

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-

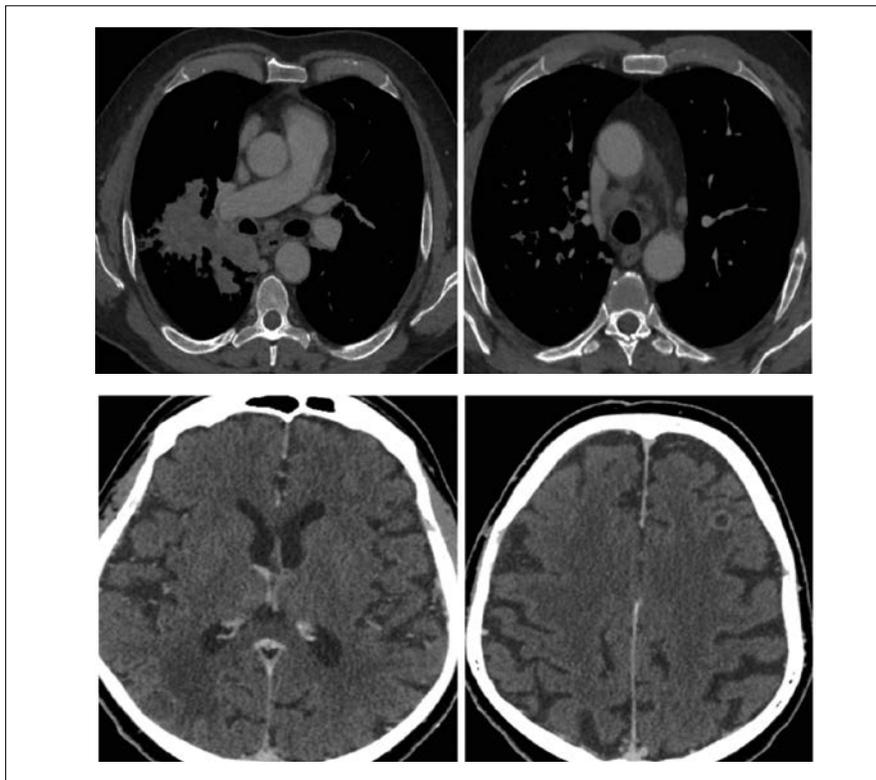


Fig. 1 – TC basale (pre-terapia).

trexed 500 mg/mq 1q21 e completa la stadiazione encefalica con risonanza magnetica nucleare dell'encefalo (RMN), che conferma la presenza di 5 lesioni encefaliche (cerebellare sinistra di 5 mm, frontale sinistra di 8 mm, frontale destra di 5 mm, occipitale destra di 3 mm e occipitale sinistra di 32 mm) prive di edema ed asintomatiche, per cui è stata richiesta consulenza radioterapica per eventuale trattamento radioterapico stereotassico⁽¹⁾. La rivalutazione TC dopo i primi due cicli ha mostrato stabilità di malattia e dal 3 al 7 settembre 2018 è stato sottoposto a trattamento stereotassico cerebrale con 24 Gy in 3 frazioni sulla lesione occipitale, frontale destra e occipitale sinistra e 18 Gy sulla lesione cerebellare sinistra e frontale sinistra.

Sempre a settembre 2018, dopo il 3° ciclo di terapia ha sviluppato tossicità gastroenterica G2, anemia G2, edemi declivi e periorbitari che hanno richiesto rinvio del 4° ciclo di 7 giorni, con riduzione di dose di entrambi i farmaci all'80%. Dopo il 4° ciclo, la TC di rivalutazione ha confermato la stabilità di malattia e dopo colloquio con il paziente si è concordato di proseguire il trattamento con pemetrexed di mantenimento ⁽²⁾. Dopo il secondo ciclo ha sviluppato tossicità cutanea G2 e tossicità epatica G3 che hanno richiesto il ricovero ospedaliero e somministrazione di dosi elevate di cortisone. Alla dimissione, concordata l'interruzione definitiva del mantenimento per le tossicità sviluppate, inizia uno stretto *follow-up* clinico-strumentale con una lenta risoluzione della tossicità epatica, che avviene completamente solo dopo due mesi.

A gennaio 2019, la TC di rivalutazione ha mostrato progressione di malattia a livello cerebrale con incremento dimensionale delle lesioni pretrattate, notevole incremento della lesione polmonare ilare destra (di oltre 10 cm), comparsa di localizzazioni pleuriche diffuse ed incremento delle localizzazioni linfonodali ed ossee. A seguito della progressione sistemica sintomatica è stato proposto un trattamento di II linea immunoterapico e vista l'assenza di sintomi neurologici e la necessità di eseguire eventualmente un trattamento radiante panencefalico, dopo discussione collegiale con i colleghi radioterapisti, si è deciso di procrastinare il trattamento radioterapico alla comparsa di sintomi neurologici per le seguenti motivazioni ⁽³⁾:

- un trattamento radioterapico panencefalico avrebbe potuto ritardare l'inizio della II linea;
- visto l'elevato *tumor-burden*, una progressione rapida durante il trattamento radiante avrebbe potuto far perdere del tutto l'opportunità della seconda linea immunoterapica;
- le alte dosi di corticosteroidi richieste per il controllo della tossicità acuta avrebbero potuto inficiare l'efficacia del trattamento stesso ⁽⁴⁾;
- i recenti *updates* della letteratura hanno confermato l'efficacia dell'immunoterapia anche nei pazienti con mutazione di K-RAS ⁽⁵⁾ e con metastasi cerebrali ^(6,7).

A febbraio 2019, quindi, il paziente inizia trattamento di II linea con pembrolizumab 2 mg/kg e dopo il primo ciclo il paziente sviluppa *rash* cutaneo G1 e prurito diffuso G2, per cui inizia terapia cortisonica con prednisone 10 mg/die uso continuo, con beneficio immediato.

Lo sviluppo della tossicità cutanea così precoce ci ha fatto ben sperare su una rapida riattivazione del sistema immunitario, confermando il fattore prognostico favorevole di questa tossicità in corso di immunoterapia ⁽⁸⁾. Alcuni giorni dopo il secondo ciclo il paziente, in seguito a dolori addominali persistenti e segni di occlusione intestinale (alvo chiuso a feci e gas e vomito alimentare), accede al nostro Pronto Soccorso con diagnosi di addome acuto. Viene quindi sottoposto ad intervento di laparotomia in urgenza, con conferma di occlusione intestinale da verosimile ileo biliare con fistola colecisto-duodenale-digiunale.

Dopo il ricovero in chirurgia, data la descritta correlazione tra perforazione intestinale ed immunoterapia, il caso viene discusso con i chirurghi e con i patologi che, dopo revisione istologica, hanno confermato l'assenza di infiltrazione linfocitaria della mucosa digiunale e duodenale asportata, escludendo la possibilità di una tossicità immuno-mediata ⁽⁹⁾.

A 4 settimane dall'intervento il paziente riprende il trattamento con pembrolizumab. A maggio 2019, dopo il 4° ciclo di terapia esegue la prima TC di rivalutazione che mostra stabilità delle lesioni cerebrali e remissione parziale della lesione polmonare, delle localizzazioni pleuriche, linfonodali ed ossee.

Ad agosto 2019, dopo l'8° ciclo, la TC di rivalutazione evidenzia la regressione quasi totale della lesione polmonare, la remissione parziale delle lesioni linfonodali e la remissione quasi completa delle plurime localizzazioni cerebrali, con uno sfumato residuo solo di quella in sede occipitale sinistra (Fig. 2). Ad oggi il paziente è in ottime condizioni generali e ha eseguito 18 somministrazioni di pembrolizumab senza tossicità di rilievo e le TC di rivalutazione eseguite hanno mostrato la persistenza della risposta ottenuta su tutte le sedi di malattia, a supporto dell'effetto sinergico tra radioterapia ed immunoterapia ⁽¹⁰⁾.

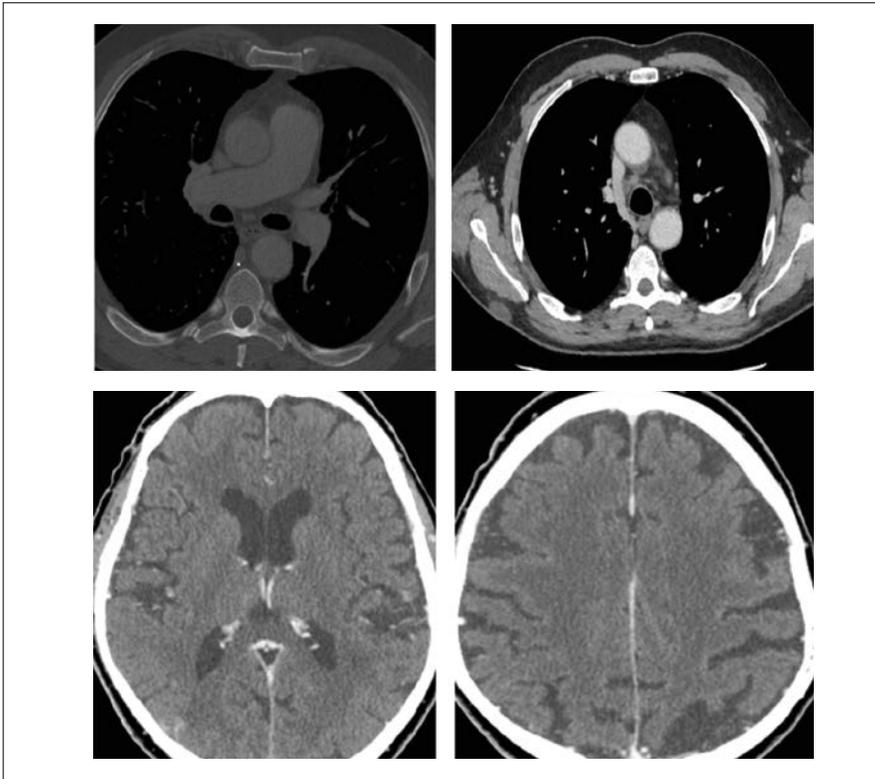


Fig. 2 – TC di rivalutazione (dopo 8 cicli).

Bibliografia

- 1 Scagliotti GV, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, Martins R, Gans SJ, Visseren-Grul C, Peterson P. Survival Without Toxicity for Cisplatin Plus Pemetrexed Versus Cisplatin Plus Gemcitabine in Chemonaïve Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Risk-Benefit Analysis of a Large Phase III Study. *Eur J Cancer*. 2009;45(13):2298-303.
- 2 Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu TE, Krzakowski M, Yang SH, Franke F, Cucevic B, Madhavan J, Santoro A, Ramlau R, Liepa AM, Visseren-Grul C, Peterson P, John WJ, Zielinski CC. Quality of Life in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Given Maintenance Treatment With Pemetrexed Versus Placebo (H3E-MC-JMEN): Results From a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):292-9.

- Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leigh NB, Ahn MJ, Eder JP, Balmanoukian AS, Aggarwal C, Horn L, Patnaik A, Gubens M, Ramalingam SS, Felip E, Goldman JW, Scalzo C, Jensen E, Kush DA, Hui R. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(28):2518-2527.
- Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, Martínez-Bernal G, Ferrara R, Lai WW, Hendriks LEL, Sabari JK, Caramella C, Plodkowski AJ, Halpenny D, Chaft JE, Planchard D, Riely GJ, Besse B, Hellmann MD. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2872-8.
- Jeanson A, Tomasini P, Souquet-Bressand M, Brandone N, Boucekine M, Grangeon M, Chaleat S, Khobta N, Milia J, Mhanna L, Greillier L, Biemar J, Nanni I, Ouafik L, Garcia S, Mazières J, Barlesi F, Mascaux C. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2019;14(6):1095-101.
- Kamath SD, Kumthekar PU. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Central Nervous System (CNS) Metastatic Disease. *Front Oncol.* 2018;8:414.
- Crinò L, Bronte G, Bidoli P, Cravero P, Minenza E, Cortesi E, Garassino MC, Proto C, Cappuzzo F, Grossi F, Tonini G, Sarobba MG, Pinotti G, Numico G, Samaritani R, Ciuffreda L, Frassoldati A, Bregni M, Santo A, Piantedosi F, Illiano A, De Marinis F, Tamperi S, Giannarelli D, Delmonte A. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;129:35-40.
- Aso M, Toi Y, Sugisaka J, Aiba T, Kawana S, Saito R, Ogasawara T, Tsurumi K, Ono K, Shimizu H, Domeki Y, Terayama K, Kawashima Y, Nakamura A, Yamanda S, Kimura Y, Honda Y, Sugawara S. Association Between Skin Reaction and Clinical Benefit in Patients Treated with Anti-Programmed Cell Death 1 Monotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist.* 2020;25(3):e536-e544.
- Beck TN, Kudinov AE, Dulaimi E, Boumber Y. Case report: reinitiating pembrolizumab treatment after small bowel perforation. *BMC Cancer.* 2019;19(1):379.
- Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, Pitroda SP, Melotek JM, Zha Y, Al-Hallaq HA, Arina A, Khodarev NN, Janisch L, Chang P, Patel JD, Fleming GF, Moroney J, Sharma MR, White JR, Ratain MJ, Gajewski TF, Weichselbaum RR, Chmura SJ. Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients with Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2018;36(16):1611-8.