



Alla ricerca di strategie terapeutiche nel melanoma metastatico NRAS mutato con lesioni secondarie cerebrali e LDH elevato: la soluzione vincente della combinazione pembrolizumab e radioterapia stereotassica

Sabino Strippoli

UOSD Tumori Rari e Melanoma, IRCCS Istituto dei Tumori "Giovanni Paolo II", Bari

Introduzione

La presenza di metastasi cerebrali è un evento comune nella storia clinica del melanoma in stadio IV, con percentuali che variano dal 40% nei registri epidemiologici al 75% delle casistiche autoptiche⁽¹⁾. Il coinvolgimento secondario dell'encefalo si associa a rilevante morbilità e ridotta sopravvivenza ed è stato designato come stadio M1d, quello con prognosi peggiore, nell'ottava e più recente edizione del sistema di stadiazione dell'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*.

Fattori prognostici, ulteriormente caratterizzanti una prognosi severa nello stadio M1d, sono rappresentati da:

- coinvolgimento leptomeningeo;
- dimensioni e numero (superiore a 3) delle lesioni cerebrali;
- dalla loro insorgenza a progressione di una terapia sistemica per malattia extracranica;
- presenza di sintomatologia neurologica;
- ridotto *performance status* (con valori inferiori al 70% secondo Karnofsky);
- livelli elevati di LDH;
- presenza ed estensione delle metastasi extracraniche^(2,3).

Nell'ultimo decennio, tuttavia, l'avvento dei farmaci inibitori dei *checkpoints immunitari*





(anti-PD-1 e anti-CTLA-4) e con *target* molecolare (inibitori di BRAF e MEK) oltre a cambiare il paradigma terapeutico, ha sostanzialmente migliorato la sopravvivenza nei pazienti con metastasi cerebrali da melanoma che, nell'era della chemioterapia, era storicamente limitata a una mediana di 4 mesi. Sebbene le metastasi cerebrali fossero un criterio di esclusione nei *trials* clinici registrativi, i dati sugli *outcomes* terapeutici con i nuovi farmaci in questa popolazione sono stati ricavati, oltre che in casistiche retrospettive, in pochi studi di fase II che hanno arruolato un numero limitato di pazienti, prevalentemente asintomatici, non trattati con radioterapia. La combinazione BRAF/MEK inibitori, in presenza della mutazione BRAF, determina risposte obiettive (ORR) intracraniche nel 58%, ma con una mediana di intervallo libero da progressione (PFS) di soli 5 mesi⁽⁴⁾. La combinazione dei *checkpoints* immunitari ha mostrato, invece, nei pazienti asintomatici in prima linea, ORR tra 46 e 57%⁽⁵⁻⁷⁾, superiori alla monoterapia con anti-PD-1, con PFS e sopravvivenza (OS) a 3 anni, rispettivamente, del 54% e 72%⁽⁵⁾, sebbene le tossicità di grado ≥ 3 siano state del 56% con un 27% di conseguente interruzione del trattamento.

Parallelamente ai cambiamenti della terapia sistemica, negli ultimi anni si è modificato anche il ruolo delle terapie loco-regionali ed in particolare della radioterapia che, con l'affinamento delle metodiche stereotassiche, ha sovvertito la consuetudine della radioresistenza delle metastasi da melanoma e ha mostrato un potenziale sinergismo, in particolare con l'immunoterapia, tale da prospettare strategie terapeutiche ancora poco esplorate, sia nei *trials* sperimentali sia nella pratica clinica.

In tale scenario si colloca il presente caso clinico, che ha lo scopo di esemplificare le potenzialità della combinazione pembrolizumab con la radioterapia stereotassica Cyberknife in un paziente con melanoma in stadio M1d e caratteristiche prognostiche iniziali negative quali esteso carico di malattia extracerebrale, LDH molto elevato e iniziale sintomatologia neurologica.

Caso clinico

Il caso in esame è quello di un uomo che accedeva al nostro ambulatorio a novembre 2019 all'età 52 anni. Il paziente, con fototipo II di Fitzpatrick, senza comorbidità, nell'aprile del 2014, a 47 anni, aveva asportato, a livello della cute della regione retro-auricolare sinistra, un melanoma a diffusione superficiale pT3b, ed era stato successivamente sottoposto ad ampliamento della cicatrice chirurgica e biopsia del linfonodo sentinella in sede laterocer-





vicale, risultato non coinvolto da metastasi.

Ad aprile 2016 e a giugno 2017, tuttavia, il paziente era stato sottoposto ad exeresi di minute nodulazioni cutanee peri-cicatriziali, il cui esame istologico aveva concluso per metastasi *in transit*. Ad ottobre 2017, per l'evidenza clinica e radiologica di un'adenopatia laterocervicale sinistra, era stato sottoposto a svuotamento laterocervicale sinistro con evidenza istologica di 2 linfonodi metastatici con coinvolgimento dei tessuti molli extra-linfonodali. A dicembre 2017 era stato, quindi, sottoposto a radioterapia sulla regione laterocervicale sinistra e da allora era stato avviato ad uno stretto *follow-up* clinico radiologico. Quest'ultimo non aveva mostrato segni di recidiva per 2 anni fino a che, ad ottobre 2019, il paziente veniva ricoverato d'urgenza in neurochirurgia dopo una crisi comiziale a cui era concomitata emiparesi destra e afasia. A tale quadro clinico corrispondeva il rilievo TC e RMN di una voluminosa lesione secondaria fronto-temporale sinistra con infarcimento emorragico e marcato edema. Ulteriori lesioni cerebrali circondate da edema erano presenti in sede frontale e cerebellare destra, oltre al rilievo di lesioni secondarie, sia polmonari che addominali, queste ultime a livello delle fasce peri-renali con estensione maggiore a sinistra (diametro di 43 mm) e in sede otturatoria posteriore sinistra (con diametro di 45 mm) in continuità con il muscolo otturatore dell'ano.

Il paziente veniva sottoposto ad un intervento di craniotomia e rimozione della lesione sanguinante frontale sinistra. Il trattamento chirurgico, seppur palliativo, rivestiva un carattere di necessità *quoad vitam*, oltre a consentire la caratterizzazione istologica della lesione asportata, che si confermava metastasi da melanoma e il cui esame molecolare non evidenziava mutazioni di BRAF, ma bensì la mutazione NRAS q61K.

Alla prima valutazione ambulatoriale, il paziente presentava un recupero completo dell'afasia e parziale dell'emiparesi ed era in trattamento con leviracetam e desametasone alla dose di 4 mg/die. Gli esami ematici mostravano LDH di 1.180 UI/l (con *range* di normalità tra 260 e 500) e i restanti valori nella norma. Veniva quindi avviata terapia con pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane e tra il secondo e terzo ciclo, a dicembre 2019, veniva effettuata radioterapia stereotassica CyberKnife comprensiva di 5 sedute sul letto operatorio in sede frontale sinistra e sulle lesioni frontale e cerebellare destra (Fig.1). Dal terzo ciclo il paziente mostrava agli esami ematici un rapido decremento dei valori di LDH, che rientravano nella normalità dopo il 5° ciclo.

Il paziente sospendeva, da gennaio 2020, l'assunzione di corticosteroidi e mostrava un

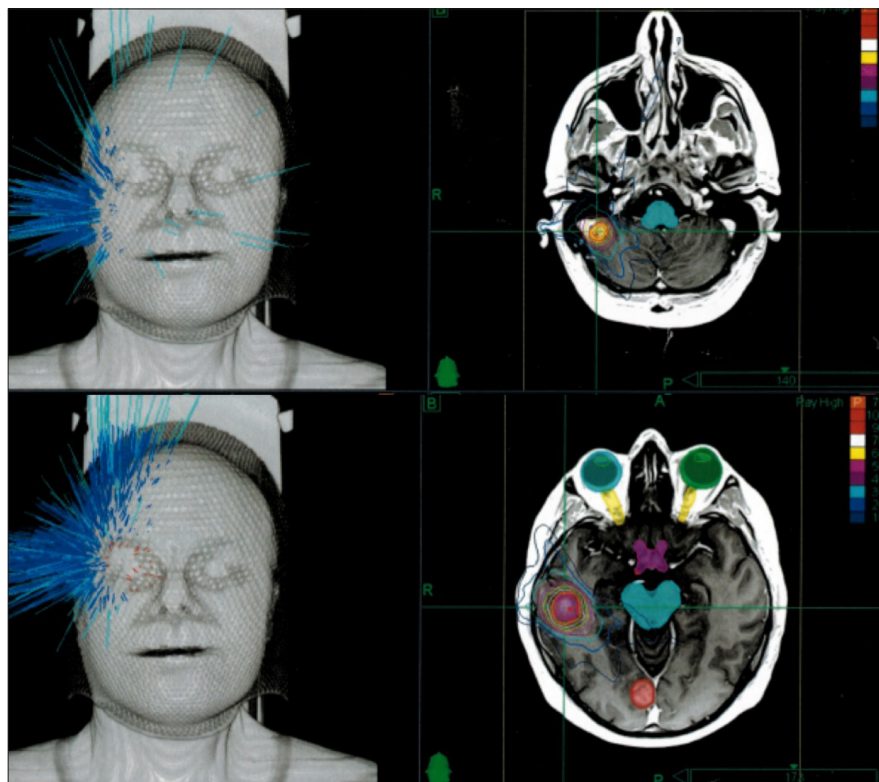


Fig. 1 – Immagini rappresentative del trattamento radioterapico secondo metodica CyberKnife effettuato su due lesioni in sede temporale e cerebellare destra a dicembre 2019.

completo recupero dell'emiparesi; a febbraio 2020, alla prima rivalutazione radiologica la TC torace, addome e pelvi e RMN encefalo, mostrava una risposta parziale delle lesioni sia cerebrali che polmonari e addominali. Allo stesso tempo, da gennaio 2020, il paziente presentava una leucotrichia, inizialmente coinvolgente le sopracciglia e quindi, in maniera segmentale, i capelli e successivamente, da marzo 2020, una depigmentazione cutanea vitiligo-simile estesa progressivamente al viso, al tronco e agli arti superiori.

Le successive TC e RMN, effettuate con cadenza trimestrale, mostravano una risposta pressoché completa tutt'ora in corso (Fig. 2).

Da ottobre 2020, infine, il paziente passava alla somministrazione di pembrolizumab alla

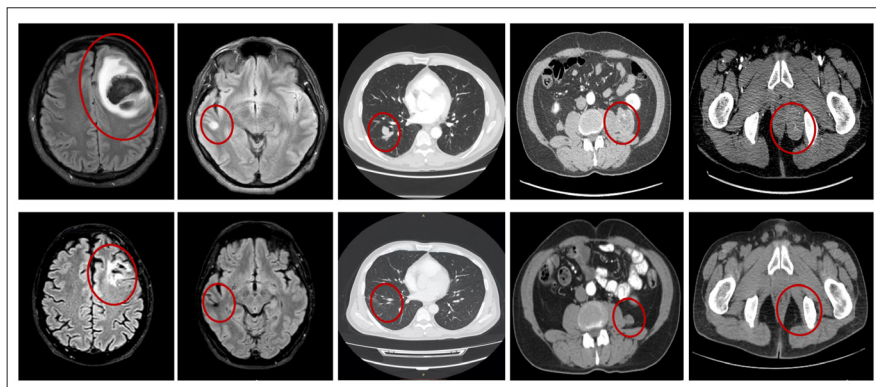


Fig. 2 – Remissione parziale delle lesioni cerebrali e completa di quelle extracraniche, come evidente dal confronto tra RMN e TAC di Ottobre 2019 (in alto) e Luglio 2021 (in basso).

dose di 400 mg ogni 6 settimane, sia in rapporto alle esigenze logistiche relative alla distanza di circa 100 km tra il domicilio e l'Ospedale, sia per limitare l'accesso ambulatoriale durante l'emergenza pandemica da COVID-19.

Tale cadenza della somministrazione di pembrolizumab è attualmente in corso ed è ben tollerata dal paziente, che ha da poco superato i 2 anni di trattamento.

Discussione

Il caso clinico presentato è un tipico esempio di melanoma con coinvolgimento cerebrale che si incontra nella pratica clinica quotidiana.

La comparsa di sintomatologia neurologica spesso si associa all'esordio dello stadio M1d e richiede l'impiego di corticosteroidi, come nel caso del nostro paziente. Nei pazienti BRAF *wild-type*, tale quadro clinico ostacola l'efficacia e l'impiego degli inibitori dei *checkpoints*, tanto che le migliori *performances* in termini di *outcomes* terapeutici sono state registrate nei pazienti asintomatici. La combinazione immunoterapica, negli studi CheckMate 204 e ABC, che valutavano l'efficacia di tale strategia terapeutica nel melanoma in stadio M1d, ad esempio, era impiegata esclusivamente in pazienti asintomatici, in prima linea, con lesioni intracraniche di diametro inferiore a 3 o 4 cm, non irradiate, escludendo pazienti sintomatici e in trattamento con corticosteroidi. In questa popolazione selezionata, tale trattamento è superiore alla monoterapia con anti-PD-1 soprattutto in termini



di ORR (con percentuali comprese tra 46 e 51% contro il 20% di nivolumab nel braccio B dello studio ABC e il 22% di pembrolizumab mostrato in uno studio di fase II)⁽⁸⁾. Al contrario, nei pazienti sintomatici o in trattamento steroideo, come nel braccio C dello studio ABC, la sola monoterapia con nivolumab determinava una ORR del 6% con mediana di OS di 6 mesi.

Al di là dei trattamenti immunosoppressivi, da un punto di vista biologico, la sede cerebrale sembra meno suscettibile a rispondere agli inibitori dei *checkpoints* ed il superamento di tale immuno-resistenza è la vera sfida nella definizione di una strategia terapeutica vincente nello stadio M1d. Nel caso clinico presentato, l'approccio multidisciplinare con la combinazione di terapie loco-regionali e pembrolizumab è emersa come la soluzione associata ad *outcomes* favorevoli a lungo termine. In particolare, la radioterapia stereotassica sembra in grado di sinergizzare con la immunoterapia, sebbene le evidenze siano prevalentemente retrospettive⁽⁸⁾. Evidenze precliniche e studi traslazionali suggeriscono i potenziali meccanismi alla base di tale sinergia quali l'aumento indotto dalla radioterapia, della permeabilità della barriera emato-encefalica (BEE), l'induzione della morte cellulare con rilascio di antigeni e di citochine in grado di modificare il microambiente tumorale, aumentando l'infiltrazione di CD8 e riducendo la popolazione di cellule mieloidi immunosoppressive⁽⁹⁾. Un elemento chiave sembra essere l'impiego della radioterapia stereotassica con la somministrazione di alte dosi in singola o limitate frazioni, come nel caso clinico in esame, con l'impiego della CyberKnife. In particolare, solo le alte dosi radianti sembrano in grado di indurre la morte delle cellule metastatiche oltre al fatto che la *up-regulation* delle molecole MHC di classe I nel microambiente tumorale appare essere dose radiante dipendente. Quest'ultimo meccanismo, inoltre, potrebbe spiegare il sinergismo della radioterapia cerebrale con l'immunoterapia in sedi extracraniche attraverso il fenomeno dell'*abscopal effect*. Potenzialmente, tale meccanismo potrebbe aver contribuito all'eclatante remissione delle lesioni polmonari e addominali osservata nel nostro caso, sebbene sia doveroso sottolineare che la combinazione di risposta intra- ed extracranica è di osservazione comune nei *trials* clinici che prevedevano l'impiego del singolo anti-PD-1 senza radioterapia. Un aspetto non chiarito, invece, resta il *timing* ideale dell'associazione tra radioterapia e anti-PD-1. Nel caso in esame, l'avvio del trattamento dopo il secondo ciclo si è associato ad una rapida riduzione del LDH, preludio del rilievo radiologico della risposta. In ogni caso, la combinazione di pembrolizumab e radioterapia non si associava ad alcu-





na tossicità, come registrato anche nelle casistiche retrospettive e che, al contrario, è il limite della combinazione ipilimumab + nivolumab. L'aspetto più rilevante del caso clinico in esame è rappresentato, tuttavia, dall'efficacia del pembrolizumab malgrado l'esistenza di caratteristiche cliniche e laboratoristiche potenzialmente predittive di *outcomes* sfavorevoli quali l'elevato LDH (> 2 volte il limite superiore della norma), il numero e il carico delle lesioni intra- ed extracraniche, la presenza di sintomatologia neurologica. Questo dimostra l'assenza di infallibili biomarcatori in grado di selezionare un trattamento immunoterapico verso il singolo inibitore di PD-1 o la combinazione. Piuttosto la comparsa, durante il trattamento, di depigmentazione cutanea vitiligo-simile potrebbe essere il surrogato dell'insorgenza di una risposta immune in grado di garantire una prolungata durata del beneficio terapeutico, così come evidenziato in casistiche retrospettive⁽¹⁰⁾. Assai discusso è, invece, il significato della mutazione NRAS, di cui è portatore il paziente in esame e di cui non vi sono chiare evidenze della sua associazione allo stadio M1d o ruolo predittivo alla risposta agli inibitori dei *checkpoints* immunitari⁽¹¹⁾.

Conclusioni

La scelta del miglior trattamento per ciascun paziente con melanoma in stadio M1d è una sfida difficile. Attualmente, mancano dati clinici derivanti da studi prospettici con casistiche ampie e con adeguati bracci comparativi che ci permettano di guidare la selezione dei pazienti da indirizzare alle diverse strategie terapeutiche oggi disponibili.

Il caso clinico presentato è la dimostrazione che una strategia multidisciplinare è in grado di ottimizzare la risposta ottenibile con il singolo impiego degli inibitori di PD-1.

Bibliografia

- 1 Zhang D, Wang Z, Shang D, et al. [Incidence and prognosis of brain metastases in cutaneous melanoma patients: a population-based study](#). *Melanoma Res.* 2019;29(1):77-84.
- 2 Eigentler TK, Figl A, Krex D, et al; Dermatologic Cooperative Oncology Group and the National Interdisciplinary Working Group on Melanoma. [Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma](#). *Cancer.* 2011;117(8):1697-703.
- 3 Vosoughi E, Lee JM, Miller JR, et al. [Survival and clinical outcomes of patients with melanoma brain metastasis in the era of checkpoint inhibitors and targeted therapies](#).





- BMC Cancer. 2018;18(1):490.
- 4 Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. [Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases \(COMBI-MB\): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial](#). Lancet Oncol. 2017;18(7):863-73.
 - 5 Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. [Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab \(CheckMate 204\): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study](#). Lancet Oncol. 2021; S1470-2045(21)00545-3.
 - 6 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.
 - 7 Di Giacomo AM, Chiarion-Sileni V, Del Vecchio M, et al. [Primary analysis and 4-year follow-up of the phase III NIBIT-M2 trial in melanoma patients with brain metastases](#). Clin Cancer Res. 2021;27(17):4737-45.
 - 8 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.
 - 9 Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu YX. [Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison?](#) Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(6):365-79.
 - 10 Guida M, Strippoli S, Maule M, et al; Italian Melanoma Intergroup. [Immune checkpoint inhibitor associated vitiligo and its impact on survival in patients with metastatic melanoma: an Italian Melanoma Intergroup study](#). ESMO Open. 2021;6(2):100064.
 - 11 Guida M, Bartolomeo N, Quaglino P, et al., on behalf of the Italian Melanoma Intergroup IMI Study. [No impact of NRAS mutation on features of primary and metastatic melanoma or on outcomes of checkpoint inhibitor immunotherapy: an Italian Melanoma Intergroup \(IMI\) Study](#). Cancers (Basel). 2021;13(3):475.

