

Istituto Tumori  
"Giovanni Paolo II"  
I.R.C.C.S.  
BARI



Ruolo dell'immunoterapia  
associata a radioterapia locale  
per spiegare l'abscopal effect:  
un raro caso clinico

**Dott.ssa Annalisa Nardone**

*Rimini, 07-10 novembre 2015*



# Melanoma cutaneo

- Incidenza di 3-5/100000/anno nei paesi mediterranei (ESMO 2015)
- “Recalcitrant disease”
- Malattia complessa che richiede spesso **più modalità terapeutiche**
- Malgrado l’evoluzione in ogni ambito terapeutico la prognosi nelle forme avanzate rimane scarsa
- Dal 50% al 75% dei melanomi metastatici coinvolge l’encefalo
- Il melanoma è la terza causa più frequente di metastasi cerebrali

FR: - sesso maschile

- melanoma mucosale o della regione testa collo
- sottotipo nodulare
- presenza di ulcerazione e mitosi
- esordio con stadio IV



# ARMAMENTARIO TERAPEUTICO

• **NEUROCHIRURGIA**

- METASTASECTOMIA
- A SCOPO PALLIATIVO

• **RADIOTERAPIA**

- GAMMA KNIFE
- STEREOTASSI
- WHOLE BRAIN

• **CHEMIOTERAPIA**

- FOTEMUSTINA
- TEMOZOLOMIDE

• **TARGET THERAPY**

- BRAF INIBITORE +/- MEK INIBITORE
- MEK INIBITORE

• **TERAPIA CON  
ANTICORPI  
IMMUNOMODULANTI**

- ANTI CTLA4 +/- ANTI PD1
- ANTI PD1



MINI REVIEW

## Radiation meets immunotherapy – a perfect match in the era of combination therapy?

Klara Soukup<sup>1,2</sup> & Xinhui Wang<sup>1</sup>

# Radioterapia - melanoma

Ha da sempre svolto un ruolo importante nella tp. del melanoma cutaneo

Come alternativa alla chirurgia  
-forme non operabili

Come tp. adiuvante  
- forme localmente avanzate  
- metastasi in transit  
- recidive locali e a distanza

Esercita anche numerosi **effetti immunologici**

- Rilascio di mediatori solubili
- Aumento (sulla superficie delle cellule neoplastiche) dell'espressione di antigeni di riconoscimento per le cellule APC e i linfociti T

# Immunoterapia-melanoma

Efficace nel trattamento del melanoma

Numerosi dati clinici a supporto

## **Ipilimumab** (FDA 2011)

anticorpo monoclonale diretto verso il CTLA4 , un recettore posto sui linfociti T attivati, il suo legame con il ligando B7 genera un segnale negativo usato dalle cellule tumorali per disattivare il SI

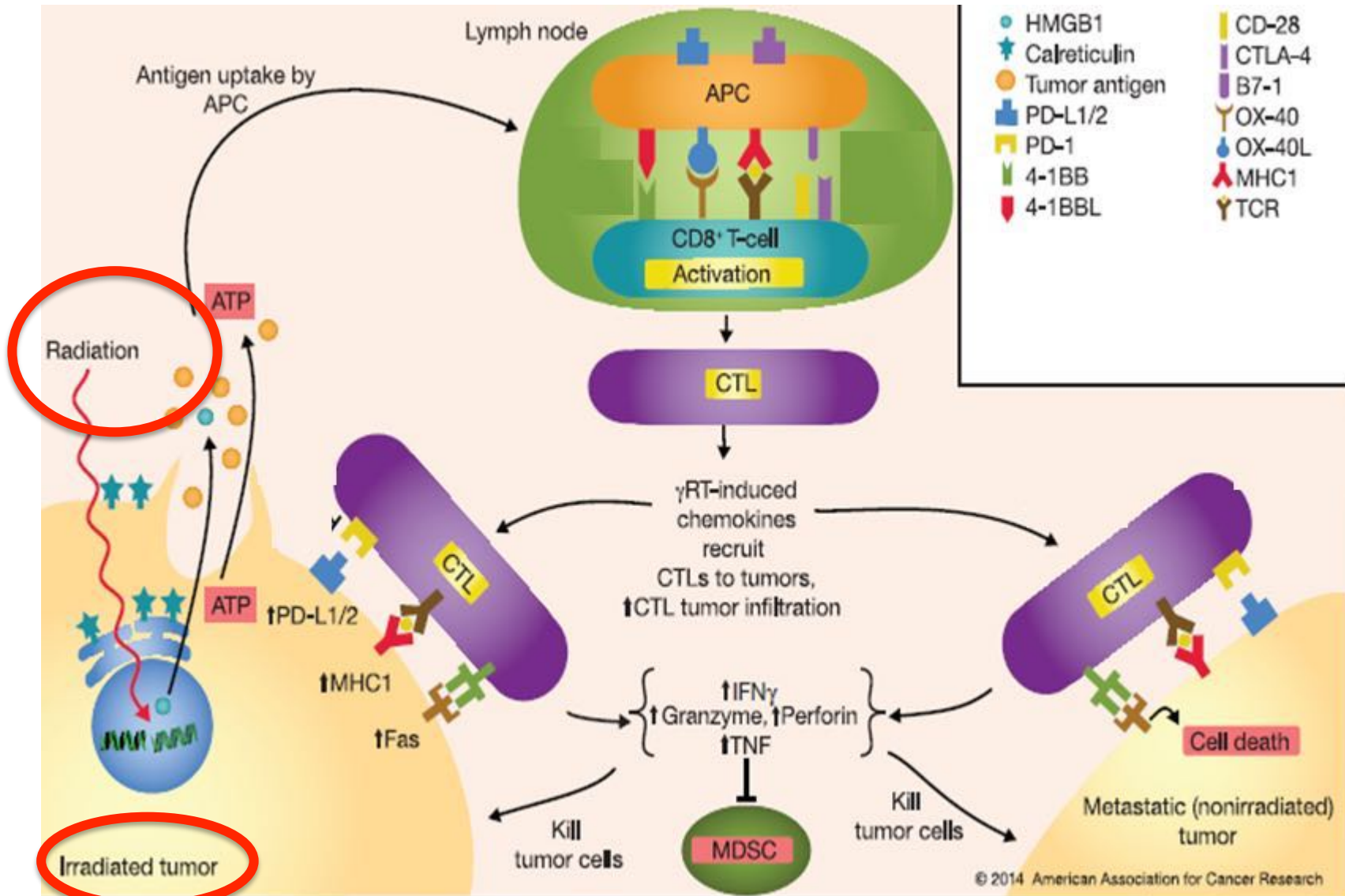
**Pembrolizumab** anticorpo monoclonale contro il recettore PD1 (morte programmata) posto sui linfociti T, il legame con il ligando PD-L1 espresso dalle cellule tumorali si traduce in una down-regulation del linfociti T

*La loro integrazione può essere ideale nell'era delle terapie combinate!!*



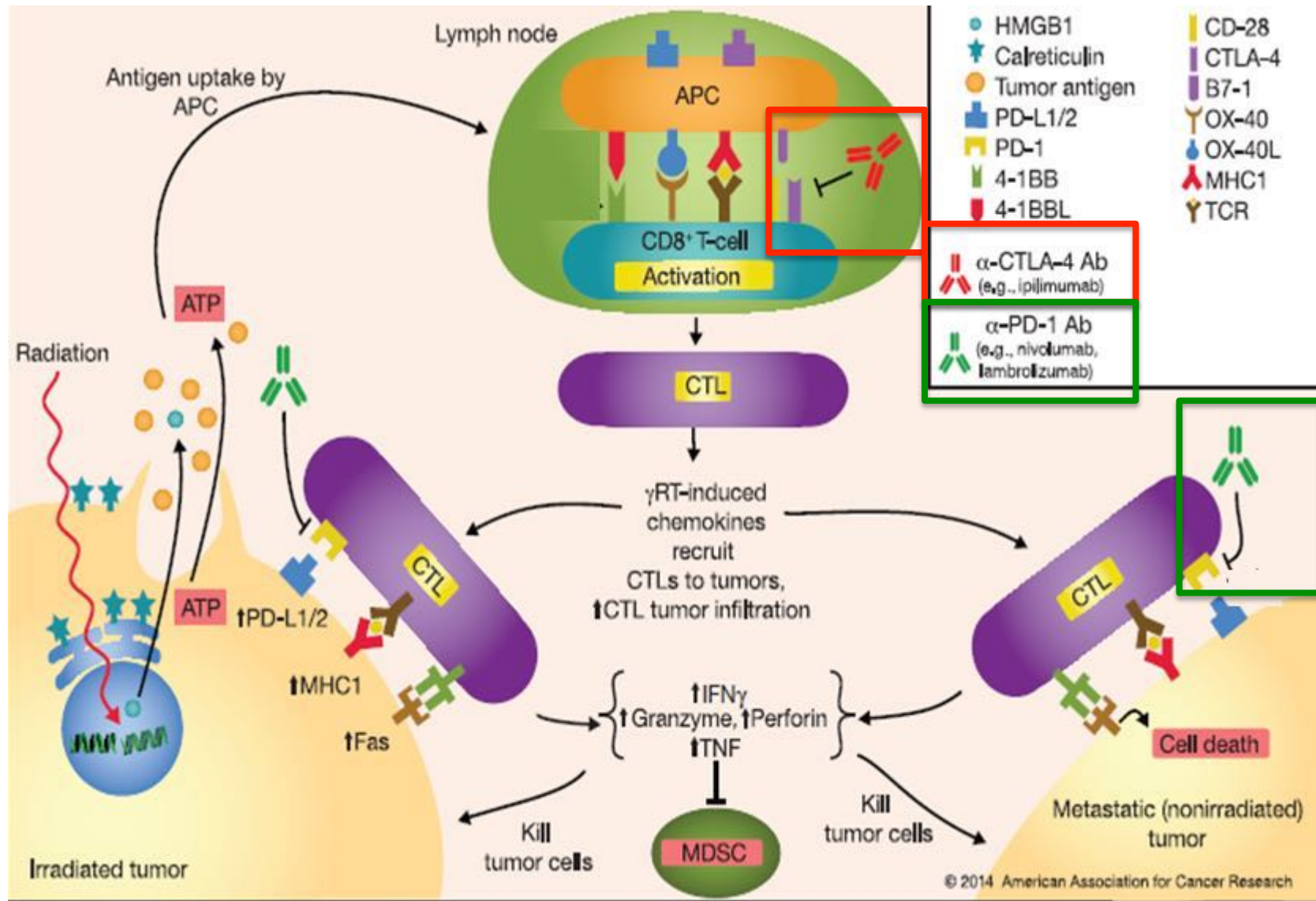


# RT-related immunological pathways





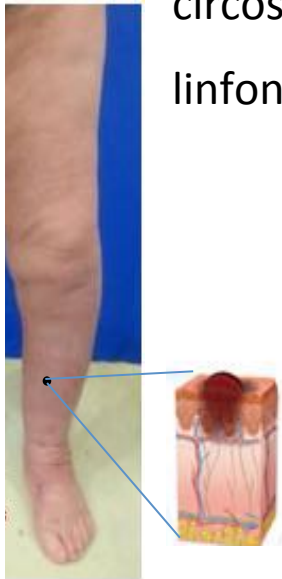
# Immunotherapy + RT pathways





## CASO CLINICO

- **Paziente di 64 anni**, ipertensione arteriosa in terapia
- **22/11/2010**: exeresi melanoma gamba sn.
- E.I. “Melanoma a diffusione superficiale, non ulcerato, Breslow 1,2 mm con scarso infiltrato linfocitario di tipo non brisk”.
- **21/01/2011**: ampliamento della cicatrice chirurgica (losanga di cute con circoscritta permeazione neoplastica) e studio del linfonodo sentinella (2 linfonodi inguinali a sn negativi).



STADIAZIONE TNM

pT2a N0 M0

I B



**American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
TNM Staging System for Melanoma (7th ed., 2010)**

**Primary Tumor (T)**

- TX** Primary tumor cannot be assessed (eg, curettaged or severely regressed melanoma)
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Melanoma *in situ*
- T1** Melanomas 1.0 mm or less in thickness
- T2** Melanomas 1.01 -- 2.0 mm
- T3** Melanomas 2.01 -- 4.0 mm
- T4** Melanomas more than 4.0 mm

*Note:* a and b sub categories of T are assigned based on ulceration and number of mitoses per mm<sup>2</sup> as shown below:

<i>T classification</i>	<i>Thickness (mm)</i>	<i>Ulceration Status/Mitoses</i>
T1	≤1.0	a: w/o ulceration and mitosis <1/mm <sup>2</sup> b: with ulceration or mitoses ≥1/mm <sup>2</sup>
T2	1.01-2.0	a: w/o ulceration b: with ulceration
T3	2.01-4.0	a: w/o ulceration b: with ulceration
T4	>4.0	a: w/o ulceration b: with ulceration

- NX** Patients in whom the regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed for another reason)
- N0** No regional metastases detected
- N1-3** Regional metastases based upon the number of metastatic nodes and presence or absence of intralymphatic metastases (in transit or satellite metastases)

**Pathologic Staging\*\***

<b>Stage 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stage IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Stage IB</b>	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
<b>Stage IIA</b>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
<b>Stage IIB</b>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
<b>Stage IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>Stage IIIA</b>	T(1–4)a	N1a	M0
	T(1–4)a	N2a	M0
<b>Stage IIIB</b>	T(1–4)b	N1a	M0
	T(1–4)b	N2a	M0
	T(1–4)a	N1b	M0
	T(1–4)a	N2b	M0
	T(1–4)a	N2c	M0
<b>Stage IIIC</b>	T(1–4)b	N1b	M0
	T(1–4)b	N2b	M0
	T(1–4)b	N2c	M0
	Any T	N3	M0
<b>Stage IV</b>	Any T	Any N	M1





## **METASTASI IN TRANSIT E AI LINFONODI REGIONALI ...dopo 12 mesi**

- Novembre 2011: comparsa di metastasi in transit trattate con elettrochemioterapia
- Marzo 2012 e Ottobre 2012: Due ulteriori trattamenti di elettrochemioterapia su gamba sn
- Febbraio 2013: adenopatia inguinale sn intervento di linfadenectomia inguino crurale otturatoria (3/27)
- Novembre 2013 : ulteriore elettrochemioterapia su gamba sn.

**Analisi mutazionale su metastasi sottocute gamba sn:  
BRAF e NRAS wild type**



**BRAF inibitori-MEK inibitori**



## MELANOMA METASTATICO

- **Febbraio 2014:** comparsa di **lesioni tessuti molli** gamba sn, dorso, arti superiori e addome
- **TC total body:**
  - cranio: negativa
  - collo: linfonodi di max 1 cm
  - torace: negativo
  - addome: -**adenopatia** di 3 cm tra esofago e stomaco
  - **lesioni nodulari sottocutanee** agli arti, parete toracica e addominale
- **LDH (08/02/2014):** 972 UI/ml (<480)





## TERAPIA DI I LINEA

- 12/02/2014: 1° ciclo di IPILIMUMAB 3 mg/Kg (D.T. 240 mg)
- 16/04/2014: 4° e ultimo ciclo di IPILIMUMAB: durante il trattamento comparsa di prurito agli arti, già al 2 ciclo, associato ad eosinofilia, modicamente controllato con terapia antistaminica.

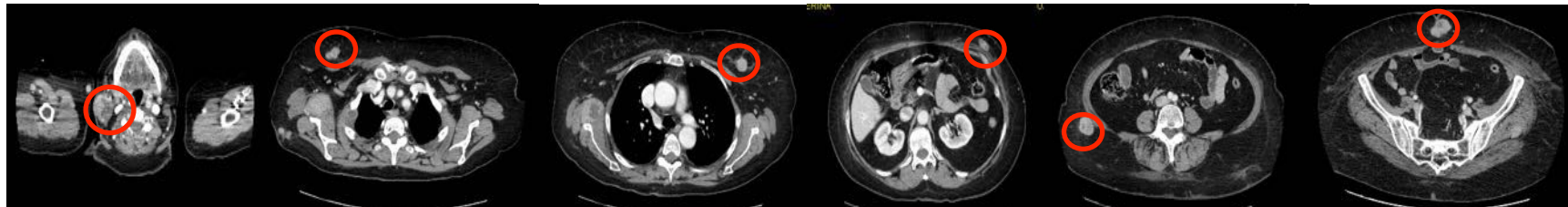
Durante il trattamento incremento progressivo di LDH (1388 UI/ml ad Aprile 2014)



## VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA: negativa

26/05/2014: TC total body (dopo un mese dal termine di Ipi)

- **cranio: 2 lesioni** in sede occipitale e frontale posteriore sinistra di 17 e 5 mm
- collo: linfadenopatia di 35 mm latero-cervicale dx
- torace: negativo
- invariata adenopatia di 3 cm paraesofagea
- **aumentate** di numero le lesioni nodulari sottocutanee





## TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Luglio 2014: whole brain (30 Gy)



**Comparsa di vitiligo a distanza di circa 10 giorni dal termine della RT  
nella regione del collo in corrispondenza della voluminosa adenopatia  
laterocervicale destra...**





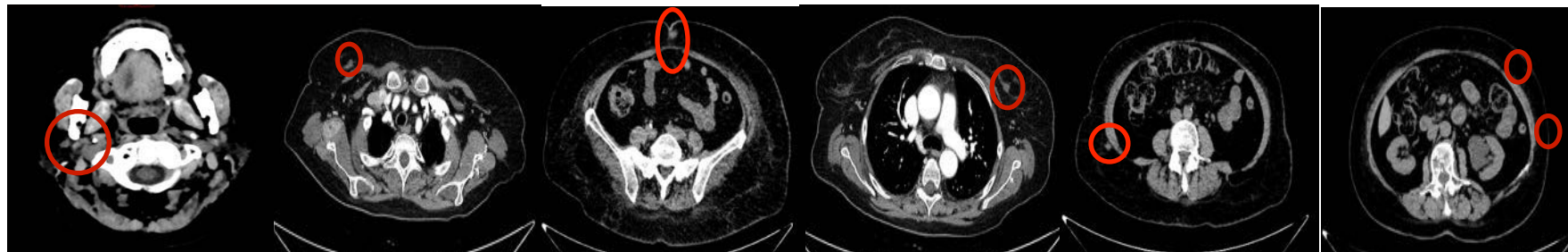
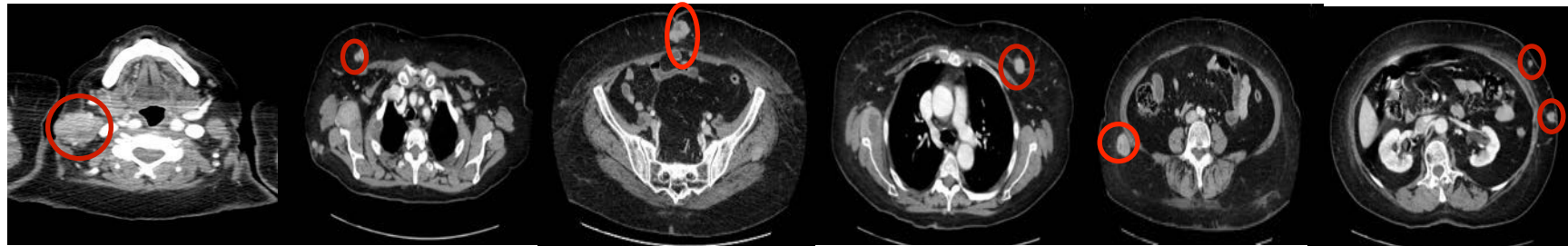


## TRATTAMENTO DI II LINEA

21/07/2014: 1° ciclo di pembrolizumab 2 mg/kg (D.T. 140 mg)

11/08/2014: 2° ciclo **netta riduzione** delle lesioni dei tessuti molli e della adenopatia laterocervicale dx

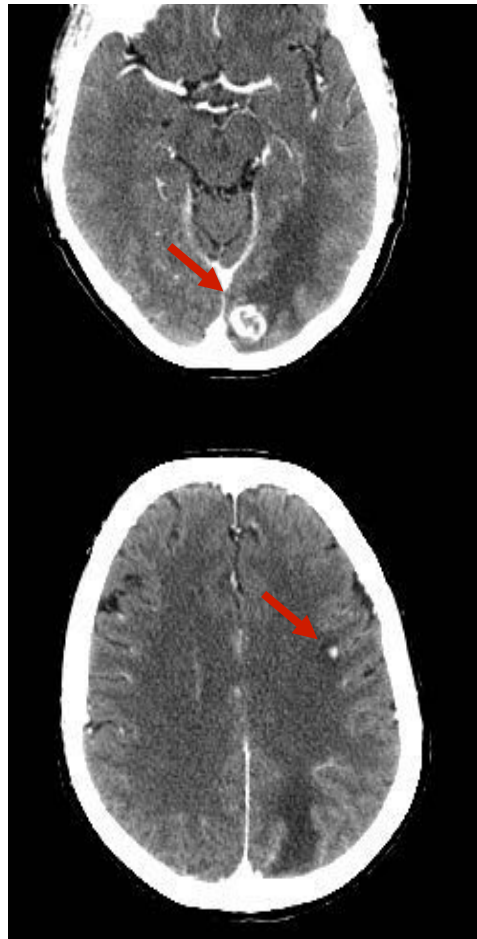
20/10/2014: TC total body **remissione parziale** di tutte le lesioni secondarie



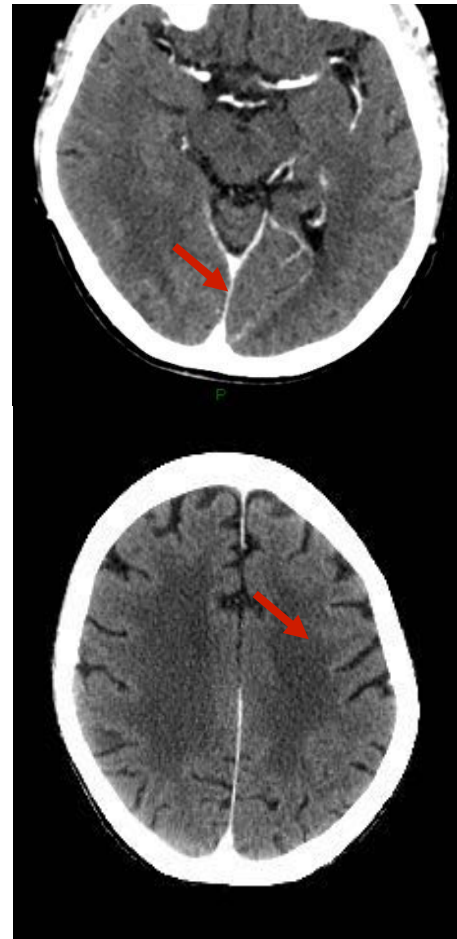


# RISPOSTA DELLE LESIONI CEREBRALI

PRE RT (MAGGIO 2014)



OTTOBRE 2014  
(Dopo RT e durante  
pembrolizumab)

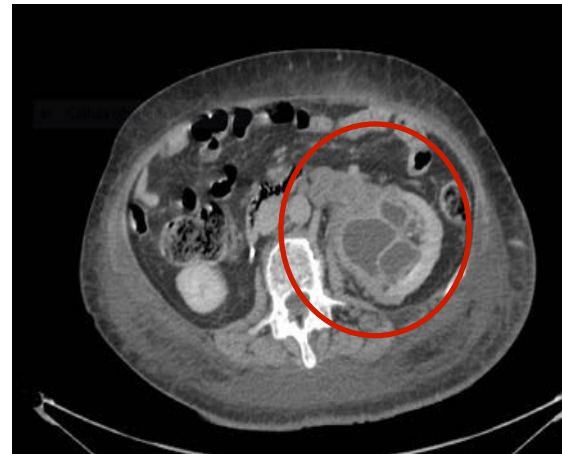
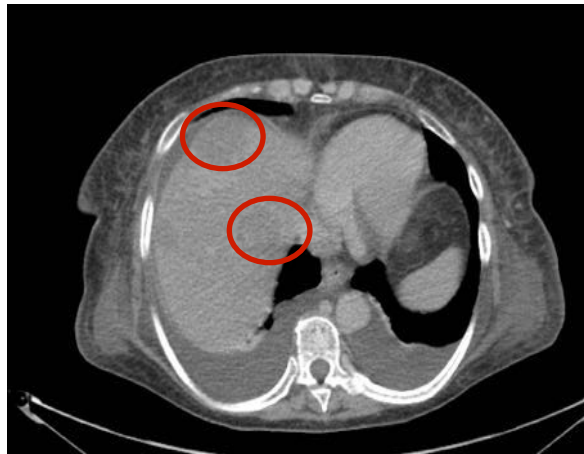




## RISPOSTA DI DURATA BREVE

GENNAIO 2015: 7° ciclo di pembrolizumab, evidenza di repentino incremento di LDH (3302 U/ml [ $<480$ ]) e declino del PS

- 13/02/2015: TC total body:
  - cranio: riduzione della lesione in sede occipitale
  - collo: negativo
  - torace: versamento pleurico bilaterale
  - addome e pelvi: **lesioni epatiche diffuse**, nodulo peri-rene sn
  - **aumentate di numero le lesioni nodulari sottocutanee**
- Marzo 2015: exitus della paziente

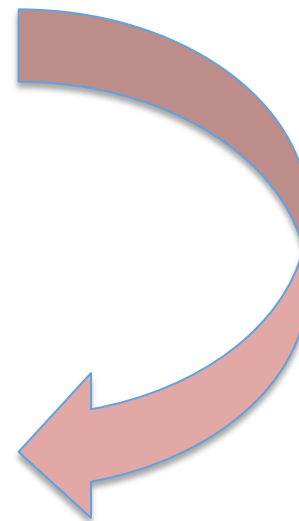




## **COSA HA INDOTTO LA RISPOSTA**

**REMISSIONE PARZIALE LEGATA AD **ABSCOPAL EFFECT?****

**RAPIDA RISPOSTA AD **ANTI-PD1?****



**SOMMA DI ABSCOPAL EFFECT ED ANTI-PD1?**



## **COS'È L'ABSCOPAL EFFECT ?**

- Descritto da Mole nel 1953 è un **fenomeno raro che consiste nella regressione di un tumore in una sede lontana dal sito irradiato.**
- Le interazioni tra RT e sistema immunitario del paziente sono alla base dell'effetto abscopal
- Il **ripetersi di casi di abscopal** ha portato i ricercatori ad individuare numerosi meccanismi, già descritti, con cui la RT suscita una risposta





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

### Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma

Michael A. Postow, M.D., Margaret K. Callahan, M.D., Ph.D.,

Brief Report

### The Abscopal Effect Associated With a Systemic Anti-melanoma Immune Response

Emily F. Stamell, MD,\* Jedd D. Wolchok, MD, PhD,<sup>†,‡,§,||</sup> Sacha Nancy Y. Lee, MD,<sup>¶</sup> and Isaac Brownell, MD, PhD<sup>\*\*,\*††</sup>

AUTHOR'S VIEW

Oncology 3, e28780; May 2014; © 2014 Landes Bioscience

### Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy

Antonio M Grimaldi<sup>1</sup>, Ester Simeone<sup>1</sup>, Diana Giannarelli<sup>2</sup>, Paolo Muto<sup>3</sup>, Sara Falivene<sup>3</sup>, Valentina Borzillo<sup>3</sup>, Francesca Maria Giugliano<sup>3</sup>, Fabio Sandomenico<sup>4</sup>, Antonella Petrillo<sup>4</sup>, Marcello Curvietto<sup>5</sup>, Assunta Esposito<sup>5</sup>, Miriam Paone<sup>6</sup>, Marco Palla<sup>7</sup>, Giuseppe Palmieri<sup>8</sup>, Corrado Caracò<sup>8</sup>, Gennaro Ciliberto<sup>6</sup>, Nicola Mozzillo<sup>7</sup>, and Paolo A Ascierto<sup>1\*</sup>



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

EJSO 40 (2014) 34–41

# EJSO

the Journal of Cancer Surgery

[www.ejso.com](http://www.ejso.com)

### Spontaneous regression of metastatic melanoma – Clinical evidence of the abscopal effect

R.J. Bramhall <sup>a,\*</sup>, K. Mahady <sup>b</sup>, A.H.S. Peach <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Leeds General Infirmary, Great George Street, Leeds LS13EX, UK

<sup>b</sup>Department of Radiology, Leeds General Infirmary, UK

Accepted 26 September 2013

Available online 7 October 2013



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 58, No. 3, pp. 862–870, 2004  
Copyright © 2004 Elsevier Inc.  
Printed in the USA. All rights reserved  
0360-3016/04/\$–see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2003.09.012

### BIOLOGY CONTRIBUTION

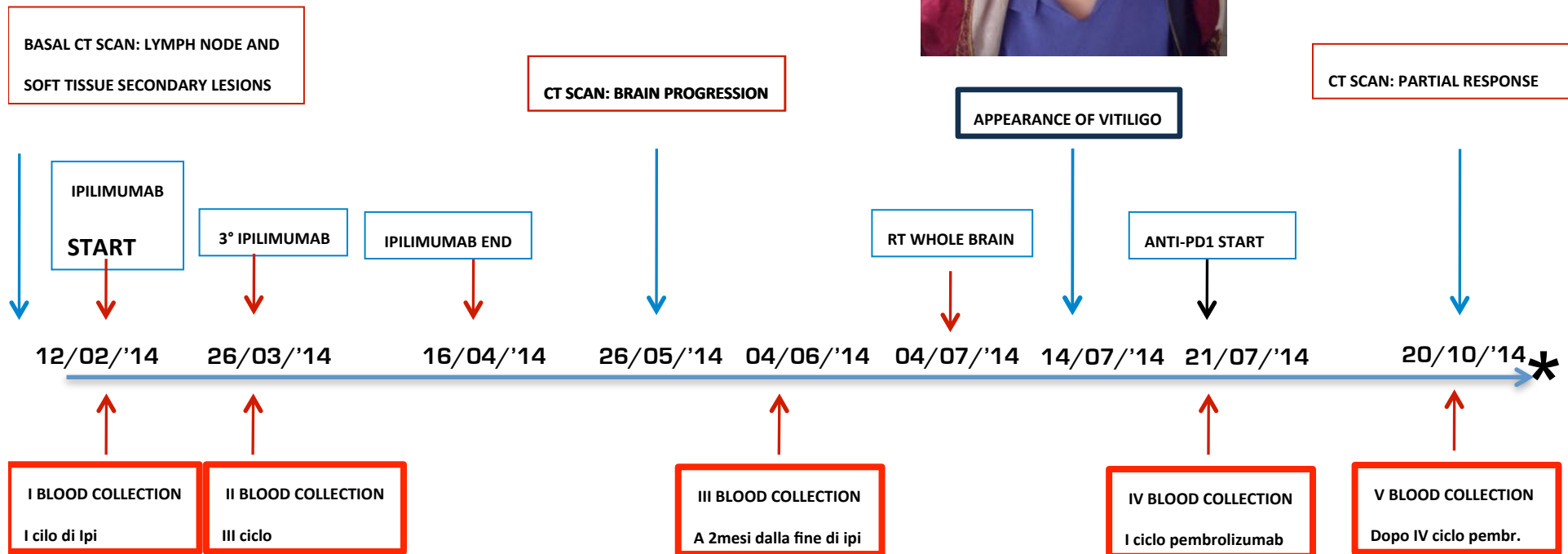
### IONIZING RADIATION INHIBITION OF DISTANT UNTREATED TUMORS (ABSCOPAL EFFECT) IS IMMUNE MEDIATED

SANDRA DEMARIA, M.D.,\* BRUCE NG, M.S.,<sup>†</sup> MARY LOUISE DEVITT, A.A.S.,<sup>‡</sup> JAMES S. BABB, PH.D.,<sup>§</sup> NORIKO KAWASHIMA, M.S.,\* LEONARD LIEBES, PH.D.,<sup>†</sup> AND SILVIA C. FORMENTI, M.D.<sup>‡</sup>



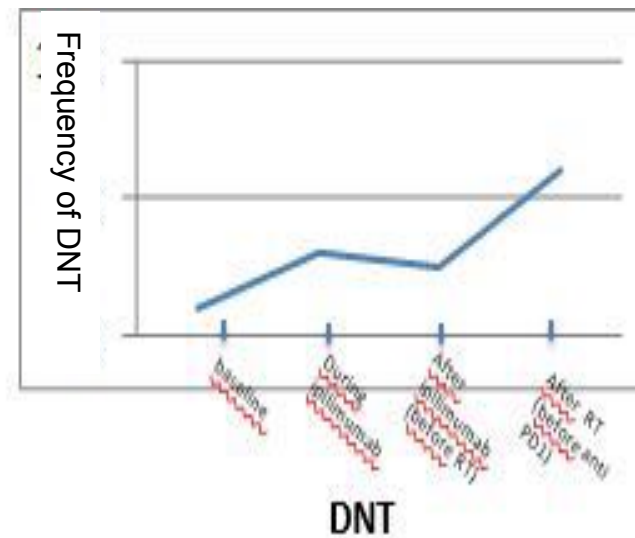
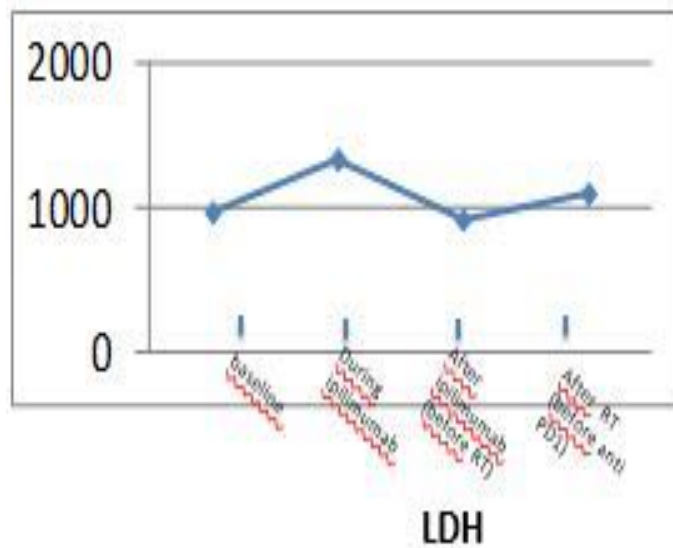
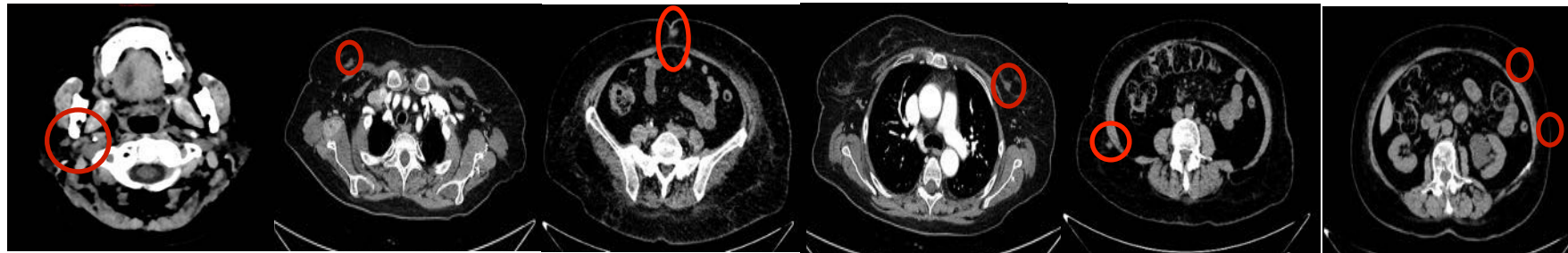
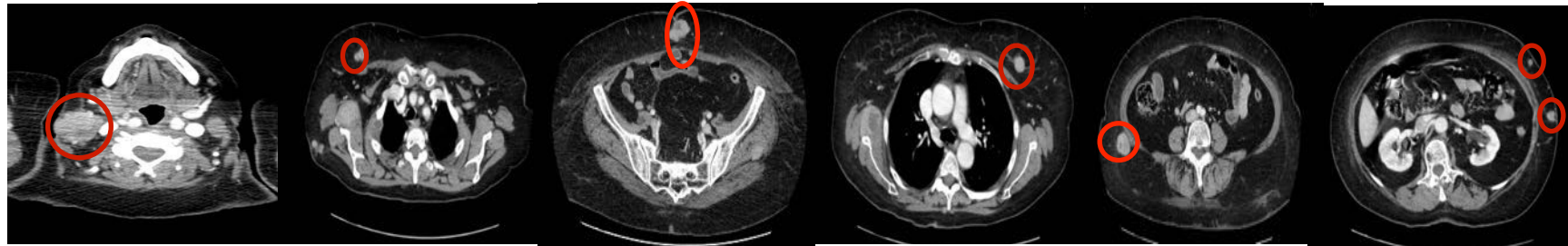
# ALLA RICERCA DI MARCATORI BIO-UMORALI PREDITTIVI DI RISPOSTA

## Tempistica del dosaggio





## DOUBLE NEGATIVE T CELL come marcatore precoce di attivazione nel paziente con rapida risposta ad una combinazione di RT anti-PD1 therapy





# DOUBLE NEGATIVE T CELL AND IPILIMUMAB

De Tullio *et al.* *Journal of Translational Medicine* 2015, **13**(Suppl 1):O10  
<http://www.translational-medicine.com/content/13/S1/O10>



ORAL PRESENTATION

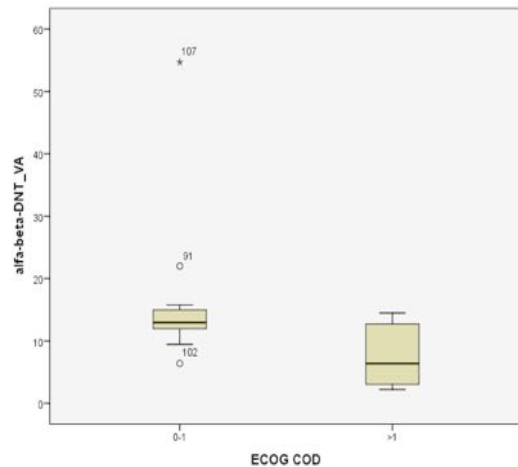
Open Access

## $\alpha\beta$ -Double Negative CD4/CD8 (CD56) T cell (DNTs) in metastatic melanoma: basal frequency and behaviour during Ipilimumab treatment. Preliminary evaluations

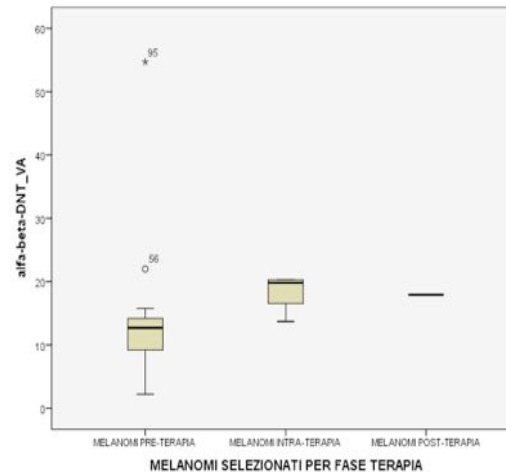
Giacoma De Tullio<sup>1\*</sup>, Sabino Strippoli<sup>2</sup>, Rosa Angarano<sup>1</sup>, Vincenza De Fazio<sup>1</sup>, Nicola Sgherza<sup>1</sup>, Antonio Negri<sup>1</sup>, Anna Albano<sup>2</sup>, Pasquale Iacopino<sup>1,3</sup>, Attilio Guarini<sup>1</sup>, Michele Guida<sup>2</sup>

From Melanoma Bridge Meeting 2014  
Naples, Italy. 03-06 December 2014

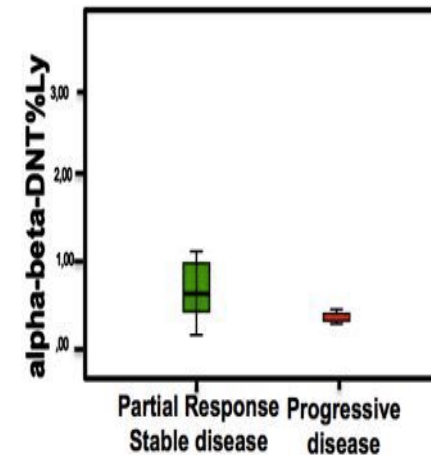
- 136 soggetti (16 sani, 30 MM, 90 linfoma)
- I prelievi sono stati effettuati
- Prima dell'ipi
- Prima della III infusione
- A 2 mesi dalla fine della terapia



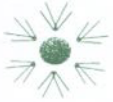
Il livello di  $\alpha\beta$ -DNT circolanti nello stadio IV MM era correlato alla PS



La frequenza di  $\alpha\beta$ -DNT circolanti aveva un trend particolare durante tp. con IPI



La frequenza basale di  $\alpha\beta$ -DNT in circolo era correlata all'outcome clinico



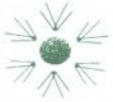
## COSA INSEGNA IL CASO CLINICO

- IN PAZIENTI CON METASTASI CEREBRALI, L'IMPIEGO DELLA RADIOTERAPIA NELL'INTERVALLO TRA DUE TRATTAMENTI IMMUNOTERAPICI PUO' POTENZIARE L'ATTIVITA ANTI-TUMORALE DI ENTRAMBI

**MA...**

- IL TIMING OTTIMALE, LA SCHEDULA DI OGNI TRATTAMENTO E LA TECNICA MIGLIORE PER OTTENERE IL MASSIMO BENEFICIO CLINICO ED IMMUNOLOGICO DEVONO ANCORA ESSERE CHIARITI DAI NUMEROSI TRIALS CLINICI IN CORSO





## COSA INSEGNA IL CASO CLINICO

L'IMPIEGO DI ALCUNE STRATEGIE COMBinate È INFICIATO da

aumento della tossicità

risposte di breve durata



I MECCANISMI BIOLOGICI ALLA BASE DI TALE DIFFERENTE RISPOSTA DEVONO ESSERE ULTERIORMENTE CHIARITI

**QUINDI**

E' NECESSARIO RIVALUTARE I PARAMETRI CLINICI, LABORATORISTICI E IMMUNOLOGICI PER COMPRENDERE I MECCANISMI CHE MEDIANO IL SINERGISMO TRA IMMUNO E RADIOTERAPIA E *SELEZIONARE I PAZIENTI CANDIDABILI A TALE SEQUENZA* E RILEVARE IN TEMPO UNA BUONA RISPOSTA AL TRATTAMENTO



*Dove  
andiamo?*

*Grazie*