



Vantaggi nel *real world* dell'impiego di pembrolizumab con la schedula di somministrazione ogni 6 settimane nel melanoma adiuvante

Simona Manacorda

Oncologia Medica, Ospedale S. Chiara, Pisa

Introduzione

Le opzioni terapeutiche nel melanoma dipendono dalle caratteristiche del tumore (stadio, sede di malattia e profilo genetico) e possono includere l'exeresi chirurgica, la radioterapia, l'immunoterapia, la terapia *target* o la chemioterapia^(1,2).

L'immunoterapia ha stravolto il trattamento del melanoma e fino a qualche anno fa veniva impiegata solo nel *setting* metastatico. Come sempre, in oncologia, quando si ottengono degli ottimi risultati in fasi più avanzate di malattia, si cerca di anticipare il trattamento nelle fasi più precoci. La terapia adiuvante nel melanoma con interferone o ipilimumab è stata utilizzata per diversi anni ma le strategie sono risultate essere altamente tossiche e non hanno portato ad un miglioramento della sopravvivenza.

Diversi studi clinici sono stati condotti sul melanoma nel *setting* adiuvante, focalizzando l'attenzione sul trattamento dello stadio III ad alto rischio con anti-PD1 (pembrolizumab e nivolumab) o con la combinazione di BRAF e MEK inibitori per diminuire il rischio di recidiva e migliorare la *distant metastasis-free survival* (DMFS) e l'*overall survival* (OS)⁽³⁻⁵⁾. In uno studio randomizzato di fase III pubblicato da Eggermont *et al*, il KEYNOTE-054, l'impiego di pembrolizumab ha dimostrato rispetto al solo placebo un significativo miglioramento nella DMFS a 3,5 anni del 65,3% ad un *follow-up* mediano di 42,3 mesi.

I risultati di questo *trial* supportano, quindi, l'indicazione all'impiego di pembrolizumab adiuvante in pazienti con melanoma cutaneo resecato ad alto rischio di recidiva (stadi II-IA, IIIB e IIIC sec. AJCC VII sottoposti a linfadenectomia)⁽³⁾.



Caso clinico

Proprio in riferimento alla possibilità di trasferire nella pratica clinica i risultati del *trial* KEYNOTE-054, presentiamo il caso clinico di una paziente che è stata seguita presso il nostro *Day Hospital* oncologico per la durata complessiva di 1 anno ed attualmente in *follow-up*.

La paziente di 72 anni, pensionata, in buone condizioni generali in anamnesi riportava lieve deficit della memoria, iperparatiroidismo secondario a deficit di vitamina D ed ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico. A maggio 2016 la paziente è stata sottoposta ad exeresi di lesione cutanea della regione sottoclavicolare di sinistra, il cui esito anatomo-patologico ha evidenziato essere un melanoma a diffusione superficiale, Breslow 0,4 mm, Clark IV, ulcerazione assente, regressione presente (non ulteriormente specificato la percentuale di interessamento), allargamento margini di resezione indenni da neoplasia; pT1a sec. AJCC VIII. A seguire *follow-up* dermatologico.

La storia oncologica della paziente inizia ad ottobre 2019 per riscontro autopalpatorio di tumefazione ascellare sinistra con sospetto clinico di linfadenopatia di circa 3 cm di diametro massimo, mobile sui piani profondi. All'ecografia ascellare sinistra si osservava la presenza di nodulo ovalare di 3x3x2 cm, solido, ben marginato, con vascolarizzazione periferica e centrale.

Dato il reperto clinico e radiologico si procedeva a FNAC (*Fine Needle Aspiration Cytology*), che documentava la presenza di metastasi linfonodale di melanoma. Veniva pertanto completata la stadiazione con TC *Total Body* con mdc che metteva in evidenza una linfadenopatia di 24x15 mm a sede ascellare sinistra e nessun'altra lesione sospetta nei restanti distretti corporei esaminati. Valutata l'iconografia con i colleghi radiologi e discusso il caso con i colleghi della chirurgia plastica in ambito multidisciplinare, la paziente veniva sottoposta nel novembre 2019 ad intervento chirurgico di linfadenectomia ascellare sinistra, il cui esito istologico deponeva per macrometastasi estensiva confluyente di melanoma (MART-1±, HMB45±, BRAF-) in 1/13 linfonodi asportati, N1b sec. AJCC VIII, BRAF *wild type*.

A gennaio 2020, quando da poco era stata ottenuta la rimborsabilità da parte di AIFA, tenuto conto dello stadio di malattia (stadio IIIB) e dell'analisi mutazionale, la paziente iniziava trattamento adiuvante con pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane.

Da marzo 2020, la paziente riferiva comparsa di disturbi cognitivi, saltuarie allucinazio-



ni visive e lieve rallentamento motorio; veniva inviata a valutazione neurologica, dove era posta diagnosi di malattia con corpi di Lewy non correlata al trattamento e avviata a terapia farmacologica.

Da maggio 2020, AIFA ha reso disponibile la somministrazione di pembrolizumab 400 mg ogni 6 settimane nel trattamento in monoterapia nel melanoma adiuvante; si procedeva, pertanto, a discutere con la paziente di questa opzione e, tenuto conto dei disturbi neurologici che avevano implicato un peggioramento del *performance status* (ECOG-PS 2) e una scarsa *compliance*, dopo aver completato i primi 7 cicli di immunoterapia Q21, si proponeva lo *switch* alla schedula Q42 fino alla durata complessiva di un anno. Durante il periodo di trattamento non sono mai state effettuate sospensioni dovute ad effetti collaterali immuno-correlati; la paziente ha presentato solo prurito e astenia di grado lieve. Inoltre, è stata regolarmente monitorata con esami strumentali e clinici, che non hanno messo in evidenza segni di recidiva di malattia fino all'ultimo *follow-up* di ottobre 2021.

Discussione

L'impiego di pembrolizumab alla schedula di 400 mg ogni 6 settimane, è stata supportata dalla pubblicazione dei dati dell'analisi ad interim del KEYNOTE-555 coorte B⁽⁶⁾. Questo studio clinico, arruolava pazienti con melanoma in stadio III non resecabile o stadio IV in trattamento con pembrolizumab alla suddetta schedula. La farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza analizzate in questa coorte hanno convalidato i risultati derivanti dagli studi pre-clinici⁽⁷⁾, dove è stato dimostrato un profilo rischio-beneficio coerente tra i due bracci di trattamento [un regime di dosaggio di 400 mg ogni 6 settimane rispetto al dosaggio di 200 mg (o 2 mg/kg) ogni 3 settimane].

Nel KEYNOTE-555 coorte B, la sicurezza della schedula ogni 6 settimane era paragonabile all'ampio profilo di sicurezza di pembrolizumab somministrato ogni 3 settimane e che è stato osservato non solo nel melanoma, ma anche in altri tipi di tumore. Ad Aprile 2020, la FDA ha accelerato l'approvazione della suddetta posologia, seguita subito dopo da parte di EMA e AIFA. Temporalmente eravamo in piena pandemia da SARS-CoV-2 e, nel caso specifico della nostra paziente, la difficoltà negli spostamenti, negli accessi alle cure nel periodo pandemico e la sintomatologia neurologica ingravescente, avevano determinato una scarsa *compliance* al trattamento. La nostra proposta di allungare il tempo tra una somministrazione e quella successiva si è rivelata efficace in termini di maggiore aderenza al



trattamento e buona tollerabilità; a questo si è aggiunto un notevole vantaggio psicologico, dato proprio dalla riduzione del numero di accessi che la paziente ha dovuto effettuare presso la struttura ospedaliera.

Conclusioni

Il caso clinico presentato vuole essere una conferma del fatto che proporre il trattamento con pembrolizumab 400 mg Q42 anche nel *setting* adiuvante è un'opzione percorribile nella pratica clinica e garantisce efficacia e sicurezza sovrapponibile alla somministrazione Q21, in aggiunta ad un vantaggio logistico per il paziente. La riduzione degli accessi, inoltre, può comportare un risparmio sui costi di infusione, il che andrà a beneficio del sistema sanitario.

Bibliografia

- 1 Domingues B, Lopes JM, Soares P, Pópulo H. [Melanoma treatment in review](#). *Immunotargets Ther.* 2018;7:35-49.
- 2 Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. [Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma](#). *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(8):463-82.
- 3 Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. [Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma](#). *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-801.
- 4 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al; CheckMate 238 Collaborators. [Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma](#). *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-35.
- 5 Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. [Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma](#). *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-23.
- 6 Lala M, Akala O, Chartash E, et al. [Pembrolizumab 400 mg Q6W dosing: first clinical outcomes data from KEY-NOTE-555 cohort B in metastatic melanoma patients](#). Proceedings: AACR Annual Meeting 2020; April 27-28, 2020 and June 22-24, 2020; Philadelphia, PA. Abstract CT042.
- 7 Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. [A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation](#). *Eur J Cancer.* 2020;131:68-75.

