- Copyright - II Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.110 Thu, 03 Jul 2025, 22:46:19 **PROGRESSI** IN MEDICINA

INTRODUZIONE

e37 Le decisioni terapeutiche nel melanoma metastatico BRAF mutato VANNA CHIARION SILENI

CASI CLINICI

e40 Combinazioni di trattamento nel melanoma metastatico BRAF mutato ROBERTA DEPENNI

e44 Un caso di melanoma acrale amelanotico BRAF mutato del piede LUISA PICCIN

e49 Efficacia a lungo termine del trattamento di combinazione con encorafenib e binimetinib: caso clinico FRANCESCO SPAGNOLO





- Copyright - II Pensiero Scientifico Editore downloaded by 17 246 73 276 110 Thu, 03 Jul 2025, 22:46:19





® I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo sono riservati per tutti i Paesi.

La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge. Iscrizione al Registro della Stampa n. 16029 con ordinanza del Tribunale di Roma 5/9/1975.

Ufficio pubblicità e reprint: Livia Costa

l.costa@pensiero.it tel. 06.86282342

Maria Nardoianni

m.nardoianni@pensiero.it tel. 06.86282337

Ufficio stampa:

Erica Sorelli e.sorelli@pensiero.it tel. 06.86282347

Abbonamenti:

Andrea De Fiore andrea.defiore@pensiero.it tel. 06.86282324

Amministrazione: Luisa Cerquatti

l.cerquatti@pensiero.it tel. 06.86282322

Impaginazione:

Giovanni C. Monaco

gc.monaco@gmail.com

Stampa:

Ti Printing

via delle Case Rosse 23 00131 Roma aprile 2021

In copertina:

Sfondo astratto dipinto a mano su tela di ivanastar

Istock 2021

Le decisioni terapeutiche nel melanoma metastatico **BRAF** mutato

VANNA CHIARION SILENI¹

¹UOSD Oncologia del melanoma, Istituto Oncologico Veneto (IOV-IRCCS), Padova.

Pervenuto su invito il 15 gennaio 2021.

L'incidenza di mutazioni di BRAF è rilevabile nel 50.5-56,8% dei pazienti affetti da melanoma cutaneo metastatico¹; il 90% di esse è rappresentato dalla mutazione V600E, seguita dalla V600K (10-20%), V600R (5% circa) e da V600D (<5%); mutazioni a carico di altri codoni o complesse rappresentano meno dell'1%2. Le mutazioni a carico di V600 incrementano l'attività chinasica di BRAF aumentando la fosforilazione e quindi l'attività di MEK fino a 400 volte rispetto al basale³. L'effetto più immediato è la riduzione dell'apoptosi⁴, ma è altrettanto importante per l'attività clinica l'aumento dei meccanismi di immuno-evasione⁵. La mutazione induce internalizzazione degli antigeni di istocompatibilità di classe I con diminuita capacità di presentazione e riconoscimento antigenico da parte dei linfociti CD86. Questo effetto può essere annullato dal blocco della mutazione7, con conseguente aumento della capacità dei linfociti T di riconoscere ed eliminare le cellule neoplastiche⁸.

L'incidenza di mutazioni a carico di BRAF diminuisce con l'avanzare dell'età, eccetto per la mutazione V600K, e nella fascia di età 15-39 anni l'incidenza di mutazione di BRAF riportata in letteratura è del 68%⁹.

La mutazione, pur più frequente nel melanoma del tronco a diffusione superficiale, può essere presente in qualsiasi tipo, sede ed età, come evidente in uno dei 3 casi presentati (melanoma acrale in una paziente di 67 anni). Nel melanoma la presenza di mutazione di BRAF non ha impatto sull'intervallo dalla diagnosi alla recidiva. Uno dei casi descritti è recidivato dopo 12 anni dalla diagnosi e nonostante il lungo intervallo si è presentato con sei sedi coinvolte (polmone, milza, fegato, linfonodi, mucosa ileale) e sintomatico per l'invaginazione ileale. È stata riportata, dai colleghi australiani, una prognosi peggiore dei pazienti metastatici non trattati con BRAF inibitori, rispetto ai pazienti non mutati¹⁰. Questo studio, essendo precedente all'introduzione della terapia target di combinazione, degli anti-PD1 e della combo-immuno, potrebbe non essere attendibile nell'attuale panorama.

Gli studi clinici di fase III pubblicati confermano e, sono fra loro consistenti, che la combo-target consente un tasso di risposte globali (ORR) del 66%-75%, di risposte complete (CR) del 16%-21%, una probabilità di sopravvivenza a un anno del 74%-76%, e una mediana di tempo alla progressione di 11-14,9 mesi¹¹⁻¹³. I dati di efficacia degli anti PD1 dimostrano, con pembrolizumab ogni 3 settimane, una ORR del 36%, una CR del 13%, una sopravvivenza globale (OS) a un anno

del 68,4% e un tempo mediano di progressione (TTP) di 4,1 mesi^{14,15}; con nivolumab, una ORR del 45%, una CR del 19%, una sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana di 6,9 mesi e una OS a 12 mesi del 74% Con la combo-immuno la PFS raggiunge 11,5, l'OS a un anno il 73%, l'ORR il 58% e le CR il 22% 16.

Come sottolineato dagli autori dello studio CheckMate-067¹⁶, lo stato mutazionale di BRAF non era variabile di stratificazione dei pazienti; la popolazione BRAF mutata inclusa presenta, in genere, caratteristiche cliniche più favorevoli rispetto all'intera popolazione dei pazienti con mutazione rendendo i risultati di efficacia, osservati, non automaticamente estendibili all'intera popolazione con melanoma metastastico mutato. Possibili bias di selezione sono supportati anche da esperienze di real-world, in cui la combo-immuno risulta statisticamente superiore rispetto al solo anti-PD1 in termini di OS nei pazienti non mutati, ma non nei V600 mutati¹⁷, contrariamente a quanto osservato nello studio CheckMate-067.

L'insorgenza di resistenza nei pazienti in trattamento con terapia target è sicuramente un aspetto non trascurabile, tuttavia, circa il 20% dei pazienti non presenta progressione a 5 anni dall'inizio del trattamento, e questa percentuale arriva al 49% nei pazienti che ottengono la remissione completa, e supera il 50% nei pazienti con LDH nei limiti di normalità e non più di 2 organi coinvolti^{11,13}.

Anche nell'immunoterapia il carico tumorale, le sedi di malattia, il performance status (PS) del paziente, i livelli di LDH, l'ottenimento della risposta completa sono fattori prognostici significativi per la sopravvivenza¹⁷.

Le evidenze scientifiche derivano dagli studi controllati, ma non dobbiamo trascurare che il 55% dei pazienti con melanoma metastatico non radicalmente operabile non risulta eleggibile per gli studi di immunoterapia¹⁸. Alcuni criteri di esclusione come comorbilità, presenza di metastasi cerebrali attive, PS, elevati valori di LDH, concomitanza di altre neoplasie sono criteri di esclusione generali, ma l'esclusione per patologia autoimmune o necessità di terapia immunosoppressiva è esclusiva degli studi di immunoterapia e nell'esperienza danese risulta coinvolgere il 17% dei pazienti¹⁸. Per quanto riportato sopra sugli effetti immunosoppressivi della mutazione di BRAF e immunomodulanti della terapia target. è abbastanza logico attendersi che questa percentuale di pazienti, in genere esclusa dall'immunoterapia ma non dalla terapia target, possa essere a prognosi

meno favorevole e rappresentare un ulteriore bias nella comparazione indiretta dell'immunoterapia versus la terapia target.

La segnalazione di comparsa di eventi avversi "immunorelati" in corso di anti-BRAF e anti-MEK non è inusuale, anche se spesso limitata a casi clinici. La comparsa di vitiligine, cheratite secca ed eritema nodoso è riportata associata a una PFS di 42,8 mesi rispetto a una PFS di 6,1 mesi per i pazienti senza alcun evento¹⁹, ed è indipendente dai livelli di LDH e carico tumorale. Questa osservazione supporta ulteriormente la capacità della terapia target di elicitare una risposta immune e la sua rilevanza prognostica.

Gli studi in corso di cross-over a progressione o preordinato e/o di combinazione finalizzati a stabilire quale strategia di trattamento favorire nei pazienti con melanoma metastatico BRAF mutato sarebbero ingiustificati o superflui, se la risposta fosse disponibile.

Sono, invece, fondamentali soprattutto per la ricerca traslazionale associata che ci potrà dare informazioni e tasselli per selezionare e trattare i pazienti in modo ancora più personalizzato di quanto sia possibile fare oggi.

L'aspetto sicurezza e tolleranza dei diversi trattamenti – anche se, a mio avviso, secondario all'aspetto efficacia – nel contesto metastatico, va sicuramente considerato.

Le pubblicazioni al riguardo sono innumerevoli. Per la terapia target si suggerisce la rassegna di Lucie Heinzerling²⁰, per la completezza e gli utili risvolti clinici. Si sottolinea che, nei trial clinici, riduzioni di dose, interruzioni e sospensioni definitive sono regolate dal protocollo di studio più che dalla reale sicurezza del paziente e possono essere anche maggiori a quelle della normale pratica clinica. Un solo esempio, un aumento asintomatico di creatinina-fosfochinasi a 540 U/l, è G2 (CTCA v5), un rialzo termico a 39,8 °C è ugualmente G2, la durata temporale dell'evento e pericolosità, o impatto sul paziente, non sono considerate nella gradazione, e questo è sicuramente un limite. Va anche considerata la minor confidenza, che induce maggiore cautela, quando si studia una nuova terapia e non si è ancora acquisita abbastanza esperienza nell'utilizzo della stessa.

Nella pratica clinica quotidiana osserviamo l'impatto degli eventi avversi sulla vita dei pazienti e il peso diverso dello stesso evento nei diversi pazienti a seconda dell'età, dello stile di vita, del genere, a volte della stagione o del periodo. Nell'esempio precedente la febbre ha un impatto diverso per chi lavora fuori casa rispetto a chi può rimanere a casa, per chi ha maggiori garanzie sul lavoro rispetto a chi non le ha, o in momenti di emergenza come quello da pandemia CoViD-19 che stiamo vivendo.

La disponibilità di combinazioni efficaci con tossicità diversificate consente di continuare la terapia, se efficace, scegliendo quella con lo spettro di tolleranza più favorevole per quello specifico paziente.

I tre casi clinici presentati sono un efficace esempio di quali siano le strategie di trattamento nel paziente con melanoma metastatico BRAF mutato. La ricerca di mutazione di V600 deve sempre essere richiesta, anche in un melanoma acrale in una paziente anziana, la presenza della mutazione allarga il ventaglio terapeutico e può aiutare nella definizione di una diagnosi istologica difficile.

In presenza di tossicità che influiscono sulla qualità della vita al punto da ostacolare l'assunzione della terapia stessa o la sua continuazione, si può ovviare con il cambio di combinazione, garantendo al paziente di continuare una terapia efficace.

L'insorgenza di resistenza non è scontata e non solo nei pazienti con basso carico tumorale, ma a volte anche in pazienti sintomatici e con forte carico se ottengono la remissione completa.

La sospensione definitiva del trattamento nella malattia metastatica è sconsigliata, anche se questo aspetto a nostro avviso, non è stato affrontato con disegni di studio idonei a fornire una evidenza definitiva.

Conflitto di interessi: VCS reports travel accomodation from Bristol Myers Squibb, personal fees from Pierre Fabre, Novartis, Merck Serono, MSD, and Sanofi.

- van Zeijla MCT, de Wreedec LC, van den Eertwegh AJM, et al. Survival outcomes of patients with advanced melanoma from 2013 to 2017: results of a nationwide population-based registry. Eur J Cancer 2020; 144: 242-51.
- 2. Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, et al. Molecular testing for BRAF mutations to inform melanoma treatment decisions: a move toward precision medicine. Modern Pathol 2018; 31: 24-38.
- 3. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417: 949-54.
- Maurer G, Tarkowski B, Baccarini M. Raf kinases in cancer-roles and therapeutic opportunities. Oncogene 2011; 30: 3477-88
- Sumimoto H, Imabayashi F, Iwata T, et al. The BRAF-MAPK signaling pathway is essential for cancer- immune evasion in human melanoma cells. J Exp Med 2006; 203: 1651-6.
- Bradley SD, Chen Z, Melendez B, et al. BRAFV600E coopts a conserved MHC class I internalization pathway to diminish antigen presentation and CD8+ T-cell recognition of melanoma. Cancer Immunol Res 2015; 3: 602-9.
- 7. Boni A, Cogdill AP, Dang P, et al. Selective BRAFV600E inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. Cancer Res 2010; 70: 5213-9.
- Knight DA, Ngiow SF, Li M, et al. Host immunity contributes to the antimelanoma activity of BRAF inhibitors. J Clin Invest 2013: 123: 1371-81.
- van der Kooij MK, Wetzel MJAL, Aarts MJB, et al. Age does matter in adolescents and young adults versus older adults with advanced melanoma; a national cohort study comparing tumor characteristics, treatment pattern, toxicity and response. Cancers 2020; 12:2072-87.
- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol 2011; 29: 1239-46.
- 11. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 1248-60.

- 12. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. Eur J Cancer 2020; 126: 33-44.
- 13. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. N Engl J Med 2019; 381: 626-3610.
- 14. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2521-32.
- 15. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE- 006). Lancet 2017; 390: 1853-62.
- 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: 1535-46.

- 17. Ma VT, Daignault-Newton S, Waninger JJ, et al. The impact of BRAF mutation status on clinical outcomes with anti-PD-1 monotherapy versus combination ipilimumab/nivolumab in treatment-naïve advanced stage melanoma. Pigment Cell Melanoma Res 2020 Oct 31; doi: 10.1111/pcmr.12944.
- 18. Donia M, Kimper-Karl ML, Høyer ML, et al. The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials. Eur J Canc 2017; 74: 89-95.
- Ben-Betzalel G, Baruch EN, Boursi B, et al. Possible immune adverse events as predictors of durable response to BRAF inhibitors in patients with BRAF V600emutant metastatic melanoma. Eur J Cancer 2018; 101: 229-35.
- 20. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. ESMO Open 2019; 4: 000491.

Recenti Prog Med 2021; 112: e40-e43

Combinazioni di trattamento nel melanoma metastatico BRAF mutato

ROBERTA DEPENNI¹

¹Oncologia Day Hospital, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.

Pervenuto il 21 dicembre 2020. Accettato il 18 gennaio 2021.

Riassunto. Le combinazioni di inibitori di BRAF e MEK rappresentano oggi la terapia di riferimento per i pazienti con melanoma metastatico con mutazione BRAF V600. Per il trattamento del melanoma metastatico sono disponibili tre trattamenti di combinazione con inibitori di BRAF e MEK: vemurafenib + cobimetinib, dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib. Questi 3 trattamenti di combinazione presentano distinti profili di sicurezza come si evince dai dati degli studi di fase III. Per esempio la febbre è stata osservata più frequentemente nei pazienti trattati con dabrafenib e trametinib, la fotosensibilità nei pazienti trattati con vemurafenib e cobimetinib mentre i pazienti trattati con la combinazione encorafenib + binimetinib presentano una maggiore incidenza di eventi avversi a carico dell'apparato gastrointestinale. Considerando la simile efficacia clinica dimostrata dalle tre combinazioni BRAFi + MEKi, la decisione terapeutica si basa spesso sul profilo degli effetti collaterali che caratterizza ciascuna delle combinazioni.

Parole chiave. BRAF inibitore, eventi avversi, MEK inibitore, melanoma metastatico, terapia di combinazione.

Treatment combinations in BRAF-mutant metastatic melanoma.

Summary. Combinations of BRAF and MEK inhibitors are now the standard treatment in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma. Three combination treatments with BRAF and MEK inhibitors are available for thetreatment of metastatic melanoma: vemurafenib + cobimetinib, dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib. These 3 combination treatments have distinct safety profiles as evidenced by the data from the phase III studies. For example, fever was observed more frequently in patients treated with dabrafenib and trametinib, photosensitivity in patients treated with vemurafenib and cobimetinib while patients treated with the encorafenib + binimetinib combination have a higher incidence of adverse events related to gastrointestinal system. Considering the similar clinical efficacy demonstrated by the three BRAFi + MEKi combinations, the therapeutic decision is often based on the side effect profile that characterizes each of the combinations.

Key words. Adverse events, BRAF inhibitor, combination therapy, MEK inhibitor, metastatic melanoma.

Introduzione

Il melanoma cutaneo costituisce il 4-5% di tutti i tumori cutanei, rappresentando la principale causa di morte per questo gruppo di tumori¹.

L'incidenza del melanoma è in costante crescita negli ultimi decenni. In Italia, la stima per il 2020 è di 14.863 nuovi casi di melanoma, con un incremento del 20% rispetto al 2019 e del 12% rispetto alla stima fatta nel 2011 per il 2020¹. Considerando i pazienti diagnosticati in tutti gli stadi di malattia, la sopravvivenza a 5 anni dopo la diagnosi risulta essere dell'85% nei maschi e dell'89% nelle femmine. La prognosi resta però altamente dipendente dallo stadio di malattia¹.

La mutazione genetica più comune nel melanoma interessa il gene BRAF che si presenta in circa la metà dei casi di melanoma metastastico².

La proteina BRAF mutata è in grado di attivare in maniera abnorme la proliferazione cellulare neoplastica². La via RAS-RAF-MEK-ERK, la più studiata tra le cascate della mitogen-activated protein kinase (MAPK), svolge un ruolo critico nella proliferazione, nella differenziazione e nella sopravvivenza cellulare. Anomalie nella sua regolazione dovute a mutazioni

sono coinvolte nella quasi totalità dei casi di melanoma, la forma più aggressiva di neoplasia della cute che deriva dalla divisione e dalla proliferazione incontrollata dei melanociti². Ciò si applica soprattutto alle proteine upstream RAS e RAF. L'isoforma B della RAF chinasi (BRAF), oltre a essere la più attiva nel determinare l'iperattivazione della via MAPK, è anche quella con il maggiore tasso di mutazioni, principalmente la V600E (80-90%) e la V600K (8%).

L'identificazione della mutazione BRAF V600 e la successiva introduzione di farmaci mirati a BRAF hanno cambiato radicalmente la pratica clinica e migliorato notevolmente il trattamento del melanoma metastastico³⁻⁷.

Per il trattamento del melanoma metastatico sono possibili tre trattamenti di combinazione con inibitori di BRAF e MEK (BRAFi/MEKi)³⁻⁷:

- vemurafenib + cobimetinib;
- dabrafenib + trametinib;
- encorafenib + binimetinib.

Questi trattamenti consentono di ottenere un elevato tasso di risposta e di migliorare la sopravvivenza globale e libera da malattia³⁻⁷.

Questi tre trattamenti presentano distinti profili di sicurezza. Mentre alcuni degli effetti collaterali sono effetti di classe, altri sono specifici delle molecole. Le differenze nella tollerabilità dei farmaci potrebbero essere in parte spiegate dalle loro caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche individuali.

Gli eventi avversi riscontrati nei vari studi sono risultati seri nel 34%-37%, un'interruzione del farmaco nel 13-15% dei casi e una riduzione/modificazione della dose nel 45%-55% dei casi. Eventi avversi maggiori di grado 3 sono stati riportati con più incidenza nei pazienti trattati con vemurafenib/cobimetinib (71%) rispetto a quelli trattati con gli altri regimi (52% dabrafenib/trametinib, 58% encorafenib/binimetinib)^{3,5-9}.

Le combinazioni di inibitori di BRAF e MEK rappresentano oggi la terapia di riferimento per il melanoma metastatico BRAF mutato. In assenza di chiari segnali di superiorità di una rispetto alle altre, la scelta terapeutica è basata sulle caratteristiche peculiari di ciascuna: in particolare, modalità e tempi di somministrazione, modalità di conservazione delle compresse e profilo degli effetti collaterali. Risultano essenziali la discussione e la condivisione della scelta con ogni paziente in modo da massimizzare l'aderenza terapeutica e i risultati clinici.

Caso clinico 1

Descriviamo il caso di una paziente di 50 anni, operaia metalmeccanica, con anamnesi familiare positiva per melanoma (la paziente ha un figlio sottoposto ad asportazione di melanoma), in trattamento ormonale sostitutivo per menopausa. In anamnesi patologica remota si segnala un intervento di colecistectomia all'età di 25 anni, asportazione di un nevo al dorso all'età di 20 anni per nevo benigno. La paziente soffre di vertigini parossistiche da patologia otolitica.

Ha eseguito una visita dermatologica per la comparsa da alcuni mesi di una lesione pigmentata sul piede destro. Nel mese di giugno 2019 la paziente è stata sottoposta ad asportazione della lesione pigmentata del dorso del piede destro. L'esame istologico ha evidenziato un melanoma a cellule epiteliodi, infiltrante il IV livello di Clark, in fase di crescita verticale, spessore secondo Breslow di 2,2 mm, numero

di mitosi x 2 mm² pari a 12, ulcerazione presente (1 mm di ampiezza), presente infiltrato linfocitario peritumorale e intratumorale, presenza di regressione focale, assenza di invasione vascolare e perinerurale e di microsatellitosi, assenza di nevo melanocitico preesistente, margini di resezioni laterali e profondo liberi da neoplasia (distanza minima 1 mm) pT3b.

L'esame TC total body con mdc effettuato nello stesso mese di giugno era risultato negativo.

Nel mese di luglio 2019 la paziente è stata sottoposta a radicalizzazione della lesione primitiva e asportazione del linfonodo sentinella in sede inguinale destro: sezioni di cute con fibrosi cicatriziale e flogosi cronica con cellule giganti tipo corpo estraneo, non evidenza di neoplasia residua.

Linfonodo con un unico cluster di poche cellule melanomatose in sede subcapsulare (pN1a). Lo stadio finale era quindi risultato essere un melanoma in stadio IIIC.

La caratterizzazione molecolare mediante NGS ha mostrato la presenza di una mutazione somatica del gene BRAF p.V600E.

Nel mese di agosto 2019 la paziente viene sottoposta a valutazione oncologica e in considerazione dello stadio di malattia (stadio IIIC a elevato rischio di recidiva) e della presenza di mutazione del gene BRAF le veniva proposta una terapia adiuvante con dabrafenib e trametinib per un anno.

Prima di iniziare la terapia adiuvante, la paziente è stata sottoposta a una nuova TC total body in considerazione del tempo intercorso dalla precedente valutazione radiologica.

L'esame TC total body con mdc effettuato nel mese di settembre mostrava la comparsa al polmone di un nodulo centroparenchimale di 15x10 mm al lobo inferiore di sinistra e un altro nodulo subpleurico di 7x6 mm al segmento anteriore del lobo superiore di destra e in esiti della recente biopsia linfonodale chirurgica in sede inguinale destra si osservavano alcuni linfonodi con asse corto infracentimetrico e morfologia globosa. Non altre lesioni sospette negli altri distretti corporei (figura 1).

La paziente si presentava alla visita oncologica in ottime condizioni generali, PS ECOG=0, asintomatica. Il valore di LDH era nei limiti di normali (=280 U/L vn 230-460). All'esame obiettivo non erano stati riscontrati reperti anomali.





Figura 1. TC TB settembre 2019.

In considerazione della recidiva di malattia a livello polmonare e linfonodale inguinale (stadio M1B) e della presenza di mutazione BRAF dopo discussione multidisciplinare, la paziente veniva candidata a un trattamento con dabrafenib 150 mg ×2/die in associazione a trametinib 2 mg/die che la paziente iniziava nel mese di ottobre 2019.

Dopo una settimana dall'inizio della terapia la paziente presentava brividi scuotenti associati alla comparsa di iperpiressia fino a 39 °C e cefalea intensa. Dopo sospensione della terapia per 48 ore la paziente riprendeva la terapia oncologica a dosaggio pieno. Dopo 10 giorni compariva nuovamente iperpiressia ricorrente fino a 39 °C associata a cefalea. La terapia oncologica con dabrafenib e trametinib veniva ulteriormente sospesa fino a scomparsa della sintomatologia febbrile per altre 72 ore. Sono stati eseguiti anche accertamenti tra cui esami ematici, emocolture e urinocoltura risultati nella norma. Dopo la seconda sospensione di terapia la paziente riprende la terapia a dosaggio ridotto al 75% con dabrafenib 100 mg ×2/die e trametinib 1,5 mg/die.

Durante il secondo mese di trattamento si assisteva ad altri due episodi di febbre elevata associata a malessere generale e cefalea, nonostante la riduzione del dosaggio terapeutico.

Dal terzo mese di terapia per il perdurare degli episodi febbrili veniva associata alla terapia oncologica con dabrafenib e trametinib terapia steroidea con prednisone 25 mg 1 cp/die.

Nel mese di dicembre 2019 è stata eseguita una TC total body di rivalutazione che mostrava la scomparsa del nodulo polmonare centroparenchimale a sinistra e scomparsa del nodulo subpleurico al segmento anteriore del polmone di destra, non più evidenti linfonodi in sede inguinale precedentemente descritti (figura 2).

Nonostante l'associazione della terapia steroidea la paziente ha continuato a presentare episodi febbrili associati a malessere generale che hanno comportato la sospensione della terapia per periodi sempre più prolungati.

In considerazione della frequenza degli episodi febbrili nonostante la riduzione posologica e l'associazione di terapia steroidea, è stato interrotto il trattamento con dabrafenib e trametinib e richiesto l'uso nominale di encorafenib e binimetinib.

Nel mese di febbraio 2020 la paziente ha iniziato la terapia con encorafenib 450 mg/die e binimetinib 45 mg \times 2/die, senza terapia steroidea associata.

Dopo il primo mese di terapia ha riferito stipsi di grado lieve e non ha più presentato episodi febbrili.

Dopo 2 mesi si è registrato un rialzo delle CPK fino a 200 U/L (v. 24-170), asintomatico, che si sono normalizzate al 4 mese di terapia.

Dopo 6 mesi di terapia la paziente ha presentato un aumento degli enzimi epatici (GOT=37 U/L vn 1-31 e GPT= 61 U/L vn 1-31). Questi eventi avversi di grado lieve e asintomatici non hanno determinato sospensione di terapia né riduzione della dose.

Sono state eseguite altre TC total body di rivalutazione, l'ultima delle quali nel mese di ottobre 2020, che non hanno mostrato modificazioni del quadro radiologico; in particolare, la paziente permaneva in risposta completa a livello polmonare e linfonodale dopo 12 mesi dall'inizio della terapia. I livelli di LDH si sono sempre mantenuti entro la norma.

La paziente attualmente prosegue la terapia con encorafenib e binimetinib a dosaggio pieno senza interruzioni né modificazioni del dosaggio con favorevole tollerabilità e mantenimento di una buona qualità di vita (figura 3).

Conclusioni

Le combinazioni degli inibitori di BRAF e inibitori di MEK sono altamente efficaci nella terapia del melanoma metastatico BRAF mutato e hanno dimostrato di migliorare significativamente la OS, la PFS e il tasso di ORR in tutti i principali trial randomizzati di fase III e rappresentano una delle strategie di elezione di trattamento del melanoma BRAF mutato³⁻⁸.

Le terapie con gli inibitori di BRAF e MEK sono associate a eventi avversi caratteristici con un profilo di tossicità talvolta unico che può influire sulla tollerabilità complessiva e sulla capacità di fornire un trattamento ottimale³⁻⁷.

Per esempio, la febbre è un evento avverso molto comune che si osserva in circa il 51-53% dei pazienti trattati con dabrafenib e trametinib, evento avverso spesso limitante la dose e la terapia che può portare





Figura 2. TC TB dicembre 2019.

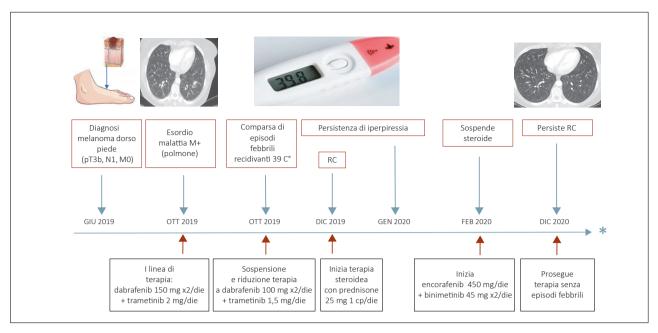


Figura 3. Timeline del percorso di cura della paziente. Legenda: RC= risposta completa.

a frequenti interruzioni del trattamento e a limitazioni della qualità di vita dei pazienti come nel caso clinico descritto. La combinazione encorafenib più binimetinib ha un'incidenza di piressia significativamente inferiore rispetto a dabrafenib più trametinib (19,8%)^{10,11}.

Le differenze nei profili degli effetti collaterali possono essere utilizzate per adattare la prescrizione al singolo paziente, ma anche per passare da una combinazione di BRAFi + MEKi a un'altra combinazione di BRAFi + MEKi quando si verificano effetti collaterali che possono compromettere il prosieguo della terapia oncologica.

Conflitto di interessi: RD dichiara di ricevere onorari per letture da MSD, Novartis, BMS, Pierre Fabre.

- 1. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2020.
- 2. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417: 949-54.
- 3. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 603-14.

- 4. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2015; 386:
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371: 1867-76.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med 2014; 371: 1877-88.
- Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. J Clin Oncol 2018; 36: 667-73.
- 8. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. N Engl J Med 2019; 381: 626-36.
- 9. Hamid O, Cowey CL, Offner M, Faries M, Carvajal RD. Efficacy, safety and tolerability of approved combination BRAF and MEK inhibitor regiments for BRAF-mutant melanoma. Cancers 2019; 11: 1642.
- 10.Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the columbus study: incidence, course and management. EJC 2019; 119: 97-106.
- 11. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. Eur J Cancer 2020; 126: 33-44.

Recenti Prog Med 2021; 112: e44-e48

Un caso di melanoma acrale amelanotico BRAF mutato del piede

LUISA PICCIN¹

¹UOSD Oncologia del Melanoma, Istituto Oncologico Veneto (IOV) - IRCCS, Padova.

Pervenuto il 15 gennaio 2021. Accettato il 20 gennaio 2021.

Riassunto. Descriviamo il caso di una donna di 75 anni, con diagnosi di melanoma acrale amelanotico BRAF mutato del piede, localmente avanzato alla diagnosi (pT4bN3c, AJCC 8th ed.), recidivato a livello muscolare, sottocutaneo e polmonare a meno di un anno dal completamento della linfoadenectomia inguino-iliaca-otturatoria. Il trattamento con encorafenib + binimetinib in prima linea ha consentito una risposta completa della durata di 37 mesi, seguita da una risposta parziale ad anti-PD-1 di seconda linea che persiste dopo 19 mesi.

Parole chiave. Anti-PD1, BRAF mutato, melanoma, melanoma acrale amelanotico, terapia target.

Amelanotic acral melanoma originating from the foot: a clinical case.

Summary. We will present the case of a 75-year-old woman diagnosed with an amelanotic acral melanoma originating from the left foot relapsed to the lung and to muscular and subcutaneous tissues less than one year after the surgical treatment (pT4bN3c, AJCC 8th ed.) of the primary lesion. Treated with first-line encorafenib + binimetinib, the patient reported a complete response lasting 37 months and followed by a partial response, still ongoing after 19 months, to anti-PD-1 antibody second line therapy.

Key words. Amelanotic acral melanoma, anti-PD-1, BRAF-mutated, melanoma, target therapy.

Introduzione

Il melanoma è un tumore aggressivo, poco sensibile alla chemioterapia e alla radioterapia, la cui prognosi in fase avanzata è di recente significativamente migliorata grazie all'introduzione degli inibitori dei checkpoint immunologici e della terapia a bersaglio molecolare, con un incremento della sopravvivenza a 5 anni dall'8-12% del 2011 all'attuale 30-52% in relazione alle caratteristiche della malattia e del paziente¹. Nel soggetto affetto da melanoma avanzato BRAF mutato entrambe le nuove strategie terapeutiche sono applicabili in prima linea e non esistono a oggi risultati definitivi di studi prospettici che ne confrontino l'impiego in questo setting. Pertanto l'approccio terapeutico upfront, da preferire nei pazienti BRAF mutati, rappresenta una delle questioni più dibattute e cruciali nel trattamento sistemico di questa patologia. Descriviamo qui il caso di una donna di 75 anni che è stata trattata per una recidiva muscolare, sottocutanea e polmonare di melanoma inizialmente con terapia target e, in seguito a progressione (dopo una risposta completa durata 37 mesi), con immunoterapia. A oggi, dopo oltre 18 mesi di trattamento con anti-PD1, la paziente persiste in risposta parziale.

Caso clinico

Nel dicembre 2013 una donna di 67 si presentava per visita dermatologica in seguito alla presenza di una

lesione nodulare ulcerata non pigmentata alla pianta del piede sinistro. La paziente riferiva la persistenza della lesione da 5 anni, con iniziale regressione dopo trattamenti topici seguiti da accrescimento con dolore alla deambulazione e comparsa di ulcerazione negli ultimi mesi.

L'anamnesi riportava familiarità per carcinoma del colon-retto (madre e sorella) e tumore della mammella (zia paterna), sindrome metabolica con ipertensione e ipercolesterolemia e presenza di ernia iatale sintomatica, per cui era in trattamento con magaldrato anidro 800 mg ×2/die, domperidone 10 mg a.b., lansoprazolo 30 mg/die, valsartan 40 mg/die, nebivololo 1,25 mg/die, simvastatina 10 mg/die.

Sottoposta a biopsia escissionale nel gennaio 2014, il patologo descriveva la lesione come «neoplasia a noduli multipli con aspetti marcatamente infiltrativi ed interessamento sia del margine profondo che dei laterali». La positività immunoistochimica delle cellule tumorali, sia per s100 che per HMB45, aspetto per lo più puntiforme, orientava per la diagnosi di melanoma acrale amelanotico.

La paziente veniva riferita all'Istituto Oncologico Veneto dove veniva richiesta la revisione dei preparati istologici. La revisione descriveva: «Frammenti di cute acrale con localizzazione dermo-ipodermica di neoplasia maligna ad elementi epitelioidi di medie dimensioni con scarso citoplasma e con nuclei vescicolosi, talora con evidente nucleolo eosinofilo, riuniti in un pattern di crescita plurinodulare ed infiltrativo. Presenti numerose figure mitotiche (6/7 mm²) e aspetti di invasione angiolinfatica. Non evi-

dente componente giunzionale. Le indagini immunoistochimiche evidenziano positività zonale per S100, positività diffusa per Melan-A, positività focale per HMB45, negatività per citocheratina e desmina. Il quadro morfologico e quello immunofenotipico complessivo ponevano diagnosi differenziale tra localizzazione di melanoma e sarcoma a cellule chiare. Le indagini molecolari eseguite con metodica FISH con sonda Vysis EWSR1 Break Apart non hanno evidenziato riarrangiamenti del gene EWSR, mentre è risultata presente mutazione V600E del gene BRAF supportando maggiormente l'ipotesi diagnostica di melanoma».

Nell'aprile 2014 si procedeva, previa stadiazione strumentale negativa, a radicalizzazione del primitivo e biopsia del linfonodo sentinella. L'istologico dell'allargamento documentava «localizzazione dermo-ipodermica di neoplasia maligna a piccole cellule, con elevato indice mitotico (24 mitosi/mm²) in cute con zone di fibrosi cicatriziale. Il quadro morfologico e quello immunofenotipico complessivo e i risultati dell'analisi molecolare deponevano per melanoma a piccole cellule». Nella ricerca del linfonodo sentinella venivano asportati 4 linfonodi tutti con depositi multipli di malattia e con interessamento embolico del tessuto adiposo perilinfonodale in più punti.

Nel luglio 2014 veniva sottoposta a linfoadenectomia inguino-iliaco-otturatoria con asportazione di 32 linfonodi istologicamente negativi e metastasi di 3 mm nel tessuto adiposo perilinfonodale (stadio finale di malattia IIIC (pT4bN3c) sec. AJCC 8th ed.) e successivamente avviata a follow-up con TC total body ogni 3 mesi.

La TC del gennaio 2015 evidenziava la comparsa a livello della regione inguino-crurale sinistra di secondarismi muscolari e sottocutanei non suscettibili di chirurgia e poneva il sospetto di metastasi polmonari, confermate e incrementate per numero e dimensioni a successiva TC del marzo 2015. I valori dell'LDH risultavano nei limiti di norma.

La paziente accettava l'arruolamento nel protocollo COLUMBUS e veniva randomizzata al braccio di trattamento combinato con encorafenib 450 mg/die e binimetinib 45 mg ×2/die. La TC basale documentava multipli noduli polmonari (il maggiore di 10 mm al lobo superiore di sinistra), muscolari (il maggiore di 25 mm nel contesto del muscolo sartorio) e sottocutanei (il maggiore di 10 mm sul versante antero-mediale della coscia, caudalmente alla cicatrice chirurgica) (figura 1). Dalla prima rivalutazione, effettuata dopo 2 cicli di trattamento, si osservava una riduzione maggiore del 50% di tutte le lesioni, con l'ottenimento di una remissione completa al controllo del aprile 2016, dopo 13 cicli di trattamento (figura 2).

A maggio 2018 comparivano 3 localizzazioni polmonari nuove (la maggiore di 9 mm) e un ispessimento pleurico di 5 mm in corrispondenza del segmento lingulare superiore: le dimensioni esigue non permettevano un'adeguata caratterizzazione, quindi si decideva, in accordo con la paziente, di proseguire la terapia e rivalutare il quadro, che rimaneva sostanzialmente stabile per circa 6 mesi. Nel novembre 2018 comparivano nuove lesioni polmonari (la maggiore di 23 mm nel segmento lingulare superiore) e almeno 3 lesioni sottocutanee in regione ipogastrica (la maggiore di 12 mm): la paziente interrompeva il trattamento sperimentale con encorafenib e binimetinib per progressione confermata di malattia e passava a immunoterapia con nivolumab 480 mg flat dose q28 ottenendo un quadro di risposta parziale, confermato anche alla

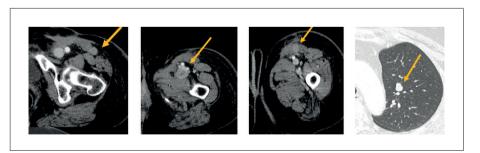


Figura 1. TC basale del marzo 2015.

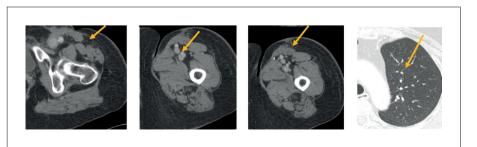


Figura 2. RC dell'aprile 2016.

rivalutazione di giugno 2020. La terapia target è stata complessivamente ben tollerata, con esclusione di episodi di instabilità pressoria mai superiore al G2, con necessità di aggiustamento terapeutico (con sostituzione di valsartan 40 mg/die con l' associazione valsartan+idroclorotiazide 80+12,5/die), episodi di cefalea, rash e rialzo della creatininfosfochinasi (G2). La frazione di ejezione ventricolare sinistra (FEVS) al basale era del 64% e all'interruzione del trattamento risultava del 58%. Eritema e prurito cutaneo G2 risultavano invece le principali tossicità correlabili alla somministrazione di nivolumab, ben controllate dall'aggiunta di prednisone 10 mg/ die. Nel corso di entrambi i tipi di trattamento la paziente ha avuto incremento di algie dorso-lombari G2 (NRS max 7) controllate con oppiacei e correlate alla presenza di ernia discale a livello di D4-D5. Nel novembre 2017 (in corso di terapia target), in seguito a screening senologico, si poneva indicazione a biopsia mammaria per il riscontro di calcificazioni dubbie in area di 2,5 cm alla mammella destra. Il report del patologico documentava carcinoma intraduttale NTS della mammella G3 Ki67 50%, PgR 10%, ER 10% che richiedeva mastectomia per la presenza di multifocalità diffusa. Sulla biopsia mammaria è stata eseguita la valutazione molecolare di BRAF. NRAS, KRAS, tutti WT. Considerata la familiarità per tumore mammario, l'età della paziente e la presenza di sindrome metabolica con sovrappeso, veniva esclusa la correlazione con il trattamento oncologico in corso, e veniva autorizzata la prosecuzione di encorafenib + binimetinib (figura 3).

Discussione

Il melanoma è un tumore aggressivo che origina dai melanociti². In Italia questa neoplasia rappresenta rispettivamente la seconda e terza causa più frequente di morte per cancro tra gli uomini e le donne sotto i 50 anni³, con implicazioni sociali rilevanti sia in termini di salute che economici. Nell'ultimo decennio l'approccio sistemico al melanoma avanzato (MA) è radicalmente cambiato, essenzialmente grazie all'introduzione degli inibitori dei checkpoint immunologici e della terapia a bersaglio molecolare. Relativamente alla terapia target, le mutazioni attivanti più comunemente presenti nelle cellule di melanoma sono quelle a carico dei geni BRAF, NRAS e KIT4, che possono provocare alterazioni nelle vie di segnale intracellulare esitando in una proliferazione cellulare incontrollata del melanocita^{5,6}. Le mutazioni più frequenti sono quelle a carico del proto-oncogene BRAF: sostituzioni a singolo nucleotide a livello del codone 600 si riscontrano in circa il 50% dei melanomi, con maggiore frequenza nelle neoplasie insorte a livello della cute fotoesposta⁷. Nel 2011 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'utilizzo del primo inibitore di BRAF (vemurafenib) per il trattamento del melanoma avanzato BRAF V600 mutato^{8,9}, mentre nel 2013 e nel 2018 sono diventati prescrivibili rispettivamente dabrafenib10 ed encorafenib11. Quest'ultimo in particolare lega la proteina BRAF mutata in modo più duraturo, e provoca un'inibizione proliferativa maggiore grazie

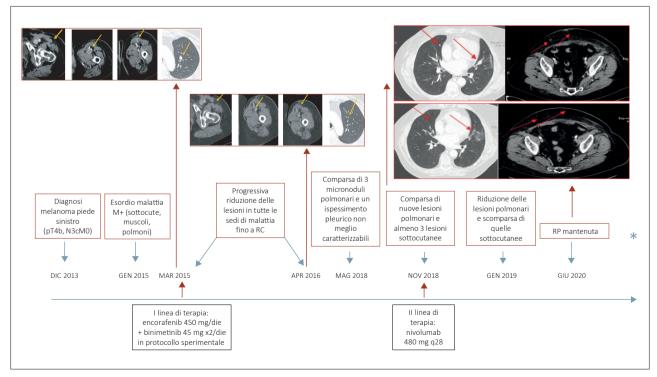


Figura 3. Timeline del percorso di cura della paziente. Legenda: RP= risposta parziale.

alla minore IC50 e al maggiore tempo di dissociazione dalla proteina¹¹⁻¹³, come evidenziato dalla parte I dello studio COLUMBUS in cui la sopravvivenza mediana dell'encorafenib è statisticamente superiore a quella del vemurafenib (23,5 vs 16,9 mesi, HR=0,76 (95% CI 0,58-0,98)¹⁴. La strategia di doppia inibizione con BRAF- e MEK-inibitore (BRAFi e MEKi, rispettivamente), valutata in diversi studi di fase II randomizzati e di fase III, si è dimostrata non solo più efficace in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e di sopravvivenza globale (OS), rispetto all'uso del solo BRAFi, ma anche meglio tollerata¹⁴⁻¹⁷. Per i diversi tipi di combinazione non esistono a oggi studi di confronto diretto, sia per efficacia sia per tollerabilità, ma tutti i lavori pubblicati evidenziano, accanto ad alcune tossicità di classe, spettri diversi delle tossicità di molecola che possono variare a seconda delle caratteristiche del paziente, rendendo una combinazione meglio tollerata di un'altra¹⁸. L'altra strategia terapeutica affermatasi negli ultimi anni nel trattamento del melanoma è rappresentata dall'immunoterapia. Il melanoma è considerato una neoplasia altamente immunogenica ma, nonostante l'alto carico mutazionale promuova la risposta immunitaria, le cellule neoplastiche possono frequentemente mettere in atto meccanismi di immunescape finalizzati a impedire il loro riconoscimento o l'eliminazione da parte del sistema immunitario¹⁹. Uno dei più importanti meccanismi di evasione della risposta immune è l'up-regolazione degli immunocheckpoint, in particolare di CTLA4 e PD-1, che rappresentano il bersaglio dei farmaci immunoterapici (ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab) a oggi in uso in questo setting^{20,21}. Gli anticorpi anti-PD1 nivolumab e pembrolizumab si sono dimostrati superiori a ipilimumab in termini di tasso di risposta (RR) (33,7% vs 11,9% per pembrolizumab e 44% vs 19% per nivolumab²², PFS (31,2% vs 13,5% a 2 anni con una mediana di 5,6 mesi vs 2,8 per pembrolizumab, 29% vs 8% a 5 anni con una mediana di 6,9 vs 2,9 per nivolumab) e OS (55% a 2 anni pembolizumab e 52% e 44% a 2 e 5 anni per nivolumab)^{23,24}. L'associazione di nivolumab con ipilimumab arriva a una OS a 5 anni del 52%, con beneficio anche nei pazienti mutati anche se con incremento consistente della tossicità²². Non esistono a oggi risultati definitivi di studi prospettici che testino la migliore sequenza di trattamento per i pazienti mutati. I vantaggi della terapia target sono la rapidità di risposta, la bassa resistenza intrinseca e la rapida reversibilità delle tossicità con l'interruzione del trattamento²⁵. I vantaggi dell'immunoterapia sono la minore resistenza acquisita con sopravvivenze a 5 anni superiori a quelle osservate con la terapia target, anche se in confronti indiretti, ma con una maggiore mortalità nei primi sei mesi di trattamento^{22,25,26}. A complicare la scelta si aggiunge l'osservazione che tutti gli studi hanno evidenziato una minore efficacia di entrambi i trattamenti applicati in seconda linea rispetto alla prima linea²⁷. In attesa dei risultati degli studi randomizzati di seguenza e di confronto, la scelta clinica si basa essenzialmente sulle caratteristiche della malattia, del paziente e delle sue preferenze. La nostra paziente presentava una diagnosi di melanoma acrale amelanotico, forma (quella acrale) caratterizzata da un ridotto carico mutazionale, con alterazioni di BRAF e KIT rispettivamente nel 10-35% e nel 3%-36% dei casi²⁸⁻³⁰, e nella quale l'efficacia dell'immunoterapia è riportata inferiore a quella osservata per il melanoma che insorge in aree foto-esposte (OS mediana 17 mesi, OS a 5 anni 34 %)³¹; dati simili sono stati pubblicati anche da Nakamura et al.³². Oltre al tipo istologico, l'elevato indice mitotico nella lesione primitiva e la recidiva presentatasi a un anno dalla chirurgia ci hanno indotto a ritenere la malattia a rapido rischio di evoluzione e a considerare possibilmente più vantaggioso il trattamento con anti-BRAF. Inoltre la presenza della mutazione di BRAF può indurre immunoresistenza³³. Il tempo alla progressione di 37 mesi è oltre il doppio dei 14,9 mesi mediani osservati nello studio COLUMBUS, a fronte di una qualità di vita mantenuta discreta per tutta la durata del trattamento. La risposta parziale mantenuta a 19 mesi con anti-PD-1 fa ipotizzare che nei pazienti con durata di risposta superiore alla media con terapia target non si instauri resistenza all'immunoterapia. Pur essendo le sedi di metastasi alla progressione dopo encorafenib e binimetib nel sottocutaneo e nel polmone come all'inizio del trattamento di prima linea, nessuna delle lesioni iniziali è progredita e presente, dato interpretabile come presenza di cloni diversi di malattia, emersi nel corso della pressione proliferativa, ma non resistenti all'immunoterapia. La tolleranza all'immunoterapia è buona e per nulla condizionata dal precedente trattamento con BRAFi e MEKi.

Conclusioni

Nell'attesa che studi prospettici di sequencing ci diano ulteriori informazioni riguardo alle strategie di trattamento più promettenti, nel paziente affetto da melanoma BRAF mutato la scelta dell'approccio di prima linea deve basarsi su un'attenta valutazione del paziente, delle opzioni percorribili e delle caratteristiche cliniche e biologiche della malattia. Relativamente al caso qui descritto, pur non potendo dimostrare che la scelta inversa sarebbe stata meno vantaggiosa o svantaggiosa, in base alle evidenze disponibili e riportate, riteniamo che il percorso terapeutico di questa paziente sia condivisibile e riproponibile.

Conflitto di interessi: LP ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico.

- 1. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida. Milano: AIOM, 2020.
- Chopra A, Sharma R, Rao UNM. Pathology of melanoma. Surg Clin North Am 2020; 100: 43-59.

- 3. I numeri del Cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRTUM 2019 (www-AIRTUM.it).
- 4. Goldinger SM, Murer C, Stieger P, Dummer R. Targeted therapy in melanoma the role of BRAF, RAS and KIT mutations. EJC Suppl 2013; 11: 92-6.
- 5. Shtivelman E, Davies MQ, Hwu P, et al. Pathways and therapeutic targets in melanoma. Oncotarget 2014; 5: 1701-52.
- Nikolaou VA, Stratigos AJ, Flaherty KT, Tsao H. Melanoma: new insights and new therapies. J Invest Dermatol 2012; 132 (3 Pt 2): 854-63.
- 7. Sullivan RJ, Flaherty KT. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. Eur J Cancer 2013; 49: 1297-304.
- 8. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011; 364: 2507-16.
- Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. Ann Oncol 2017; 28: 2581-7.
- 10. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012; 380: 358-65.
- 11. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 603-15.
- 12. Koelblinger P, Thuerigen O, Dummer R. Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma. Curr Opin Oncol 2018; 30: 125-33.
- 13. Stuart DD, Li N, Poon DJ, et al. Abstract 3790: Preclinical profile of LGX818: a potent and selective RAF kinase inhibitor. Cancer Research 2012; 72: 3790.
- 14. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 1315-27.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371: 1867-76.
- 16. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015; 372: 30-9.
- 17. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med 2014; 371: 1877-88.
- 18. Subbiah V, Baik C, Kirkwood JM. Clinical development of BRAF plus MEK inhibitor combinations. Trends Cancer 2020; 6: 797-810.
- 19. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012; 12: 252-64.

- 20. Passarelli A, Mannavola F, Stucci LS, Tucci M, Silvestris F. Immune system and melanoma biology: a balance between immunosurveillance and immune escape. Oncotarget 2017; 8: 106132-42.
- 21. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363: 711-23.
- 22. 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: 1535-46.
- 23. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2521-32.
- 24. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, openlabel phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet 2017; 390: 1853-62.
- 25. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. N Engl J Med 2019; 381: 626-36.
- 26. Cowey CL, Boyd M, Aguilar KM, Beeks A, Krepler C, Scherrer E. An observational study of drug utilization and associated outcomes among adult patients diagnosed with BRAF-mutant advanced melanoma treated with first-line anti-PD-1 monotherapies or BRAF/MEK inhibitors in a community-based oncology setting. Cancer Med 2020; 9: 7863-78.
- 27. Johnson DB, Pectasides E, Feld E, et al. Sequencing treatment in BRAFV600 mutant melanoma: anti-PD-1 before and After BRAF Inhibition. J Immunother 2017; 40: 31-5.
- 28. Moon KR, Choi YD, Kim JM, et al. Genetic alterations in primary acral melanoma and acral melanocytic nevus in Korea: common mutated genes show distinct cytomorphological features. Invest Dermatol 2018; 138: 933-45.
- 29. Niu HT, Zhou QM, Wang F, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase break points and oncogenic mutation profiles in acral/mucosal melanomas. Pigment Cell Melanoma Res 2013; 26: 646-53.
- Rabbie R, Ferguson P, Molina-Aguilar C, Adams DJ, Robles-Espinoza CD. Melanoma subtypes: genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. J Pathol 2019; 247: 539-51.
- 31. Klemen ND, Wang M, Rubinstein JC, et al. Survival after checkpoint inhibitors for metastatic acral, mucosal and uveal melanoma. J Immunother Cancer 2020; 8: e000341.
- 32. Nakamura Y, Namikawa K, Yoshino K, et al. Anti-PD1 checkpoint inhibitor therapy in acral melanoma: a multicenter study of 193 Japanese patients. Ann Oncol 2020; 31: 1198-206.
- 33. Ilieva KM, Correa I, Josephs DH, et al. Effects of BRAF mutations and BRAF inhibition on immune responses to melanoma. Mol Cancer Ther 2014; 13: 2769-83.

Efficacia a lungo termine del trattamento di combinazione con encorafenib e binimetinib: caso clinico

FRANCESCO SPAGNOLO¹

¹Oncologia Medica 2, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova.

Pervenuto il 21 dicembre 2020. Accettato il 15 gennaio 2021.

Riassunto. Il trattamento di combinazione con gli inibitori di BRAF e MEK rappresenta uno standard terapeutico nei pazienti con melanoma avanzato che presentano una mutazione di BRAF in V600. Alle due combinazioni di farmaci già disponibili dal 2015 (dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib), si è aggiunta recentemente la possibilità di prescrivere una terza combinazione di inibitori di BRAF e MEK, encorafenib e binimetinib, che presentano un profilo di attività clinica ed efficacia a lungo termine sostanzialmente sovrapponibile rispetto ai trattamenti precedentemente registrati, con una minore freguenza di alcuni effetti collaterali che hanno un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti, quali l'iperpiressia e la fotosensibilità. In questo articolo, viene presentato e discusso il caso di una paziente con melanoma trattata con encorafenib e binimetinib nel contesto dello studio clinico di fase 3 COLUMBUS con un focus sulla sua gestione nel corso della pandemia causata dal virus SARS-CoV-2.

Parole chiave. Binimetinib, BRAF, COLUMBUS encorafenib, melanoma, MEK, targeted therapy.

Introduzione

Il trattamento di combinazione con gli inibitori di BRAF e MEK rappresenta uno standard terapeutico nei pazienti con melanoma avanzato che presentano una mutazione di BRAF in V600^{1,2}. Alle due combinazioni di farmaci già disponibili dal 2015 (dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib)3,4, si è aggiunta recentemente la possibilità di prescrivere una terza combinazione di inibitori di BRAF e MEK, encorafenib e binimetinib, che presenta un profilo di attività clinica ed efficacia a lungo termine sostanzialmente sovrapponibile rispetto ai trattamenti precedentemente registrati, con una minore frequenza di alcuni effetti collaterali che hanno un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti, quali l'iperpiressia e la fotosensibilità⁵⁻⁷. All'ultimo aggiornamento dei dati dello studio randomizzato di fase 3 COLUMBUS con encorafenib+binimetinib, con un follow-up mediano superiore a 4 anni, il regime attualmente in indicazione (encorafenib 450 mg/die e binimetinib 45 mg ×2/ die) ha ottenuto una mediana di sopravvivenza globale pari a 33,6 mesi, con una sopravvivenza libera da progressione pari a 14,9 mesi; il 76% dei pazienti ha ottenuto una risposta parziale o completa al trattaLong-term efficacy of encorafenib plus binimetinib combined treatment: case report.

Summary. Combination treatment with BRAF plus MEK inhibitors is a standard of care in patients with BRAF-mutant advanced melanoma. In addition to dabrafenib+trametinib and vemurafenib+cobimetinib, a new combination of BRAF and MEK inhibitors, encorafenib and binimetinib, was recently introduced into clinical practice. Encorafenib plus binimetinib achieved similar efficacy to that observed with previously available combinations, but incidence of some toxicities such as pyrexia and photosensitivity, which have a relevant impact on patients quality of life, is lower. In this article, the case of a patient who received encorafenib and binimetinib within the phase 3 trial COLUMBUS is presented and discussed, with a focus on the clinical management during the pandemic caused by SARS-CoV-2 virus.

Key words. BRAF, binimetinib, COLUMBUS encorafenib, melanoma, MEK, targeted therapy.

mento. Il 16% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di effetti collaterali. A 3 anni, il 47% dei pazienti era in vita⁶. Reazioni da fotosensibilità di ogni grado si sono verificate nel 3,6% dei pazienti trattati con la combinazione di encorafenib+binimetinib (contro il 34% di vemurafenib+cobimetinib)⁴, mentre l'iperpiressia di ogni grado si è verificata nel 19,8% dei casi (contro il 59% di dabrafenib+trametinib)^{6,8}. Nella pooled analysis a 5 anni dei due studi di fase 3, la combinazione di dabrafenib+trametinib ha ottenuto una sopravvivenza mediana pari a 25,9 mesi, con una sopravvivenza mediana libera da progressione pari a 11,1 mesi; il 44%, 37% e il 34% dei pazienti erano vivi a 3, 4 e 5 anni, rispettivamente³.

In questo articolo, viene presentato e discusso il caso di una paziente con melanoma trattata con encorafenib e binimetinib nel contesto dello studio clinico di fase 3 COLUMBUS con un *focus* sulla sua gestione nel corso della pandemia causata dal virus SARS-CoV-2.

Caso clinico

La storia oncologica della paziente, nata nel 1947, inizia nel 2003 con l'asportazione di un melanoma del dorso con spessore secondo Breslow 0,6 mm, ul-

cerazione presente, 1 mitosi/mm². Alla biopsia del linfonodo sentinella non si riscontravano localizzazioni metastatiche. Ha eseguito pertanto followup dermato-oncologico senza riscontro di recidive di malattia fino a marzo 2015, quando si recava in Pronto Soccorso per dolore addominale. All'ecografia dell'addome eseguita al Pronto Soccorso, si riscontravano nodulazioni sospette per localizzazioni secondarie a livello epatico e dei linfonodi addominali, per cui la paziente veniva riferita al reparto di oncologia medica. Alla stadiazione strumentale con TC total body + encefalo con mezzo di contrasto si riscontravano localizzazioni secondarie polmonari, spleniche, epatiche e linfonodali, oltre a una voluminosa metastasi di pertinenza ileale con invaginazione intestinale. A causa dell'elevato rischio di occlusione intestinale e di sanguinamento, si programmava resezione chirurgica della lesione ileale e dei linfonodi mesenterici. A maggio 2015 la paziente veniva quindi sottoposta a resezione segmentaria di tenue con resezione dei linfonodi del meso; la diagnosi istologica confermava il sospetto di localizzazione metastatica ileale e linfonodale di melanoma, e l'analisi mutazionale riscontrava la presenza della mutazione di BRAF V600E.

Considerato l'alto carico di malattia, e la presenza della mutazione di BRAF, veniva proposto alla paziente l'arruolamento nello studio clinico randomizzato di fase 3 COLUMBUS con encorafenib+binimetinib vs inibitori di BRAF in monoterapia (figura 1). Eseguite tutte le procedure di screening, la paziente risultava eleggibile e veniva randomizzata nel braccio di combinazione con encorafenib 450 mg/die + binimetinib 45 mg ×2/die (pari al dosaggio attualmente in indicazione).

A 5 giorni dall'inizio della terapia, la paziente ci contattava per riferire la comparsa di scotomi scintillanti; ritenendo che tale effetto collaterale fosse da imputarsi all'inibitore di MEK, si sospendeva temporaneamente la terapia con binimetinib e si richiedeva consulenza oculistica. A 24 ore dalla sospensione dell'inibitore di MEK, la sintomatologia oculare era già risolta, e alla visita oculistica effettuata il giorno successivo non si riscontrava alcun reperto obiettivo e non sussistevano controindica-

zioni alla ripresa della terapia con binimetinib a dosaggio pieno. Tuttavia, dopo 4 giorni dalla riassunzione del farmaco, ricompariva la sintomatologia soggettiva oculare. Considerato il breve intervallo libero da tossicità oculare, e l'assenza di reperti obiettivi al nuovo esame oculistico, si decideva, in accordo con il protocollo, di riprendere binimetinib con un livello di riduzione di dose, passando quindi da 45 mg a 30 mg ogni 12 ore.

Alla prima rivalutazione strumentale di malattia, eseguita a settembre 2015, si osservava una risposta parziale secondo i criteri RECIST 1.19, con una regressione tumorale superiore al 30% in tutte le sedi (figura 2). Alle rivalutazioni strumentali successive, si dimostrava una progressiva regressione di tutte le lesioni fino all'ottenimento della risposta radiologica completa ad agosto 2016, a circa 14 mesi dall'inizio della terapia con encorafenib+binimetinib, senza il riscontro di ulteriori tossicità eccetto ipercheratosi palmo-plantare di grado 1 gestita con terapia topica (crema all'urea).

A partire da marzo 2020 l'emergenza sanitaria causata dalla pandemia di CoViD-19 ha imposto un adeguamento delle procedure per la gestione della sicurezza della paziente per ridurre il rischio di infezione. Tenendo in considerazione la favorevole tollerabilità al trattamento, l'assenza di sintomi, il lungo intervallo di tempo dall'inizio della terapia (45 mesi, con la maggior parte degli effetti collaterali che si concentrano nei primi 6 mesi di terapia), e in accordo con il medical monitor dello studio COLUMBUS, si decideva di proseguire la somministrazione della terapia orale senza alcuna variazione, ma di rimandare alcune procedure quali visita oculistica, visita cardiologica con ecocardiogramma, visita dermatologica. La terapia orale veniva consegnata a domicilio, e la paziente veniva periodicamente sentita telefonicamente per accertarsi dell'assenza di effetti collaterali. Non si sono mai riscontrati episodi di iperpiressia.

A oggi (dicembre 2020), a 64 mesi dall'inizio della terapia, la paziente sta bene, mantiene un performance status secondo ECOG pari a 0 e prosegue la terapia con encorafenib+binimetinib all'interno dello studio clinico COLUMBUS in assenza di effetti collaterali (figura 3).

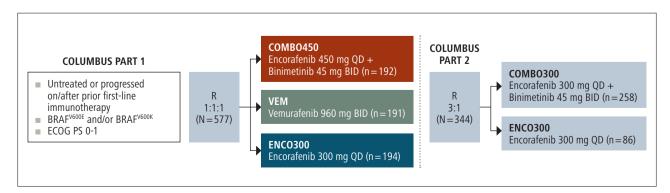


Figura 1. Disegno di studio del trial clinico randomizzato di fase 3 COLUMBUS

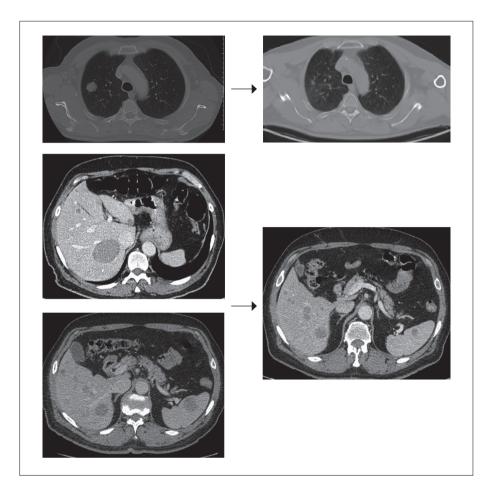


Figura 2. A sinistra, immagini TC delle localizzazioni secondarie a livello polmonare, epatico e splenico al basale; a destra, riscontro di risposta parziale di tutte le lesioni alla prima rivalutazione strumentale, eseguita a 12 settimane dall'inizio della terapia.

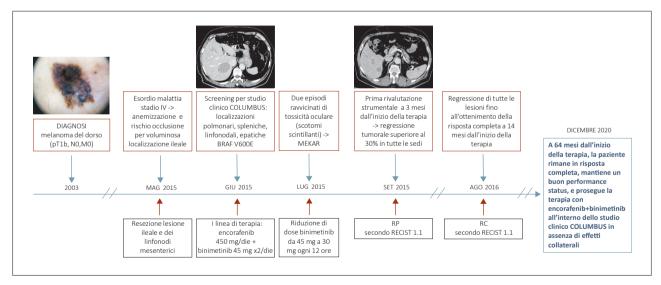


Figura 3. Timeline del percorso di cura della paziente. *Legenda*: MEK-AR= MEK adverse reaction; RC= risposta completa; RP= risposta parziale; RECIST= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Discussione e conclusioni

La paziente ha ottenuto una risposta completa grazie al trattamento di combinazione con encorafenib + binimetinib. Nello studio clinico COLUMBUS il 20,8% dei pazienti trattati con il regime di combinazione encorafenib 450 mg/die e binimetinib 45 mg $\times 2$ /die ha ottenuto una risposta completa, che è risultata associata a una maggiore probabilità di sopravvivenza a lungo termine⁶.

L'emergenza sanitaria causata dal virus SARS-CoV-2 ha imposto una riorganizzazione dei sistemi sanitari e ha modificato la gestione clinica dei pazienti oncologici, che sono soggetti fragili e a maggior rischio di complicanze¹⁰⁻¹². La modalità di somministrazione della terapia e l'assenza di effetti collaterali hanno consentito di proseguire il trattamento con encorafenib+binimetinib durante l'emergenza sanitaria senza alcuna interruzione.

Nonostante l'ottenimento della risposta completa, e la durata del trattamento superiore ai 5 anni, si è deciso di proseguire il trattamento con gli inibitori di encorafenib+binimetinib, tenendo in considerazione l'assenza di effetti collaterali e la mancanza di dati in letteratura a supporto della sospensione della terapia prima di un'eventuale progressione di malattia. Al contrario, seppur provenienti da casistiche limitate e da analisi retrospettive, i pochi dati riguardanti gli outcome dei pazienti con melanoma avanzato, ai quali è stata sospesa la targeted therapy dopo la risposta completa, dimostrano un rischio di progressione di malattia che va dal 50% al 100% 13-15. Anche nelle raccomandazioni basate su una consensus conference recentemente pubblicate dall'ESMO non viene raccomandata la sospensione del trattamento con inibitori di BRAF+MEK dopo l'ottenimento della risposta completa¹⁶.

Conflitto di interessi: FS dichiara di ricevere onorari per letture da Roche, MSD, Novartis, BMS.

- 1. Queirolo P, Spagnolo F. BRAF plus MEK-targeted drugs: a new standard of treatment for BRAF-mutant advanced melanoma. Cancer Metastasis Rev 2017; 36: 35-42.
- 2. Tanda ET, Vanni I, Boutros A, et al. Current state of target treatment in BRAF mutated melanoma. Front Mol Biosci 2020; 7: 154.
- 3. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. N Engl J Med 2019; 381: 626-36.
- Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 1248-60.

- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 1315-27.
- Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. Eur J Cancer 2020; 126: 33-44.
- 7. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the CO-LUMBUS study: incidence, course and management. Eur J Cancer 2019; 119: 97-106.
- 8. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. Ann Oncol 2017; 28: 1631-9.
- Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: from the RECIST committee. Eur J Cancer 2016; 62: 132-7.
- Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M, et al. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. Eur J Cancer 2020; 139: 43-50.
- Saponara M, Pala L, Conforti F, et al. Patients with locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma treated with immunotherapy in the era of CO-VID-19: stop or go? Data from five Italian referral cancer centers. Ther Adv Med Oncol 2020; 12: 1758835920977002.
- Tagliamento M, Spagnolo F, Poggio F, et al. Italian survey on managing immune checkpoint inhibitors in oncology during COVID-19 outbreak. Eur J Clin Invest 2020; 50: e13315-e13315.
- Tolk H, Satzger I, Mohr P, et al. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment

 what happens after discontinuation? Melanoma Res 2015; 25: 362-6.
- Carlino MS, Vanella V, Girgis C, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. Br J Cancer 2016; 115: 1280-4
- 15. Desvignes C, Abi Rached H, Templier C, et al. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. Melanoma Res 2017; 27: 281-7.
- 16. 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: 1435-48.