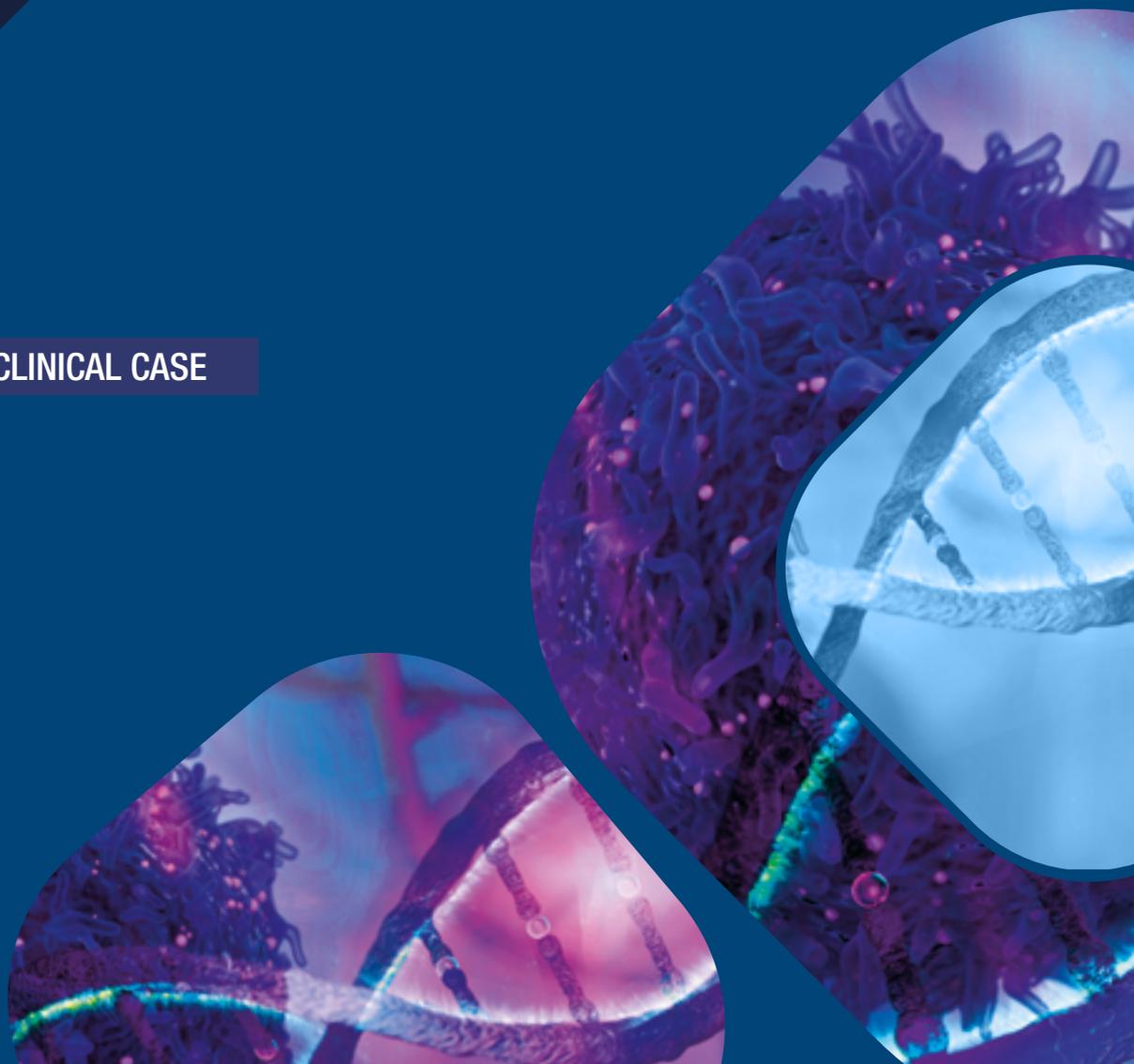


CONTROLLO DURATURO DI MALATTIA NEL PAZIENTE BRAF MUTATO PROGREDITO DOPO TERAPIA TARGET ADIUVANTE

Paolo Fava

*SC Dermatologia U - Dipartimento di Scienze Mediche,
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino*

CLINICAL CASE





ONCO048
The Italian Journal of New Oncology

Supplemento di Onco048 n. 14/2024
DOI: <https://doi.org/10.48218/ONCO524>

Coordinatore del Board Scientifico
Dott. Livio Puglia

Componenti del Board Scientifico
Prof. Lorenzo Antonuzzo
Dott. Sergio Bracarda
Prof. Francesco Grossi
Dott. Michele Guida
Prof. Hector Soto Parra

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo non condizionato di Bristol-Myers Squibb.

Editore

MENTHALIA®

Piazzale V. Tecchio, 49 - 80125 Napoli
www.menthalia.it • info@menthalia.it
P.IVA 06980851213

CONTROLLO DURATIVO DI MALATTIA NEL PAZIENTE BRAF MUTATO PROGREDITO DOPO TERAPIA TARGET ADIUVANTE

Paolo Fava

SC Dermatologia U - Dipartimento di Scienze Mediche, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

INTRODUZIONE

Il melanoma cutaneo è un tumore maligno che origina dai melanociti e rende conto di oltre il 90% dei decessi causati da tumori cutanei. La sua prevalenza a livello mondiale è in costante aumento nelle ultime decadi, con 232.100 nuove diagnosi e circa 55.500 decessi all'anno. Risultano colpite principalmente le popolazioni caucasiche maggiormente esposte alla radiazione ultravioletta¹.

Attualmente il melanoma si pone al quinto posto tra i tumori più frequenti diagnosticati negli Stati Uniti e al sesto in Europa occidentale. Questo continuo aumento di incidenza, più rapido rispetto ad altri tumori maligni, fa di tale neoplasia un importante problema di salute pubblica. Per questo motivo, a livello globale è in corso un'intensa attività di ricerca con l'obiettivo, da un lato, di spostare la diagnosi a stadi più precoci, e dall'altro, di identificare terapie innovative per la malattia avanzata².

Negli ultimi anni, le nuove conoscenze riguardo la patogenesi del melanoma, unitamente ai nuovi trattamenti, immunoterapia e terapie a bersaglio molecolare, hanno permesso di ottenere un significativo miglioramento della sopravvivenza nei pazienti affetti da melanoma in fase avanzata, storicamente associata a una prognosi sfavorevole¹.

La disponibilità di nuove strategie terapeutiche efficaci ha altresì aperto nuovi interrogativi clinici circa il più corretto posizionamento delle stesse nel percorso di cura del paziente, dalla terapia in setting adiuvante a quella in fase metastatica, con l'obiettivo di offrire un approccio terapeutico sempre più individualizzato sulla base delle caratteristiche del singolo paziente.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Presentiamo il caso di un uomo di 29 anni cui a giugno del 2021 veniva diagnosticato un melanoma del cuoio capelluto, spessore di Breslow 4,4 mm, ulcerato (pT4b). La biopsia del linfonodo sentinella laterocervicale sinistra risultava positiva con un deposito di 2 mm, mentre gli esami di imaging non evidenziavano presenza di altre localizzazioni di

malattia a configurare un quadro di melanoma in stadio IIIC (pT4b, N1a, M0). Le indagini di biologia molecolare evidenziavano la presenza di mutazione di BRAF a livello della localizzazione nodale (V600E).

ITER TERAPEUTICO

Visto lo stadio di malattia, il paziente veniva avviato a terapia adiuvante target con dabrafenib + trametinib (al dosaggio standard di dabrafenib 300 mg/die e trametinib 2 mg/die) della durata di 12 mesi a partire dall'agosto 2021.

Il trattamento veniva regolarmente completato senza che si verificassero tossicità di rilievo o modifiche del dosaggio, nell'agosto 2022. Terminato il trattamento adiuvante si iniziava un follow-up clinico strumentale.

Dopo circa 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante, il paziente si presentava in anticipo presso il nostro Centro per la comparsa di una nodularità palpabile in sede peri cicatriziale.

L'ecografia dei tessuti molli rivelava la presenza di un nodo di 4 mm con intensa vascolarizzazione all'ecocolordoppler, e si decideva pertanto di effettuare una biopsia escissionale della stessa che confermava la natura secondaria della nodularità.

La successiva TC *Total Body* con mezzo di contrasto e la PET non evidenziavano la presenza di altre localizzazioni; in accordo con il paziente si decideva per la ripresa di uno stretto follow-up clinico strumentale.

Dopo circa 3 mesi, a maggio del 2023, l'ecografia dei tessuti peri cicatriziali rivelava la presenza di numerosi millimetrici elementi nodulari, tutti caratterizzati da intensa vascolarizzazione e riferibili a localizzazioni di malattia. Anche in questa occasione venivano ripetuti gli accertamenti di imaging che risultavano di nuovo negativi. L'estensione e le caratteristiche della recidiva (millimetriche lesioni sottocutanee multiple) non venivano giudicate suscettibili di un approccio chirurgico.

La determinazione del PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*) a livello della metastasi cutanea precedentemente escissa risultava <1%.

Visto il quadro di melanoma stadio IIIC non operabile V600E progredito dopo trattamento target adiuvante e PD-L1 negativo, si iniziava immunoterapia di combinazione con nivolumab (NIVO, 3 mg/kg) + ipilimumab (IPI, 1 mg/kg).

Dopo la seconda infusione della terapia di combinazione il paziente sviluppava una tossicità immunomediata con diarrea G2 ed epatite G3; per la gestione del irAE (*immune-related Adverse Events*) veniva impostato dapprima un trattamento steroideo con prednisone 1 mg/kg, poi, vista la persistenza della sintomatologia, veniva embricato con micofenolato mofetile 2 g/die con recupero della funzionalità epatica e remissione della sintomatologia intestinale.

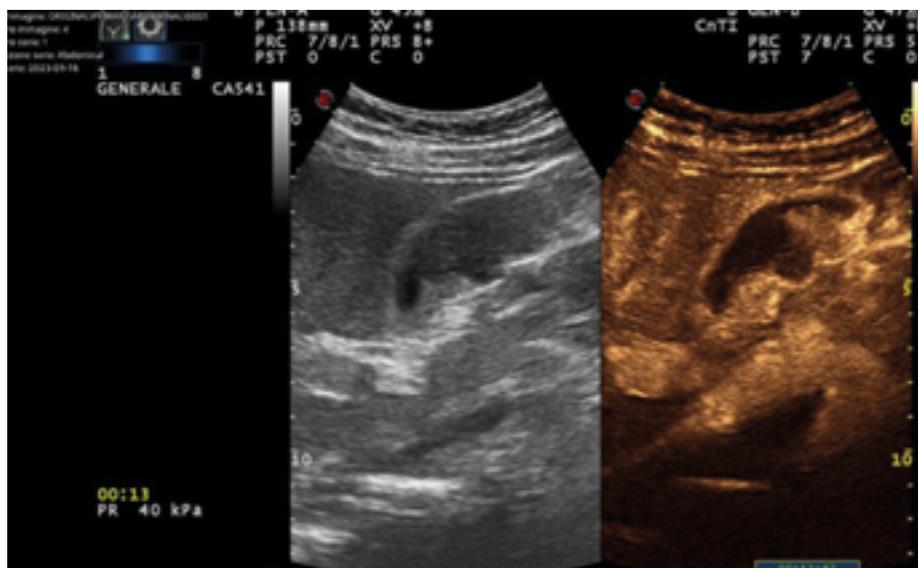
Il paziente proseguiva la terapia con nivolumab (3 mg/kg) in monoterapia senza significativa tossicità. Già dopo la seconda infusione della terapia di combinazione si osservava riduzione completa delle lesioni peri cicatriziali precedentemente segnalate. A settembre 2023 si verificava, tuttavia, un nuovo rialzo degli indici di citolisi epatica e di bilirubina.

L'ecografia dell'addome evidenziava, a livello del fondo-corpo della colecisti, una formazione espansiva solida a larga base d'impianto e aggettante nel lume, caratterizzata da progressiva e disomogenea presa di contrasto (**Figura 1**).

Vista la sintomaticità del quadro, il paziente veniva sottoposto a colecistectomia laparoscopica; l'esame istologico confermava la presenza di una metastasi di melanoma nella parete della colecisti con coinvolgimento a tutto spessore ed evidenziava, inoltre, la presenza di un esteso infiltrato infiammatorio nel contesto di lesione con necrosi diffusa.

Agli esami di stadiazione del novembre 2023 il paziente risultava libero da malattia viscerale. Si proseguiva pertanto l'immunoterapia con il solo nivolumab senza nuove tossicità, né riscontro di ulteriori recidive.

Figura 1. Formazione espansiva solida a larga base d'impianto e aggettante nel lume evidenziata dall'ecografia dell'addome



DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La gestione del melanoma metastatico è stata rivoluzionata in seguito all'introduzione nella pratica clinica della *target therapy* e dell'immunoterapia. L'avvento delle nuove terapie ha significativamente migliorato la sopravvivenza dei soggetti affetti da melanoma in fase avanzata: si è passati per lo stadio IV da un 25% di pazienti vivi a 6 mesi della casistica storica ad una sopravvivenza mediana a 12 mesi vicina al 50% con i nuovi farmaci, con una considerevole quota di pazienti che mantengono tale beneficio a lungo termine³.

Di fronte a questi importanti successi terapeutici, il clinico si trova a dover fronteggiare nuove sfide nella gestione del paziente, dovendo identificare il più corretto *sequencing* dei nuovi trattamenti in base alle indicazioni provenienti dalla letteratura e alle necessità di cura del singolo paziente, alle caratteristiche peculiari dei singoli trattamenti e ai limiti prescrittivi delle agenzie regolatorie.

Le mutazioni BRAFV600 sono presenti in circa il 50% dei pazienti con melanoma metastatico e guidano la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule attraverso l'attivazione costitutiva della via della MAP (*Mitogen-Activate Protein*) chinasi⁴.

Il nostro caso ha evidenziato, in particolare, l'efficacia dell'immunoterapia di combinazione con nivolumab + ipilimumab nell'ottenere un duraturo controllo di malattia nel paziente BRAF mutato progredito dopo terapia target adiuvante, ponendo anche l'accento sul ruolo dei trattamenti locoregionali come la chirurgia nel consolidamento delle risposte ottenute.

L'immunoterapia di combinazione, a fronte di una più elevata incidenza di tossicità immunomediata, garantisce un ottimo controllo di malattia e una possibilità di cura della patologia a lungo termine. I risultati dello studio di fase III CheckMate 067 a 6,5 anni (72,1 mesi) hanno dimostrato, infatti, benefici clinici migliori e duraturi con NIVO + IPI o con nivolumab da solo rispetto a ipilimumab da solo⁴.

I dati emergenti dalla letteratura provenienti dai maggiori trial che hanno indagato la più corretta sequenza delle terapie con anti PD1 e a bersaglio molecolare (DREAM-seq, SECOMBIT, EBIN) indicano, inoltre, che i maggiori benefici in termini di sopravvivenza si ottengono nei pazienti trattati con immunoterapia *upfront*⁴⁻⁶.

Tali indicazioni sono state raccolte anche dalle linee guida ESMO che, pur sottolineando come nel paziente BRAF mutato la prima linea di trattamento debba essere individualizzata sulla base delle caratteristiche del paziente e degli obiettivi di cura, suggeriscono di valutare l'impiego dell'immunoterapia in prima linea, visti anche gli elevati tassi di controllo di malattia dopo l'interruzione della stessa⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. Villani A, Scalvenzi M, Micali G, et al. Management of Advanced Invasive Melanoma: New Strategies. *Adv Ther.* 2023 Aug; 40 (8): 3381-3394. doi: 10.1007/s12325-023-02555-5.
2. Nurla LA, Forsea AM. Melanoma epidemiology in Europe: what is new? *Ital J Dermatol Venerol.* 2024 Apr; 159 (2): 128-134. doi: 10.23736/S2784-8671.24.07811-3.
3. Kim HJ, Kim YH. Molecular Frontiers in Melanoma: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Advances. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 4;25(5):2984. doi: 10.3390/ijms25052984.
4. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10; 41 (2): 186-197. doi: 10.1200/JCO.22.01763.
5. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, et al. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10; 41 (2): 212-221. doi: 10.1200/JCO.21.02961.
6. Immunotherapy with ipilimumab and nivolumab preceded or not by a targeted therapy with encorafenib and binimetinib (EBIN). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03235245>
7. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020; 31 (11): 1435-1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.004.

