

# EFFICACIA E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA CON LA COMBINAZIONE IMMUNOTERAPICA NIVOLUMAB E IPILIMUMAB IN PAZIENTE AFFETTA DA MELANOMA NODULARE DELLA GUANCIA DESTRA

Mariangela Maltese

*UO Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Papardo, Messina*

CLINICAL CASE





**ONCO**048  
The Italian Journal of New Oncology

Supplemento di Onco048 n. 23/2024

**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

**Editore**

**MENTHALIA®**

Piazzale V. Tecchio, 49 - 80125 Napoli  
[www.menthalia.it](http://www.menthalia.it) • [info@menthalia.it](mailto:info@menthalia.it)  
P.IVA 06980851213

# EFFICACIA E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA CON LA COMBINAZIONE IMMUNOTERAPICA NIVOLUMAB E IPILIMUMAB IN PAZIENTE AFFETTA DA MELANOMA NODULARE DELLA GUANCIA DESTRA

**Mariangela Maltese**

*UO Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Papardo, Messina*

## INTRODUZIONE

L'approccio terapeutico al melanoma metastatico ha subito una significativa trasformazione con l'introduzione degli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI), che hanno aperto la strada a nuove prospettive per la gestione di questa patologia. In particolare, il trattamento con anticorpi monoclonali anti-PD1 e anti-CTLA4 si è dimostrato altamente efficace nel melanoma metastatico, indipendentemente dallo stato mutazionale di BRAF<sup>1</sup>. Tuttavia, la complessità del melanoma, in particolare la sua tendenza a sviluppare metastasi cerebrali, richiede una valutazione attenta e individualizzata dei pazienti.

La combinazione di nivolumab e ipilimumab ha mostrato risultati promettenti, come confermato dallo studio CheckMate 204, che ha riportato un tasso di risposta intracranica significativamente superiore rispetto alla monoterapia<sup>2</sup>.

In questo contesto, il caso clinico di seguito riportato rappresenta un'opportunità per esaminare in dettaglio l'evoluzione della malattia e la risposta al trattamento in un paziente con melanoma metastatico, fornendo un esempio pratico dell'impatto delle nuove strategie terapeutiche nella pratica clinica.

## PRESENTAZIONE DEL CASO CLINICO

La paziente è una donna di 77 anni alla diagnosi, in buone condizioni cliniche, con Performance Status (PS) pari a 0 secondo i criteri ECOG.

In anamnesi patologica si segnalavano: tiroidite di Hashimoto, in trattamento sostitutivo con levotiroxina; ipertensione arteriosa in trattamento con ramipril e dislipidemia in trattamento con simvastatina.

Dall'anamnesi oncologica si evidenziava l'asportazione di una lesione cutanea sospetta alla guancia destra risalente al 6 giugno 2018.

Il referto dell'esame istologico riportava melanoma nodulare, con associato nevo dermico, classificato al V livello di Clark; spessore massimo stimato di 2,8 mm; bassa attività mitotica (1 mitosi/mm<sup>2</sup>), melanina assente, infiltrato linfocitario assente, margini liberi, stadio PT3a. La biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) e l'allargamento risultavano negativi.

### ITER DIAGNOSTICO

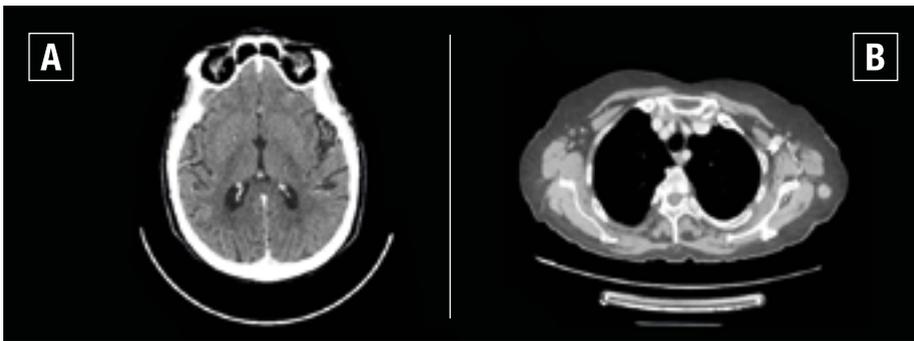
La paziente intraprende follow-up di malattia negativi sino a gennaio 2023, quando l'ecografia addome documentava alcune formazioni nodulari ipoecogene disposte al passaggio V-VI segmento epatico, rispettivamente di 4 cm, 3,5 cm e 2,5 cm e altre due formazioni nodulari nei settori di sinistra di circa 2 cm, sospette per secondarismi. Alla luce del referto ecografico, la paziente eseguiva *restaging* di malattia con TC *total body* con mdc nel febbraio 2023 che evidenziava, a livello encefalico, una piccola lesione extrassiale, verosimilmente adesa all'emisezione anteriore della grande falce, con diametro massimo (DT max) di circa 6 mm compatibile con meningioma (**Figura 1A**). Si rilevava, inoltre, al torace, un nodulo mantellare al segmento basale dorsale del LID (6 mm) e un nodulo di diametro massimo di 16 mm, compatibile con localizzazione di malattia nel contesto dei tessuti molli posteriormente alla scapola/ventre dell'infraspinato (**Figura 1B**).

La TC addome evidenziava la presenza in sede bilobare epatica di alcune lesioni focali ipervascolari in fase arteriosa e ipodense con cercine periferico nelle restanti fasi dello studio. In particolare, le maggiori (DT max 4,5 e 3,7 cm), con core colliquativo centrale, in sede periportale S7 ed S6; due lesioni in S2 ed S3 con DT max di 2,5 cm; una in S4 con DT max di 2,3 cm; una in S8 con DT max di 1,7 cm. Emergevano inoltre, multiple lesioni focali solide intraperitoneali, di dimensioni comprese fra pochi millimetri e 3 cm circa, lungo il margine inferiore del fegato, in sede paravescicale anteriore, pararenale posteriore destra, lungo la doccia parietocolica sinistra e in corrispondenza del corpo/coda pancreatici, compatibili con localizzazioni di malattia (**Figura 2**). In data 15/02/2023 la paziente veniva sottoposta ad agobiopsia epatica mediante guida ecografica di lesione ipoecogena tra S5 e S4b. L'esame istologico si rivelava compatibile con metastasi di melanoma.

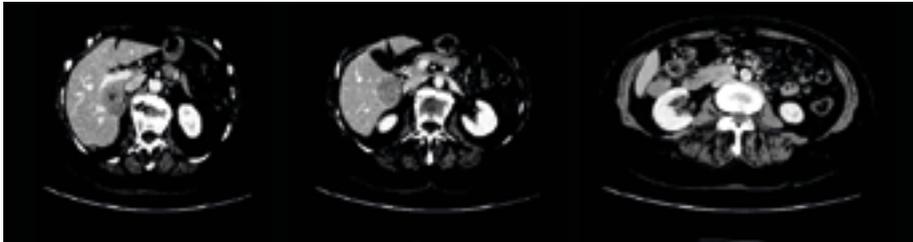
Veniva così sottoposta a RMN encefalo con mdc (22/02/2023) che palesava, in sede fronto-basale retro orbitaria sinistra, a sede cortico-sottocorticale, millimetrica focalità dotata di impregnazione nelle sequenze post contrastografiche con DT max di 2 mm, di natura secondaria. Si confermava inoltre la presenza di lesione millimetrica

extrassiale (DT max 6 mm circa), adesa alla porzione anteriore della grande falce da ricondurre in prima ipotesi a meningioma (**Figura 3**). Si poneva quindi diagnosi di melanoma nodulare della guancia destra con metastasi encefaliche, epatiche, peritoneali, pancreatiche e dei tessuti molli.

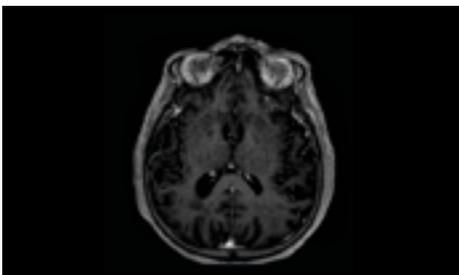
**Figura 1.** TC a livello encefalico: piccola lesione extrassiale (**A**); TC a livello toracico: nodulo mantellare al segmento basale dorsale del LID e nodulo posteriore alla scapola/ventre dell'infraspinato (**B**)



**Figura 2.** Lesioni focali a livello addominale



**Figura 3.** RMN encefalo con mdc: millimetrica focalità di natura secondaria e lesione millimetrica extrassiale



## ITER TERAPEUTICO

In data 23/02/2023 si avviava consulenza radioterapica dove, presa visione delle immagini, e in considerazione del carico di malattia viscerale e in assenza di sintomatologia, non si poneva indicazione a trattamento radioterapico.

In data 15/03/2023, alla luce dell'istologia tumorale, delle caratteristiche molecolari, dello stadio di malattia, della presenza di metastasi cerebrale asintomatica (stadio M1d [0], BRAF V600E *wild-type*, N-RAS mutato<sup>3,4</sup>), e in accordo con le linee guida, la paziente intraprendeva trattamento oncologico immunoterapico di prima linea con la combinazione di anticorpo anti-PD1 e anticorpo anti-CTLA4, secondo schema nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg. Il 17/05/2023 al completamento dei 4 cicli<sup>5,6</sup> gli esami ematici, compreso LDH, non mostravano alterazioni.

In data 19/06/2023 veniva quindi eseguita TC *total body* con mdc.

In ambito endocranico erano presenti strie di *enhancement* contrastografico sul fondo delle circonvoluzioni in sede frontale destra al vertice e frontale sinistra sovraorbitaria (**Figura 4A**); in quest'ultima sede un esame RM dell'aprile precedente evidenziava una millimetrica localizzazione secondaria.

In ambito toracico restavano invariati i micronoduli noti nei due polmoni, mentre si apprezzava una riduzione volumetrica del nodulo compatibile con localizzazione di malattia nel contesto dei tessuti molli posteriormente alla scapola/ventre dell'infra-spinato (5 mm vs 16 mm) (**Figura 4B**).

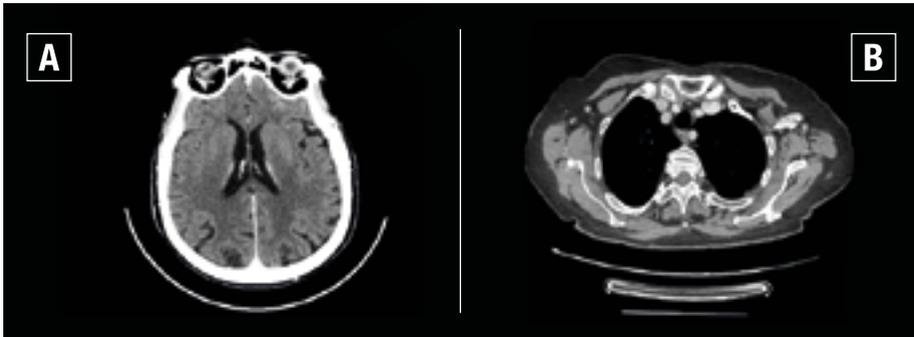
In addome (**Figura 5**) si documentava decremento volumetrico delle lesioni ripetitive epatiche; esse peraltro presentavano valori di densità nettamente inferiori rispetto al precedente controllo in accordo con gli esiti del recente trattamento ricevuto; ne è stata parametrata una tra S6 ed S7 avente al momento dimensione massima sul piano assiale pari a 17 mm circa vs 48 mm del precedente controllo. Contestualmente si era verificato un notevole decremento dimensionale delle localizzazioni secondarie di malattia note nel grasso peritoneale, retroperitoneale e sottocutaneo; la maggior parte di esse non è più identificabile.

Per quanto riguardava invece l'espanso ovalare posto nel recesso di Morrison si constatava una modica riduzione dimensionale (dimensione massima pari a 22 mm circa vs 28 mm del precedente controllo).

Si decideva quindi di interrompere terapia con la combinazione e di proseguire con la terapia di mantenimento con nivolumab 240 mg *fixed dose*.

Le successive rivalutazioni dopo la II, VI, XIII e XXIII somministrazione di nivolumab hanno documentato la persistenza della risposta terapeutica.

**Figura 4.** TC sede encefalica: strie di enhancement contrastografico sul fondo delle circonvoluzioni in sede frontale destra al vertice e frontale sinistra sovraorbitaria (A); TC sede toracica: micronoduli nei polmoni, riduzione volumetrica del nodulo nel contesto dei tessuti molli posteriormente alla scapola/ventre dell'infraspinato (B)



**Figura 5.** TC in sede addominale: decremento volumetrico delle lesioni ripetitive epatiche, delle localizzazioni secondarie di malattia note nel grasso peritoneale, retroperitoneale e sottocutaneo e dell'espanso ovalare posto nel recesso di Morrison



#### Rivalutazione dopo la II somministrazione di nivolumab

RMN encefalo con mdc, eseguita il 10/07/2023: la nota lesione cortico-sottocorticale precedentemente segnalata al giro fronto-orbitario di sinistra non risultava più apprezzabile, mentre restava invariata la formazione extrassiale meningiomatosa alla falce e i restanti reperti (Figura 6).

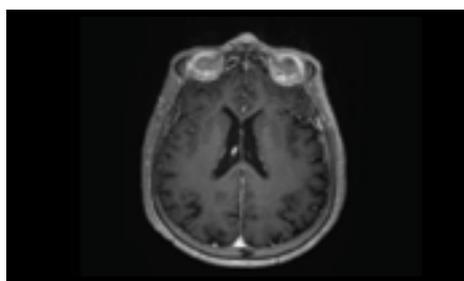
Alla visita di controllo eseguita in data 12/07/23, la paziente si presentava in buone condizioni cliniche (PS ECOG=0) e veniva quindi rinvia in ambulatorio per proseguire il trattamento immunoterapico con nivolumab.

Gli esami ematochimici riportavano: GB 6860 (N55,7%); Hb 13,5 g/dl; PLT 173.000; creatinina 1,17 mg/dl; GGT 80 U/L; GOT 145; GPT 104; FA 243; LDH 349; lipasi 80; troponina 24,5; bilirubina totale 0,72; diretta 0,25. Alla luce dell'epatite immunome-

diata G2 si sospendeva temporaneamente la terapia di mantenimento e si intraprendeva terapia con prednisone 1 mg/kg die<sup>7,8</sup>.

Dopo un mese, vista la risoluzione della tossicità con normalizzazione delle transaminasi, dopo progressivo *tapering* della terapia cortisonica, la paziente proseguiva terapia con nivolumab.

**Figura 6.** RMN encefalo con mdc: invariata la formazione extrassiale meningiomatosa alla falce e i restanti reperti



### Rivalutazione dopo la VI somministrazione di nivolumab

La TC *total body* eseguita in data 04/10/2023 evidenziava fibrosi apicale, specie a sinistra; stabili i restanti reperti. All'addome risultava: complessiva ulteriore riduzione di tutte le lesioni secondarie epatiche, ove la maggiore, posta a cavaliere tra S6 ed S7, ha oggi dimensioni massime di 11 mm (vs 17 mm precedenti). Significativa riduzione anche dell'espanso ipodenso presente nel recesso di Morrison, oggi con diametro max di 9 mm vs 22 mm.

### Rivalutazione dopo la XIII somministrazione di nivolumab

La TC *total body* con mdc del 06/02/2024 non rilevava, a livello encefalico, aree di impregnazione patologica in sede sopra e sotto tentoriale; sempre apprezzabile e sostanzialmente imm modificata, invece, la nota formazione ovalare extrassiale, meningiomatosa posta sulla grande falce.

Al torace rimanevano invariati in numero e dimensioni i noti micronoduli distribuiti in entrambi i parenchimi polmonari, mentre non era più apprezzabile la localizzazione di malattia nel contesto dei tessuti molli posteriormente alla scapola/ventre dell'infra-spinato in riduzione volumetrica.

All'addome, il fegato si presentava di dimensioni aumentate a densità disomogenea, nel cui contesto apparivano ridotte per dimensioni le note formazioni focali, in parti-

colare le lesioni site a livello S6-S7, in atto del DT max di 8 mm (vs 14 mm) e in S8, del DT max di 5 mm (vs 8 mm); pressoché non più apprezzabile una minuta lesione ipodensa in S2.

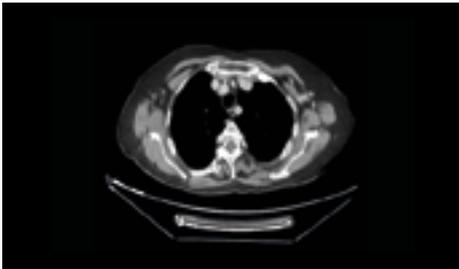
### Rivalutazione dopo XXIII somministrazione di nivolumab

La TC *total body* con mdc del 25/06/2024 evidenziava nell'encefalo, la stabile nodularità nel contesto della grande falce cerebrale anteriormente, già descritta come meningiomatosa. Non vi erano immagini di nuova comparsa al torace; invariati i reperti precedentemente obiettivati e i micronoduli bilaterali (**Figura 7**).

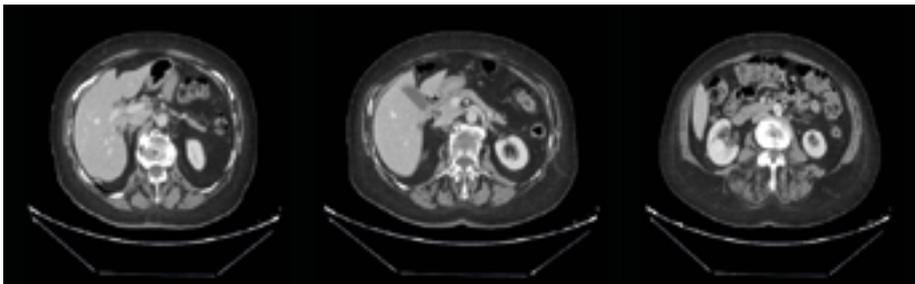
Anche all'addome non vi erano nuove comparse e restavano invariati i reperti precedentemente obiettivati, ovvero le formazioni epatiche (max 8 mm al passaggio S6-S7 e 5 mm in S8) (**Figura 8**).

La paziente ad oggi prosegue il trattamento con anticorpo monoclonale anti-PD1 nivolumab, che è ben tollerato. Persiste RC cerebrale ed RP a livello epatico, peritoneale e della metastasi nei tessuti molli.

**Figura 7.** TC Torace: reperti invariati



**Figura 8.** TC Addome: reperti invariati



## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'introduzione dei farmaci inibitori dei checkpoint immunitari ha rappresentato una svolta molto importante nell'immunoterapia dei tumori solidi tra cui il melanoma<sup>1</sup>. In particolare, il trattamento con anticorpi monoclonali anti-PD1 e anti-CTLA4 si è dimostrato molto efficace nel melanoma metastatico, indipendentemente dallo stato mutazionale di BRAF. C'è da precisare inoltre che i valori basali di latticodeidrogenasi (LDH) rivestono un ruolo di particolare rilievo in relazione alla sopravvivenza dei pazienti con melanoma metastatico.

Nello studio Checkmate 067, è stata osservata infatti una sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) maggiore per i pazienti trattati con la combinazione nivolumab-ipilimumab e LDH nella norma<sup>5</sup>.

L'incidenza di metastasi encefaliche nei pazienti affetti da melanoma è di circa il 20% alla diagnosi, e circa il 50% dei pazienti affetti da melanoma in stadio avanzato sviluppano metastasi cerebrali nel corso della loro vita. Oltre alla presenza nel microambiente cerebrale, i melanomi possiedono numerosi meccanismi genomici che predispongono all'instaurarsi delle metastasi cerebrali. L'azione della via PI3K/AKT è fortemente implicata nella promozione delle metastasi cerebrali da melanoma.

Sebbene nuove strategie come la radioterapia stereotassica (SRS), la terapia *targeted* e l'immunoterapia abbiano avuto un impatto positivo sulla sopravvivenza di questi pazienti, soprattutto se asintomatici, le metastasi cerebrali, rimangono una delle cause principali di mortalità e morbidità. Relativamente alla combinazione di anticorpo anti-CTLA4 e anti-PD1 ipilimumab-nivolumab, lo studio CheckMate 204 ha dimostrato la grande efficacia di questa combinazione farmacologica in questo sottogruppo di pazienti, con un beneficio clinico del 60%. Il tasso di risposta intracranica è stato significativamente superiore per i pazienti sottoposti alla combinazione immunoterapica rispetto alla monoterapia.

Attualmente la combinazione nivolumab-ipilimumab è rimborsata in Italia nel melanoma avanzato con espressione di PD-L1 <1% oppure con metastasi encefaliche asintomatiche.

Lo studio CheckMate 067 mostra un miglioramento continuo e duraturo della sopravvivenza con la terapia di prima linea con nivolumab-ipilimumab e nivolumab in monoterapia, rispetto al solo ipilimumab nei pazienti con melanoma metastatico non precedentemente trattati. A dieci anni di distanza dall'inizio del trattamento è in vita il 22% dei pazienti trattati con ipilimumab, il 34% di chi è stato trattato con nivolumab e il 43% di chi ha ricevuto la combinazione.

Sebbene si rilevi un incremento della tossicità con la combinazione, rispetto ai trattamenti *single agent*, con una maggiore frequenza d'interruzione del trattamento (benché l'interruzione per evento avverso non appaia inficiare il beneficio a lungo termine del trattamento ricevuto), la superiorità della combinazione nei pazienti con diagnosi di metastasi encefaliche da melanoma suggerisce che questa strategia terapeutica potrebbe essere considerata come la prima scelta in questo sottogruppo di pazienti<sup>2, 7-10</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet*. 2021 Sep 11; 398 (10304): 1002-14.
2. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 672
3. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 2105-10.
4. Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 776-84.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 373 (1): 23-34.
6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019; 381 (16): 1535-46. doi:10.1056/NEJMoa1910836
7. Darnell EP, et al. Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Curr Oncol Rep*. 2020 Mar 21 ;22 (4): 39.
8. Dearden H, et al. Hyperacute toxicity with combination ipilimumab and anti-PD1 immunotherapy. *Eur J Cancer*. 2021 Aug; 153: 168-178.
9. Dummer R, et al. First-Line, Fixed-Duration Nivolumab Plus Ipilimumab Followed by Nivolumab in Clinically Diverse Patient Populations With Unresectable Stage III or IV Melanoma: CheckMate 401. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 10; 41 (23): 3917-29.
10. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018; 379: 722-30.

