

TRATTAMENTO DEL MELANOMA METASTATICO CON IMMUNOTERAPIA E GESTIONE DI UNA TOSSICITÀ RARA

Massimo Guidoboni

*UO di Immunoterapia e Terapia Cellulare Somatica, Istituto Scientifico Romagnolo
per la Cura e lo studio dei Tumori, IRST, IRCCS, Meldola (FC)*

CLINICAL CASE





ONCO048
The Italian Journal of New Oncology

Supplemento di Onco048 n. 15/2024
DOI: <https://doi.org/10.48218/ONCO624>

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

TRATTAMENTO DEL MELANOMA METASTATICO CON IMMUNOTERAPIA E GESTIONE DI UNA TOSSICITÀ RARA

Massimo Guidoboni

UO di Immunoterapia e Terapia Cellulare Somatica, Istituto Scientifico Romagnolo per la Cura e lo studio dei Tumori, IRST, IRCCS, Meldola (FC)

INTRODUZIONE

L'introduzione nella pratica clinica degli inibitori dei checkpoint immunitari ha rivoluzionato la prognosi dei pazienti con melanoma metastatico¹. In particolare, gli inibitori anti-PD1 quali nivolumab e pembrolizumab hanno dimostrato un'efficacia significativamente superiore rispetto agli standard terapeutici precedenti, portando nella pratica clinica a un miglioramento della sopravvivenza complessiva e a risposte durature in una importante percentuale di pazienti².

Tuttavia, l'utilizzo di questi farmaci si associa frequentemente all'insorgenza di eventi avversi immuno-relati (irAEs), che richiedono un'identificazione tempestiva e un trattamento adeguato al fine di evitare gravi complicazioni.

Gli irAEs più frequentemente osservati in corso di terapia con anti-PD1 includono rash cutaneo, prurito, diarrea, colite, epatite, endocrinopatie (ipotiroidismo e ipofisite) e pneumologie interstiziali, la maggior parte dei quali controllabile agevolmente con adeguata terapia steroidea³.

Molto meno frequenti ma potenzialmente più pericolosi sono gli eventi avversi neurologici (nAEs). L'incidenza di nAEs presenta infatti un'incidenza variabile dallo 0,8 al 7,7% ma con un potenziale impatto significativamente peggiore sulla prognosi e sulla qualità della vita dei pazienti. Gli nAEs comprendono miopatie, miastenia gravis, neuropatie craniche, meningite asettica, sclerosi multipla, e la sindrome di Guillain-Barré^{4,5}. Tra questi la miastenia gravis (MG) è particolarmente preoccupante a causa dei suoi rischi potenzialmente letali.

In questo report viene descritta la storia clinica di un paziente affetto da melanoma metastatico che ha sviluppato una sindrome miastenia gravis-like in seguito al trattamento in seconda linea con nivolumab.

ANAMNESI

La storia clinica inizia a settembre 2013 quando al paziente, di sesso maschile e dell'età di 43 anni, viene esciso un melanoma del dorso pT3b della regione dorsale; la biopsia del linfonodo sentinella identifica la presenza di una micrometastasi (pN1a), per cui viene eseguita linfadenectomia ascellare, negativa per ulteriori metastasi linfonodali (stadio IIIC sec. AJCC 8th edition). Si inizia quindi terapia adiuvante con IFN alfa 2b fino a gennaio 2015.

A dicembre 2014 viene eseguita l'asportazione di un secondo melanoma a livello del cuoio capelluto (diagnosi istologica: melanoma nodulare, non ulcerato, spessore di Breslow 1,65 mm, livello di Clark III, mitosi <1/mm²; pT2a). La ricerca del linfonodo sentinella era risultata negativa per cui non veniva eseguita biopsia.

A dicembre 2016 la TAC *total body* con mezzo di contrasto documenta la comparsa di multiple linfadenopatie a livello laterocervicale e mediastinico. La progressione linfonodale di malattia viene confermata anche dalla PET-FDG, che evidenzia anche la presenza di ulteriori adenopatie patologiche a livello sottocarenale, paratracheale destro, ilare polmonare e retromandibolare.

L'agobiopsia eseguita su una lesione laterocervicale conferma la diagnosi strumentale di localizzazione secondaria da melanoma. Su tale materiale si esegue quindi analisi mutazionale di BRAF, che evidenzia la presenza di mutazione V600E.

ITER DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO

All'età di 46 anni, ad aprile 2017, il paziente si presenta all'osservazione del nostro Centro e inizia prima linea di terapia con dabrafenib + trametinib. Alla prima rivalutazione, eseguita il 29 giugno 2017, viene riscontrato aumento dimensionale delle note adenopatie patologiche e comparsa di una lesione secondaria a livello polmonare. Tutte le sedi di progressione presentano un'importante componente necrotica per cui il paziente prosegue la terapia.

A settembre 2017 la rivalutazione di malattia con TAC *total body* evidenzia un'ulteriore progressione di malattia a livello di tutte le sedi precedentemente evidenziate e la comparsa di una nuova lesione a livello esofageo (quest'ultima sede confermata istologicamente il 3 ottobre 2017).

Ad ottobre 2017 inizia la terapia con nivolumab 3 mg/kg. La prima rivalutazione stru-

mentale di dicembre 2017 con TAC *total body* documenta stabilità di malattia per cui il paziente prosegue il trattamento.

A febbraio 2018 compare rash maculopapulare e prurito G2 che si risolve dopo circa 2 settimane con antistaminici orali senza interruzione del trattamento con nivolumab. Ad aprile 2018, circa 7 mesi dopo l'inizio della terapia con nivolumab, il paziente lamenta la comparsa di diplopia e la visita oftalmologica eseguita in urgenza evidenzia paresi dei muscoli extra-oculari di grado 3 sec. NCTCAE V5 (diplopia nelle posizioni laterali di sguardo, con scosse di nistagmo a carico dell'occhio destro in destroversione). Si decide di sospendere quindi la terapia nel sospetto di progressione encefalica di malattia, viene eseguita in urgenza RM encefalica con mezzo di contrasto, che esclude la presenza di lesioni secondarie encefaliche senza rilevare altri reperti significativi.

Durante la fase diagnostica si assiste a un peggioramento della sintomatologia con comparsa di lieve ptosi palpebrale bilaterale: inizia quindi prednisone 0,5 mg/kg/die. Il dosaggio degli anticorpi anti-recettori dell'acetilcolina eseguito immediatamente prima dell'inizio della terapia steroidea era risultato negativo, ponendo il sospetto clinico di miastenia gravis siero-negativa immuno-relata.

Intanto, la sintomatologia neurologica descritta migliora rapidamente, con definitiva risoluzione dopo circa 3 settimane, confermata anche da elettromiografia a singola fibra. Dopo la risoluzione della sintomatologia si inizia decalage lento della terapia steroidea fino al dosaggio di 10 mg/die di prednisone che ha mantenuto anche successivamente.

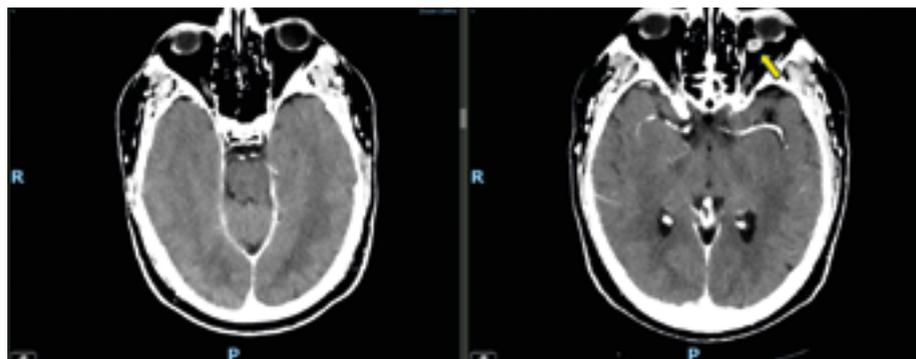
La rivalutazione con TAC *total body* eseguita a fine luglio 2018 documenta sostanziale stabilità di malattia e, ad agosto 2018, il paziente riprende la terapia con nivolumab. Ad ottobre 2019 riferisce comparsa di artralgie G1, trattate con successo con un breve ciclo di FANS e proseguimento di nivolumab.

Alle rivalutazioni successive si conferma il mantenimento della stabilità di malattia fino a maggio 2020, quando la TC *total body* evidenzia progressione linfonodale mediastinica e laterocervicale, sottocutanea, pleuropolmonare e peritoneale, accompagnata da incremento di LDH (2054 UI/L), fino ad allora entro i limiti della norma.

A maggio 2020 inizia quindi ulteriore linea di terapia con ipilimumab 3 mg/kg q21. Dopo la terza somministrazione, il paziente sospende il trattamento per peggioramento delle condizioni generali e progressione pluridistrettuale di malattia, con comparsa di lesioni secondarie anche a livello dei muscoli della coscia e del pavimento pelvico e di una lesione secondaria retrorbitaria sinistra (**Figura 1**), che veniva trattata con radioterapia stereotassica (12 Gy in dose unica).

In considerazione dell'ulteriore peggioramento clinico si propone nuova linea di trattamento con temozolomide che il paziente decide di intraprendere nel proprio paese di origine.

Figura 1. TC encefalo: nel pannello a destra si evidenzia la comparsa di lesione secondaria retro-orbitaria non evidente al controllo eseguito 10 settimane prima (pannello a sinistra)



DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'introduzione degli anticorpi anti-PD1, sia in monoterapia che in associazione ad anticorpi anti-CTLA4, ha modificato radicalmente l'outcome dei pazienti con melanoma metastatico. Tuttavia, queste terapie possono indurre una serie di eventi avversi immuno-relati che possono influenzare il percorso terapeutico di questi pazienti. Gli eventi avversi neuromuscolari immuno-relati rappresentano un problema particolarmente insidioso, sia per l'incidenza rara che per le difficoltà diagnostiche e le potenziali conseguenze.

In questo contesto, le sindromi miasteniche, se non riconosciute e trattate tempestivamente, possono condurre ad eventi fatali in una considerevole proporzione di pazienti, specialmente quando si associano a miosite⁴.

Nel caso qui descritto (**Figura 2**) il paziente ha sviluppato una sindrome miastenica oculare isolata sieronegativa, insorta pochi mesi dopo l'inizio della terapia con nivolumab per melanoma metastatico. La sintomatologia si è completamente e rapidamente risolta con terapia steroidea e la sospensione temporanea di nivolumab.

La completa risoluzione della sintomatologia ha permesso successivamente di riprendere il trattamento e di mantenere il controllo di malattia per oltre 2 anni dall'inizio della terapia, senza che si ripresentassero i sintomi miastenici.

Oltre a fornire informazioni che supportano la sicurezza della ripresa del trattamento nei casi di miastenia gravis immuno-relata "benigna", questo caso clinico suggerisce la possibilità che un precedente trattamento con interferone alfa, utilizzato in questo paziente in setting adiuvante, possa predisporre all'insorgenza di eventi avversi immuno-relati MG-like.

Infatti, sebbene l'interferone alfa non sia più utilizzato per la terapia adiuvante del melanoma, sono stati descritti eventi avversi MG-like correlati alla somministrazione di interferone alfa in pazienti con epatite⁶. È quindi di utilità clinica tenere in considerazione anche queste informazioni per riconoscere prontamente l'eventuale insorgenza di un evento avverso potenzialmente fatale ed invalidante durante la terapia con inibitori dei checkpoint quali anti-PD1.

Figura 2. La storia clinica del paziente in sintesi

	Paziente di sesso maschile di anni 43 No comorbidità	
Interferone alfa-2b adiuvante	Settembre 2013	Melanoma del dorso pT3bN1a
	Dicembre 2014	Melanoma del calvarium pT2aNx
	Dicembre 2016	Sospetta PD linfonodale
Dabrafenib + trametinib	Aprile 2017	Conferma PD linfonodale BRAF V600E
Dabrafenib + trametinib beyond progression	Giugno 2017	PD linfonodale e polmonare (con importante componente necrotica)
Nivolumab	Ottobre 2017	PD linfonodale, polmonare ed esofagea
	Dicembre 2017	Best response: SD
Antistaminici orali	Febbraio 2018	Rash cutaneo + prurito G1
Sospende nivolumab	Aprile 2018	Comparsa di diplopia
Prednisone 0,5 mg/kg		+ ptosi palpebrale
Decalage prednisone fino a 10 mg/die	Maggio 2018	Risoluzione completa dei sintomi
Ipilimumab	Agosto 2018	Rivalutazione: SD
Riprende nivolumab	Aprile 2020	Progressione pluridistrettuale, LDH 2054 U/L
RT su lesione orbitaria	Luglio 2020	Comparsa di lesione secondaria retro-orbitaria sn
	Settembre 2020 Perso al FU	

BIBLIOGRAFIA

1. Su D, Kluger H, Olino K. Educational Review: Clinical Application of Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2024;31(3):1865–79.
2. Ottaviano M, De Placido S, Ascierto PA. Recent success and limitations of immune checkpoint inhibitors for cancer: a lesson from melanoma. *Virchows Arch*. 2019;474(4):421–32.
3. Gougis P, Jochum F, Abbar B, Dumas E, Bihan K, Lebrun-Vignes B, et al. Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade—a worldwide perspective. *eClinical-Medicine*. 2024;70:102536.
4. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, Quach HT, Balko JM, Lebrun-Vignes B, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):134.
5. Diamanti L, Picca A, Bini P, Gastaldi M, Alfonsi E, Pichiecchio A, et al. Characterization and management of neurological adverse events during immune-checkpoint inhibitors treatment: an Italian multicentric experience. *Neurol Sci*. 2022;43(3):2031–41.
6. Baik SJ, Kim TH, Kim HI, Rhie JY. Myasthenia Crisis Induced by Pegylated-Interferon in Patient With Chronic Hepatitis C: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(21):e3782.

