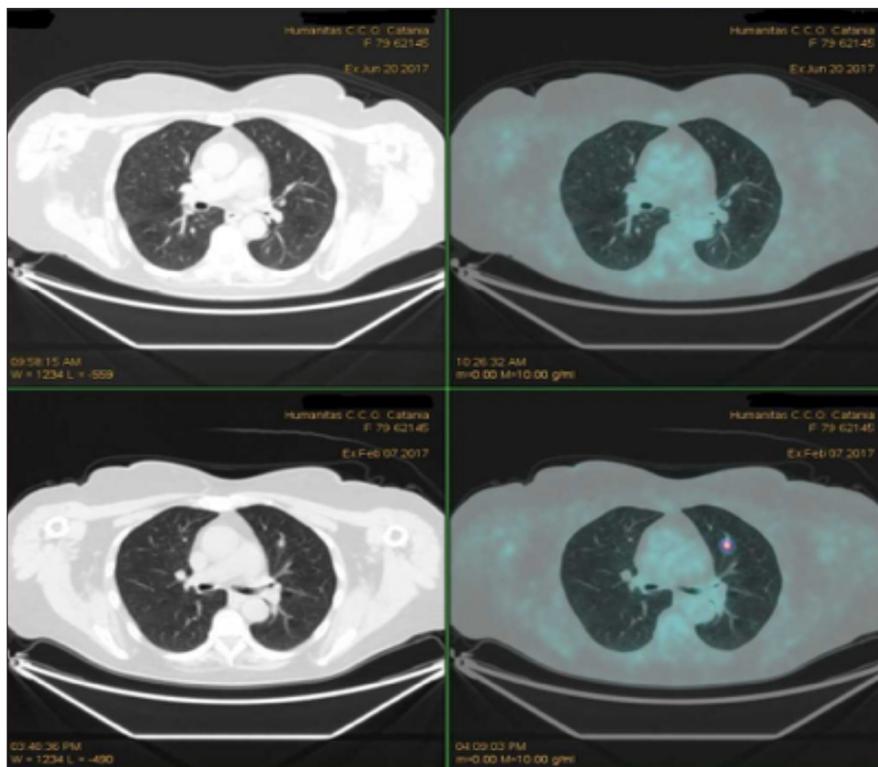


Fig. 1 – Lesione target LSS. Sotto: staging; sopra: risposta dopo 4 cicli



gini strumentali di stadiazione evidenziavano dei sospetti secondarismi polmonari, che assumevano un significato più chiaro alla rivalutazione di febbraio 2017, epoca in cui una PET mostrava la presenza di numerose lesioni nodulari sparse nel parenchima polmonare bilaterale, prevalentemente a sinistra (lesione *target* al LSS con SUV max 8,9) (Fig.1). Disomogenea distribuzione del tracciante a carico del fegato per la comparsa di minuta areola di captazione al III segmento di significato dubbio da ricontrollare. In considerazione del quadro clinico, a marzo 2017 la paziente iniziava pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane. Alla rivalutazione, dopo 4 cicli di pembrolizumab, la PET evidenziava una risposta quasi completa delle lesioni polmonari (Fig. 2).

A ottobre 2017, dopo 8 cicli di pembrolizumab, la PET confermava una risposta completa

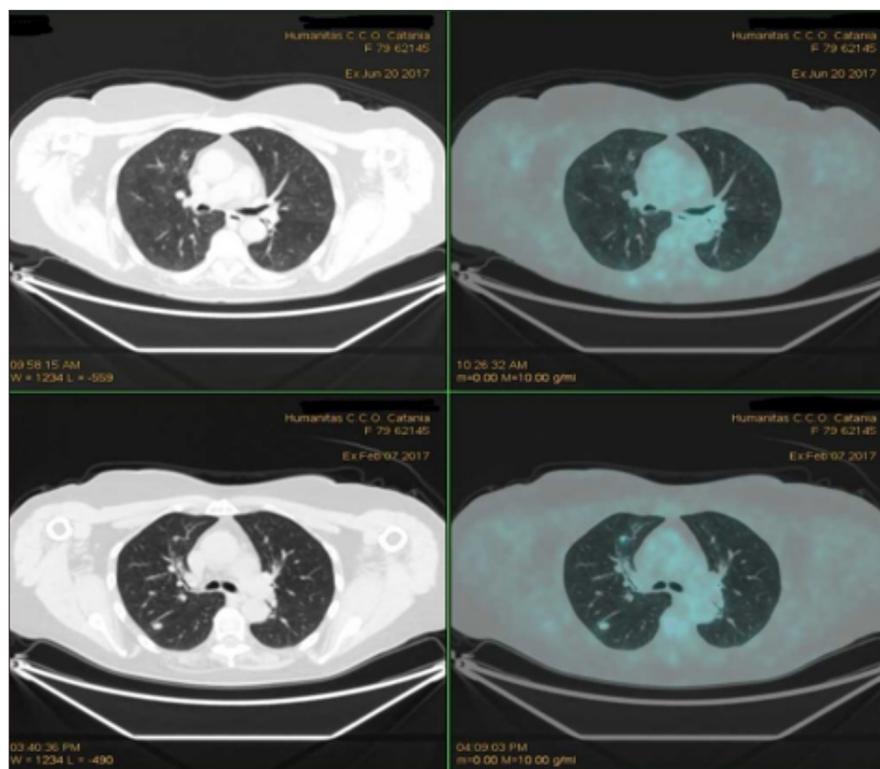


Fig. 2 – Scomparsa della micronodulia polmonare. Sotto: staging; sopra: risposta dopo 4 cicli.





al trattamento. La risposta completa si è mantenuta nel tempo.

La paziente dall'inizio del trattamento non ha riferito alcun sintomo degno di nota e non ha mai manifestato eventi avversi al farmaco. Con Determina n.328/2019 (GU Serie Generale n. 66 del 19-03-2019) si è passati dal dosaggio di 10 mg/kg alla dose fissa di 200 mg ogni 3 settimane. Attualmente, la paziente continua il trattamento, la rivalutazione strumentale periodica ha confermato la negatività di recidiva e la tollerabilità rimane buona. Per queste motivazioni, si continua a discutere con la paziente, in relazione ai dati oggi disponibili, della possibilità di interrompere il trattamento, di eseguire *follow-up* e di riprendere il trattamento ad eventuale recidiva di malattia. Fino ad oggi, in considerazione della buona tollerabilità, la paziente ha sempre espresso la volontà di proseguire la terapia.

Discussione

Il caso clinico esposto è un esempio di *real world* dell'efficacia e della tollerabilità dell'immunoterapia in una paziente anziana con melanoma metastatico in risposta completa al trattamento con pembrolizumab. La storia oncologica della nostra paziente ci consente di partecipare alla discussione ancora non del tutto conclusa sulla possibilità di interrompere il trattamento dopo 2 anni o di continuare fino a progressione e/o tossicità. Attualmente, le linee guida AIOM⁽³⁾ prendono in considerazione la possibilità di interrompere l'immunoterapia dopo 2 anni rispetto al medesimo trattamento somministrato fino a progressione di malattia in pazienti con melanoma avanzato in trattamento con anti PD-1 e con beneficio clinico dalla terapia. Le raccomandazioni AIOM⁽³⁾ prevedono che, nonostante le evidenze ad oggi siano limitate, nei pazienti con melanoma metastatico che hanno interrotto il trattamento con anti-PD-1, in assenza di progressione e non per tossicità, può essere preso in considerazione il ri-trattamento con anti-PD-1^(4,5).

Conclusioni

Questo caso clinico è una conferma di come l'immunoterapia abbia cambiato la storia naturale del melanoma metastatico, dimostrandone l'efficacia e la tollerabilità anche nel paziente anziano. L'immunoterapia ha dimostrato di mantenere il proprio beneficio nel tempo, anche dopo l'interruzione della terapia. Questi risultati ci consentono di esaminare, alla successiva rivalutazione radiologica, di sospendere il trattamento, se verrà confermata l'assenza di progressione e di tossicità, in accordo con la volontà della paziente.





Bibliografia

- 1 Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. [Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification](#). J Clin Oncol. 2009;27(36):6199-206.
- 2 Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, et al. [Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma](#). An analysis of related prognostic factors. Cancer. 1997;79(12):2345-53.
- 3 [Linee guida AIOM 2021](#).
- 4 Bernard-Tessier A, Baldini C, Martin P, et al. [Outcomes of long-term responders to anti-programmed death 1 and anti-programmed death ligand 1 when being re-challenged with the same anti-programmed death 1 and anti-programmed death ligand 1 at progression](#). Eur J Cancer. 2018;101:160-4.
- 5 Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, et al. [Long-term outcomes and responses to retreatment in patients with melanoma treated with PD-1 blockade](#). J Clin Oncol. 2020;38(15):1655-63.

