

# Immunoterapia e lesioni cerebrali nel NSCLC

Mauro Iannopolo, Miriam Ricasoli

UO Oncologia Ospedale San Jacopo, Pistoia

## Introduzione

Fino a pochi anni fa, in oncologia vi era la dogmatica convinzione che l'immunoterapia non avesse ruolo nel controllo delle metastasi cerebrali. Nonostante la significativa efficacia degli anticorpi monoclonali contro gli *immune checkpoint inhibitors* (ICIs), i pazienti con localizzazioni cerebrali sono stati esclusi dagli studi clinici con questi agenti <sup>(1)</sup>. Solo recentemente la miglior conoscenza del microambiente tumorale a livello cerebrale sta chiarendo i meccanismi immunitari che sottendono le metastasi encefaliche. Recenti approfondimenti sul paesaggio immunitario del sistema nervoso centrale, nonché del microambiente del tumore cerebrale, stanno facendo luce sulla biologia immunitaria delle metastasi cerebrali <sup>(2)</sup>. Il 27% dei malati di tumore polmonare sperimenterà la diffusione metastatica al sistema nervoso centrale nel corso della malattia <sup>(3,4)</sup>. Le opzioni terapeutiche per i pazienti con metastasi cerebrali sono generalmente la radioterapia panencefalica (*whole brain radiosurgery*, WBRT), la radiochirurgia stereotassica (SRS) o loro combinazioni <sup>(5)</sup>. La localizzazione cerebrale costituisce un elemento di difficile gestione in quanto il paziente è spesso sintomatico, necessitando di trattamenti cortisonici che controindicano l'immunoterapia. Non vi è pertanto, in caso di malattia cerebrale, la certezza che iniziare un trattamento immunoterapico possa rappresentare un'opzione terapeutica valida, evitando il trattamento radioterapico o rinviandolo a una fase successiva della storia di malattia del paziente. In questo panorama, il caso clinico esposto ha lo scopo di condividere un'esperienza di pratica clinica in cui si è verificato un approccio

di immunoterapia in presenza di metastasi cerebrali che, per posizione, rendevano critico un trattamento di radioterapia.

### Caso clinico

Uomo di 61 anni, fumatore fino a due anni prima della diagnosi (40pack/year), che a maggio 2015, nel corso di accertamenti per tosse ed episodio febbrile, eseguiva Rx torace con evidenza di nodulo polmonare in campo inferiore sinistro. Gli ulteriori accertamenti radiologici confermavano la presenza di lesione polmonare del lobo inferiore sinistro (LIS) (Fig.1). In data 29 luglio 2015 il paziente veniva sottoposto ad intervento di resezione atipica del LIS e linfadenectomia ilo-media-stinica; l'esame istologico confermava la presenza di adenocarcinoma di origine polmonare pT2aN0 TTF1+; p40-. In considerazione dello stadio di malattia, veniva proposto esclusivo *follow-up* oncologico. Durante i controlli radiologici, a febbraio 2017, si assisteva alla comparsa di un nuovo nodulo polmonare nella sede del pregresso intervento (Figg. 2,3). Il 29 marzo 2017 il paziente veniva sottoposto a resezione chirurgica di lobectomia del LIS; l'esame istologico confermava la recidiva:



Fig. 1 – TC: diagnosi, maggio 2015.

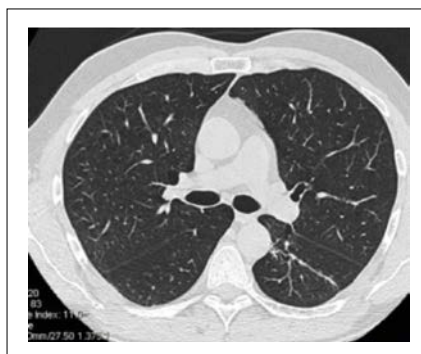


Fig. 2 – TC post-intervento, ottobre 2015.

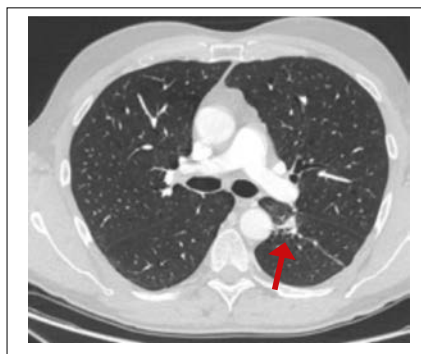


Fig. 3 – TC progressione di malattia, febbraio 2017.

adenocarcinoma polmonare pT2aN1 (1 positivo/10). Il paziente veniva indirizzato a un trattamento adiuvante con cisplatino/gemcitabina, per un totale di 4 cicli. In un successivo controllo (novembre 2017), la TC rilevava progressione di malattia a livello mediastinico (Fig.4). Veniva pertanto richiesta la determinazione di PD-L1, EGFR, ALK, ROS-1 sul pezzo operatorio per decidere sul trattamento per lo stadio IV. Il PD-L1 risultava positivo nel 70% delle cellule, mentre EGFR, ALK e ROS-1 risultavano essere *wild-type*. Si procedeva anche a completamento stadiativo con TC encefalo, anche in assenza di sintomi. Si metteva in luce la presenza di due lesioni cerebrali: in sede fronto-temporale sx e a livello del bulbo encefalico (Figg. 5,6). In considerazione delle lesioni encefaliche, si inviava il caso a valutazione radioterapica per eventuale trattamento stereotassico. In data 21 dicembre 2017, in attesa di trattamento locale cerebrale, si decideva di iniziare un trattamento di prima linea con pembrolizumab, in considerazione della percentuale di PD-L1 >50%. Il trattamento radiante veniva considerato rischioso per la sede bulbare di una delle due lesioni e i colleghi pensarono di indirizzare il pa-



Fig. 4 – TC recidiva di malattia, novembre 2017.

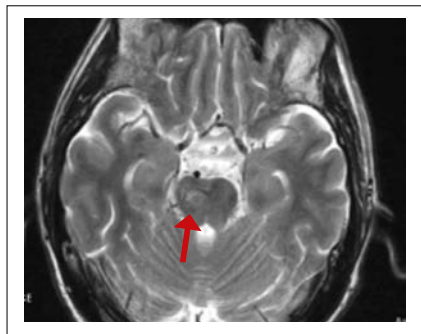


Fig. 5 – TC lesione encefalica bulbare.

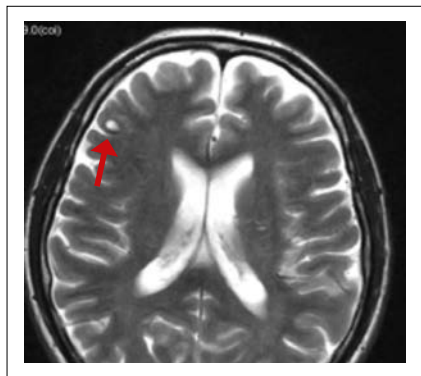


Fig. 6 – TC lesione cerebrale fronto-parietale sinistra.

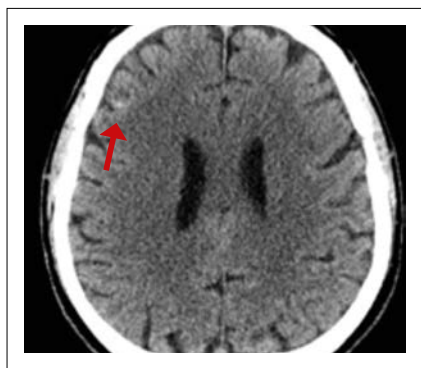
ziente in un Centro di radioterapia in possesso di un macchinario per trattamento *Cyberknife*. Si completava lo studio della lesione con RM encefalica, eseguita in data 14 gennaio 2018. La RM mostrava, inaspettatamente, una rapida riduzione dimensionale delle lesioni encefaliche in corso di immunoterapia (Figg.7,8). In considerazione di tale risultato e della sede delle lesioni, si proseguiva terapia sistemica con pembrolizumab, prevedendo uno stretto monitoraggio della malattia intracranica. La malattia, sia extracranica che intracranica, continuava a mostrare progressiva riduzione dimensionale ai successivi controlli. Si assisteva alla regressione della lesione bulbare fino a dimensioni non significative e, in particolare, non critica per assenza di effetto compressivo sulle strutture circostanti (Figg. 9,10). Il paziente proseguiva il trattamento in assenza di progressione fino a novembre 2019, quando la TC mostrò l'incremento di un piccolo nodulo polmonare che acquistava dimensioni significative in sede apicale polmonare sx (Figg. 11,12). Il caso veniva ridiscusso in ambito multidisciplinare e in considerazione del mantenimento del beneficio clinico e della complessiva stabilità del quadro



**Fig. 7** – RM encefalo: regressione della lesione encefalica bulbare.



**Fig. 8** – RM: regressione della lesione fronto-parietale.



**Fig. 9** – TC encefalo di controllo: conferma della regressione della lesione fronto-parietale.

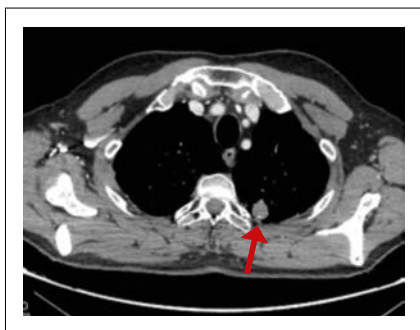
di malattia veniva proposto di mantenere la terapia in atto e di trattare l'unica sede in evoluzione con un trattamento di radioterapia stereotassica. In data 12 dicembre 2019 veniva eseguito il trattamento radioterapico con buona tolleranza e in assenza di tossicità. La rivalutazione, eseguita a 8 settimane dalla procedura, mostrava riduzione della dimensione della lesione, sebbene si assistesse all'insorgenza di lesioni cicatriziali post-attiniche nella zona irradiata. Non si sono verificati segni di progressione di malattia nei restanti distretti corporei, in particolare a livello cerebrale.

## Discussione

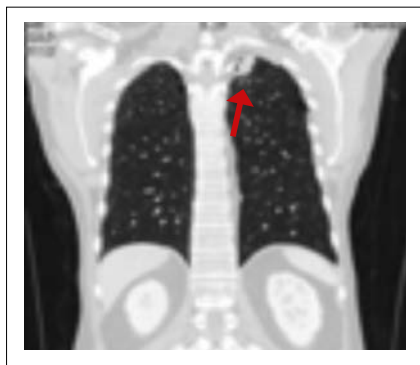
Abbiamo deciso di presentare questo caso clinico per condividere un'esperienza reale di attività dell'immunoterapia anche in sedi che tradizionalmente vengono considerate poco sensibili all'immunoterapia, in quanto "santuari" corporei che divergono per comportamento e capacità di azione del sistema immunitario. Nel caso clinico descritto, una rapida rivalutazione della malattia cerebrale ha permesso di intercettare una risposta precoce al trattamento che ha evitato di dover intraprendere trattamenti lo-



**Fig. 10** – TC encefalo di controllo: conferma della regressione della lesione bulbare.



**Fig. 11** – TC: oligoprogressione polmonare.



**Fig. 12** – TC: oligoprogressione polmonare.

cali che, nel caso specifico, non erano scevri da rischi per la sede della lesione (bulbare). In presenza di malattia cerebrale, non sempre siamo costretti a intraprendere un trattamento radioterapico. In assenza di sintomi e della necessità di iniziare una terapia cortisonica a dosi anti-edemigene, anche l'immunoterapia può essere attiva. Il caso clinico esposto conferma, inoltre, la possibilità di trattare le sedi di oligoprogressione mantenendo la terapia in atto in caso di persistenza di beneficio clinico all'immunoterapia. Si può altresì ipotizzare che trattare queste sedi con trattamenti locali (radioterapia, termoablazione, crioablazione) potrebbe avere anche un ruolo immunostimolante con ricaduta terapeutica positiva su tutta la malattia (*Abscopal effect*)<sup>(6)</sup>.

## Conclusioni

L'efficacia dell'immunoterapia sulle metastasi cerebrali dovrebbe far riflettere e portare ad una valutazione ponderata, caso per caso, dell'approccio terapeutico ottimale. In casi selezionati, la sola immunoterapia potrebbe rappresentare la scelta terapeutica ottimale. In questo scenario, una gestione multidisciplinare è obbligatoria, congiuntamente ad una stretta valutazione della risposta clinica/radiologica e dei sintomi neurologici.

## Bibliografia

- 1 Kaufman HL, Atkins MB, Subedi P, Wu J, Chambers J, Joseph Mattingly T 2nd, Campbell JD, Allen J, Ferris AE, Schilsky RL, Danielson D, Lichtenfeld JL, House L, Selig WKD. The promise of Immuno-oncology implications for defining the value of cancer treatment. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):129.
- 2 Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain tumors. *Cancer Cell*. 2017;31(3):326-41.
- 3 Arvold ND, Lee EQ, Mehta MP, Margolin K, Alexander BM, Lin NU, Anders CK, Soffietti R, Camidge DR, Vogelbaum MA, Dunn IF, Wen PY. Update in the management of brain metastases. *Neuro Oncol*. 2016;18(8):1043-65.
- 4 Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, Wen PY, Dunn IF, Bi WL, Weiss SE, Haas-Kogan DA, Alexander BM, Aizer AA. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1511-21.
- 5 Chamberlain MC, Baik CS, Gadi VK, Bhatia S, Chow LQ. Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma. *Neuro Oncol*. 2017;19(1):i1-i24.
- 6 Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2009;10(7):718-26.

# Efficacia di pembrolizumab nel trattamento delle metastasi cerebrali in paziente con mutazione di K-RAS. Caso clinico

Claudio Sini

UO Oncologia Medica e CPDO, Ospedale Giovanni Paolo II, Olbia

A giugno 2018 giunge alla nostra attenzione un uomo di 61 anni, ex-forte fumatore da 10 anni (160 *pack/years*) con diagnosi di adenocarcinoma polmonare ilare destro scarsamente differenziato con localizzazioni polmonari, linfonodali, ossee multiple e cerebrali, cT4cN3M1c, stadio IVc.

La caratterizzazione molecolare della neoplasia ha evidenziato la presenza della mutazione di K-RAS (G12C) e l'espressione immunoistochimica di PD-L1 è risultata superiore al 20%.

La sua storia clinica inizia ad aprile del 2018 quando, in seguito a coxalgia destra persistente, complicata da zoppia, ha eseguito RMN dell'articolazione coxo-femorale destra con evidenza di ampia lesione litica di natura secondaria. Ha quindi eseguito TC *total body*, che ha evidenziato un'ampia lesione polmonare ilare destra, localizzazioni linfonodali mediastiniche bilaterali e localizzazioni cerebrali multiple (Fig. 1).

La biopsia polmonare TC-guidata ha confermato l'istologia compatibile con adenocarcinoma a primitività polmonare. A giugno 2018 è stato sottoposto a trattamento radioterapico a scopo antalgico e di consolidamento sull'anca destra (20 Gy in 4 frazioni) e, vista l'assenza di sintomi neurologici da riferire alle localizzazioni cerebrali, si è deciso di procrastinare l'eventuale trattamento radioterapico encefalico dopo la prima rivalutazione.

A luglio 2018 inizia terapia di I linea con cisplatino 80 mg/mq + peme-