- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.199.243 Sat, 27 Apr 2024, 05:55:45

Recenti Prog Med 2020; 111: e48-e53

Immunoterapia per melanoma metastatico con mutazione di BRAF

ERNESTO ROSSI[1]

[1]Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma.

Pervenuto il 28 ottobre 2020. Accettato il 2 novembre 2020.

Riassunto. Il trattamento del melanoma con mutazione di BRAF si è notevolmente arricchito. Gli inibitori BRAF/MEK possono migliorare l'outcome dei pazienti con questa malattia. D'altra parte, anche l'immunoterapia può essere efficace. È stato approfondito il ruolo degli inibitori dei checkpoint immunitari nel melanoma metastatico con mutazione di BRAF.

Parole chiave. BRAF, immunoterapia, melanoma.

Immunotherapy for BRAF mutant metastatic melanoma.

Summary. The treatment of cutaneous melanoma harboring BRAF mutation has been greatly enriched. BRAF/MEK inhibitors can improve the outcome of patients with this disease. On the other hand, immunotherapy can also be effective. A focus on the role of immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma with BRAF mutation has been performed.

Key words. BRAF, immunotherapy, melanoma.

Introduzione

Il melanoma è una neoplasia cutanea maligna con un alto potenziale di diffusione metastatica e con elevata mortalità se non diagnosticato in fase precoce[1].

La via di trasduzione del segnale delle mitogen-activated protein kinase (MAPK) riveste un ruolo particolarmente rilevante in questa patologia. Infatti, circa la metà dei pazienti presenta una mutazione attivante del gene BRAF, prevalentemente BRAF V600E[2], condizione che garantisce un vantaggio proliferativo alle cellule neoplastiche. La mutazione di BRAF costituisce un importante bersaglio terapeutico. Il trattamento con agenti attivi sulla via delle MAPK ha consentito di migliorare notevolmente l'aspettativa di vita dei pazienti con melanoma metastatico e mutazione di BRAF. In particolare, con gli inibitori di BRAF e MEK è stato possibile osservare un elevato tasso di risposte e una sopravvivenza globale (OS) a 5 anni superiore al 30%[3]. Nonostante i dati di efficacia riportati, nel corso del trattamento con inibitori di BRAF/MEK possono instaurarsi meccanismi di resistenza[4].

L'immunoterapia ha rivoluzionato il trattamento del melanoma metastatico e può essere impiegata, anche se con risultati differenti, in tutte le tipologie di melanoma[5,6]. I pazienti con melanoma metastatico e mutazione di BRAF possono quindi avvalersi di terapie con inibitori dei checkpoint immunitari (figure 1 e 2). Di seguito sono riportati i principali studi riguardanti l'immunoterapia nei pazienti BRAF mutati.

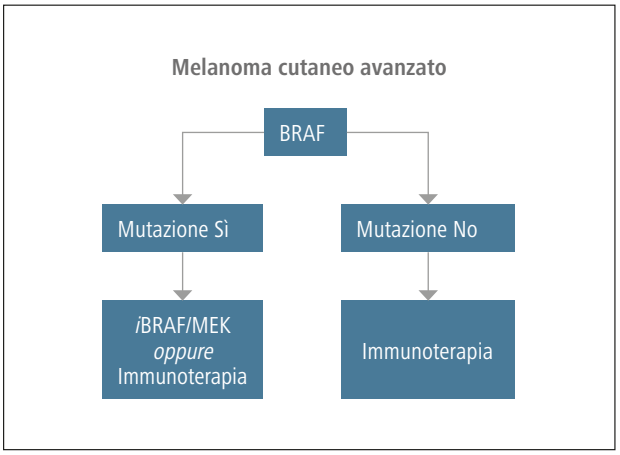

Figura 1. Terapia di prima linea nel melanoma cutaneo avanzato con mutazione di BRAF.
i=inibitori.

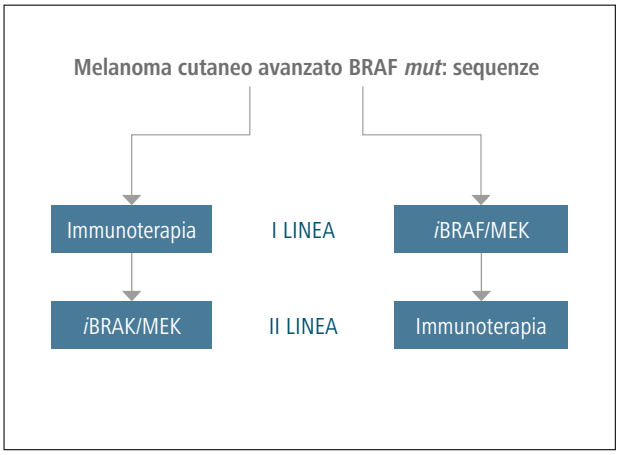

Figura 2. Sequenze di trattamento nel melanoma cutaneo avanzato BRAF mutato.
i=inibitori.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.199.243 Sat, 27 Apr 2024, 05:55:45

Efficacia degli inibitori dei checkpoint immunitari in monoterapia e in associazione

Il trattamento con anticorpi monoclonali anti-PD-1 si è dimostrato molto efficace nel melanoma metastatico, indipendentemente dallo stato mutazionale di BRAF.

Lo studio di fase 1b KEYNOTE-001 ha riportato una sopravvivenza globale a 5 anni del 34% in tutti i pazienti trattatati con pembrolizumab dopo un follow-up mediano di 55 mesi[7]. Tra i 581 pazienti con malattia misurabile, 133 avevano la mutazione di BRAF[8]. La OS è stata del 41% per i pazienti non sottoposti precedentemente a terapia sistemica. La sopravvivenza mediana in tale studio è risultata di 23,8 mesi e 38,6 mesi, rispettivamente per i pazienti pretrattati e non pretrattati. I pazienti BRAF mutati dovevano aver ricevuto precedentemente un trattamento con inibitore di BRAF o MEK[7,8].

Nello studio KEYNOTE-006, dopo un follow-up mediano di 57,7 mesi, il pembrolizumab ha consentito di ottenere una sopravvivenza di 32,7 mesi, 31,1 mesi con la schedula 10 mg/kg ogni 2 settimane e 34,2 mesi con la schedula 10 mg/kg ogni 3 settimane (figura 3A). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata di 8,4 mesi con pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane e 9,7 mesi con pembrolizumab somministrato ogni 3 settimane (figura 3B). Nei pazienti BRAF mutati sottoposti a precedente terapia con anti-BRAF/MEK, la sopravvivenza globale è stata di 20,4 mesi, mentre nei pazienti con BRAF wild type la sopravvivenza globale è stata di 28,1 mesi (figura 4)[9].

In relazione ai pazienti BRAF mutati, il tasso di risposte è stato del 41% con pembrolizumab e del 16% con ipilimumab.

Una pooled analysis ha evidenziato come l'efficacia di pembrolizumab sia indipendente dallo stato mutazionale di BRAF e dal precedente utilizzo di una terapia con anti-BRAF[10]. Infatti, in tale studio la percentuale di

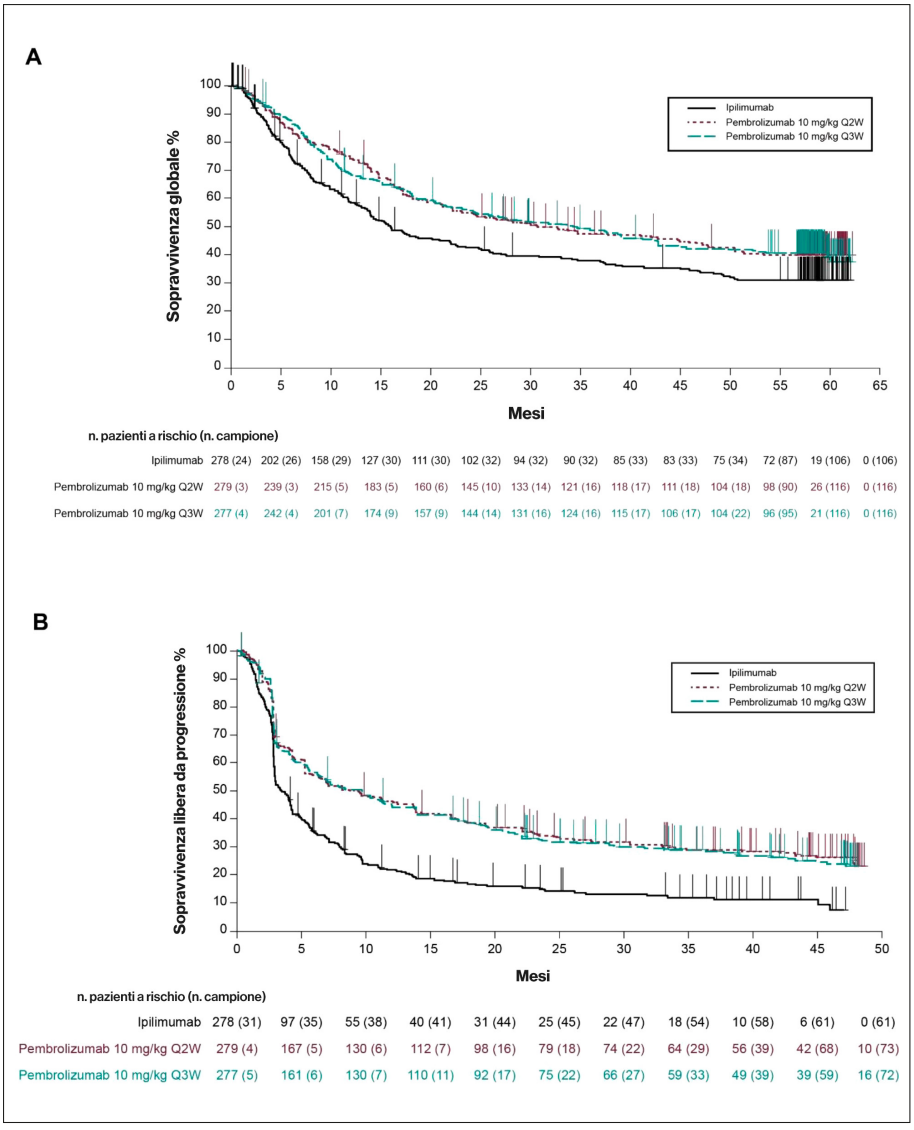

Figura 3 A-B. Sopravvivenza globale (A) e sopravvivenza libera da progressione (B) nei pazienti trattati con pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane, pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane o ipilimumab.
Modificata da: Robert et al.[9]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.199.243 Sat, 27 Apr 2024, 05:55:45

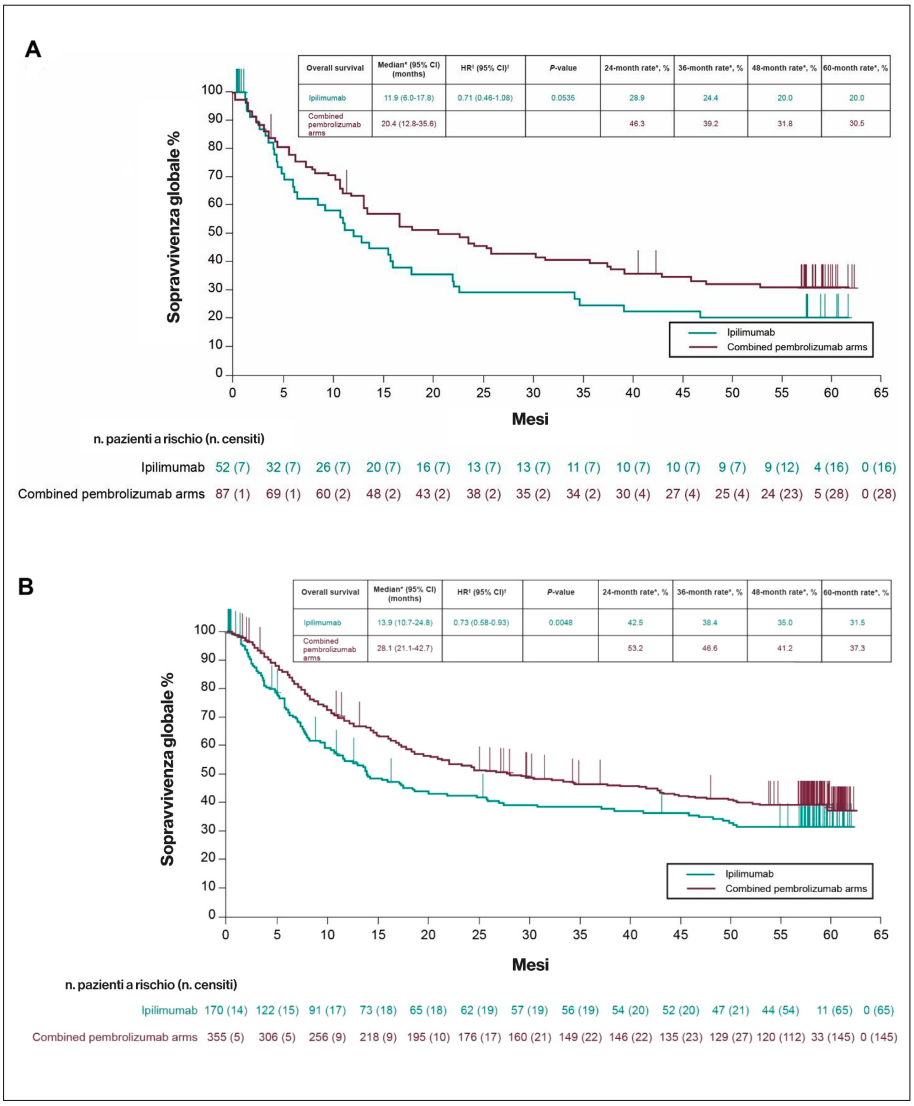

Figura 4 A-B. Sopravvivenza globale con pembrolizumab nei pazienti con mutazione V600E/K precedentemente trattati con inibitori di BRAF/MEK (A) e nei pazienti con BRAF wild type (B). *Modificata da*: Robert et al.[9].

risposte è stata del 39,8% nella popolazione mutata e del 34,3% nei pazienti non mutati; considerando i medesimi gruppi, è stata riportata una sopravvivenza a 4 anni del 37,5% e 35,1%, rispettivamente[10].

Per ciò che riguarda nivolumab, un altro anticorpo monoclonale anti-PD-1, lo studio di fase 3, CheckMate 037 ne ha valutato l'efficacia in pazienti pretrattati con l'anticorpo anti-CTLA-4 ipilimumab, oltre che con terapia anti-BRAF nei pazienti BRAF mutati[11]. La sopravvivenza globale mediana è stata di 15,7 mesi e, in particolare, la sopravvivenza a 2 anni del 38,7% per l'intera popolazione[12].

La pooled analysis di 4 studi clinici condotta da Larkin et al.[13] ha valutato efficacia e tollerabilità di nivolumab in pazienti BRAF mutati e BRAF wild type arruolati in quattro studi clinici (CA209-003, CA209-038, CA209-004, Ca209-037). I pazienti valutati per la risposta sono stati 291: la percentuale di risposte obiettive è stata del 34,6% nel gruppo di pazienti mutati e del 29,7% nei pazienti wild type. In particolare, la percentuale di risposte è stata del 33,1% nei pazienti BRAF mutati non sottoposti precedentemente a terapia target e del 24,5% in pazienti precedentemente trattati con inibitore BRAF[13].

Il trial CheckMate 067 è uno studio di fase 3 che ha testato la combinazione nivolumab e ipilimumab nei pazienti con melanoma avanzato non pretrattati. Nello studio erano inclusi anche il braccio di trattamento con solo nivolumab e il braccio con solo ipilimumab. Considerando i pazienti trattati con solo nivolumab, a 5 anni la sopravvivenza è stata del 44%, mentre la PFS è stata del 29%. In tale braccio di trattamento, il sottogruppo di pazienti con mutazione di BRAF ha ottenuto a 5 anni una OS del 46% e una PFS del 22%[14]. L'associazione di nivolumab e ipilimumab ha mostrato una sopravvivenza a 5 anni del 52%[14]. Nel braccio di combinazione, per i pazienti con mutazione di BRAF, è stata riportata una sopravvivenza a 5 anni del 60% rispetto al 46% per i pazienti non mutati. La PFS per il sottogruppo con mutazione è stata 38% e 35% per il sottogruppo BRAF wild type. La differenza in OS tra il sottogruppo di pazienti con mutazione e il sottogrup-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.199.243 Sat, 27 Apr 2024, 05:55:45

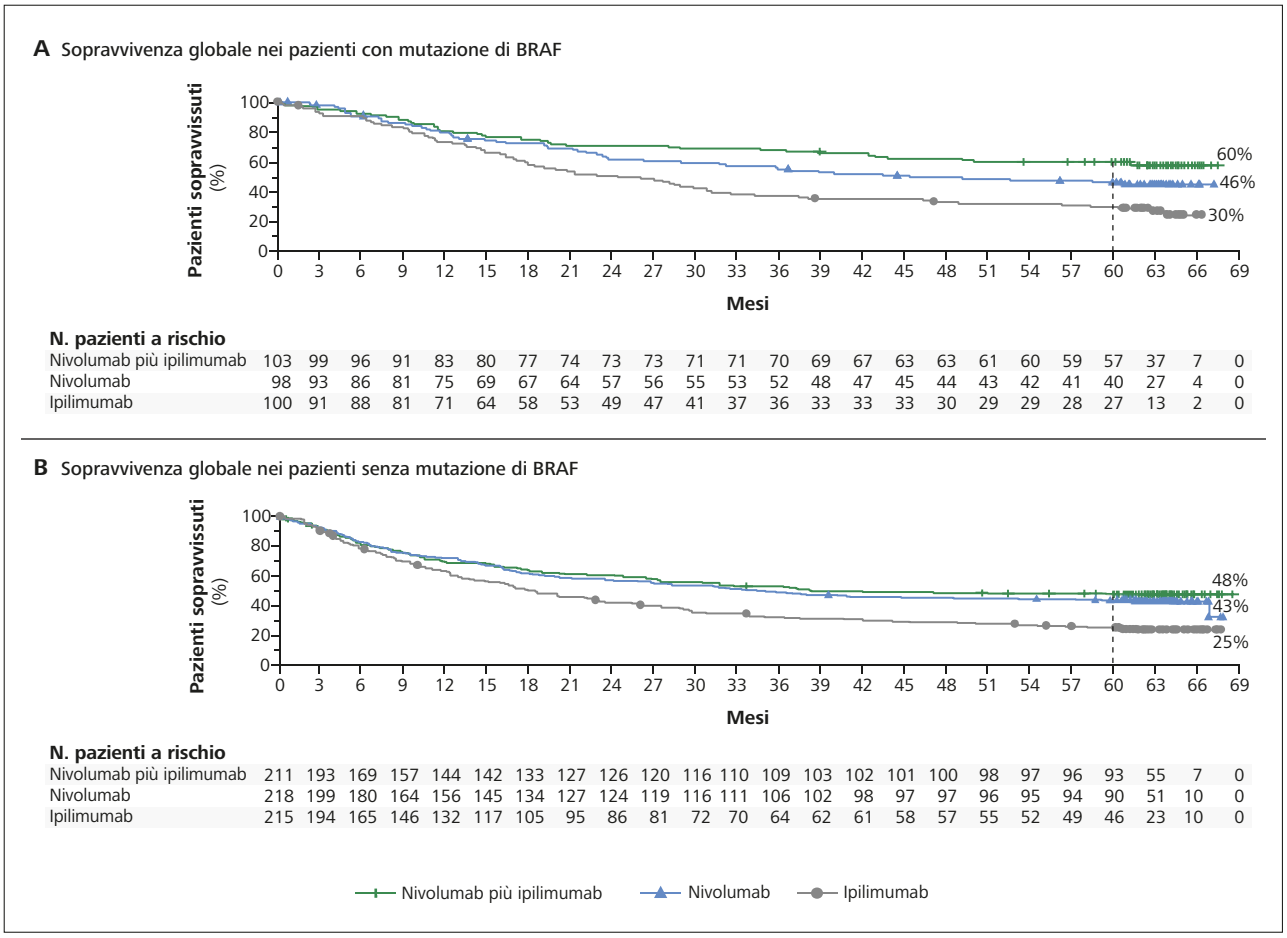

Figura 5 A-B. Sopravvivenza globale nei pazienti con mutazioni di BRAF (A); sopravvivenza globale nei pazienti con BRAF wild type (B). *Modificata da*: Larkin et al.[14].

po di pazienti wild type può essere spiegato dalle linee di terapia successive e in particolare dall'impiego degli inibitori BRAF/MEK (figura 5A e 5B)[14].

Un'analisi retrospettiva ha valutato 567 pazienti con melanoma avanzato trattati in I linea con terapia target o con immunoterapia con agente singolo (nivolumab o pembrolizumab) oppure con nivolumab-ipilimumab in associazione. Dopo un follow-up di 22,4 mesi, la terapia target ha dimostrato una sopravvivenza mediana di 13,2 mesi, l'immunoterapia con agente singolo una OS di 39,5 mesi, mentre la sopravvivenza mediana dei pazienti sottoposti a immunoterapia in associazione non è stata raggiunta[15]. La sopravvivenza mediana per la terapia target è risultata inferiore rispetto a quella riportata nello studio COMBI-d (OS mediana 25,21 mesi)[16], probabilmente per le caratteristiche basali dei pazienti considerati nello studio "real-world".

Ruolo dell'immunoterapia in relazione ai fattori prognostici

I valori basali di latticodeidrogenasi (LDH) rivestono un ruolo di particolare rilievo in relazione alla sopravvivenza dei pazienti con melanoma metastatico. Sempre nello studio Checkmate 067, è stata osservata una OS >60 mesi per i pazienti trattati con la combinazione ipilimumab-nivolumab e LDH nella norma. Al contrario, per i pazienti con elevati livelli di LDH la sopravvivenza mediana è stata di 17,4 mesi[14].

Nel braccio di trattamento con solo nivolumab, la sopravvivenza è stata >60 mesi per i pazienti con LDH basale normale e 16 mesi nel gruppo con LDH alta. Questi sono i risultati ottenuti in relazione al valore di LDH e indipendentemente dallo stato mutazionale di BRAF[14].

Anche in merito all'impiego del pembrolizumab, bassi valori di LDH, assenza di metastasi differenti da quelle polmonari o nei tessuti molli, alta conta relativa degli eosinofili e dei linfociti rappresentano fattori indipendenti associati a una prognosi più favorevole. I pazienti che presentano tutti e 4 i parametri favorevoli hanno una probabilità di sopravvivenza a 1 anno dell'84,2%[17].

L'analisi di Long et al.[18] riguardante l'impatto della LDH sull'efficacia del pembrolizumab rispetto a ipilimumab nello studio KEYNOTE-006 ha dimostrato un vantaggio di pembrolizumab in termini di PFS e di OS sia nei pazienti con LDH nella norma sia nei pazienti con LDH elevata.

Per ciò che concerne il trattamento delle metastasi cerebrali, lo studio ABC è uno studio di fase II volto a

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.199.243 Sat, 27 Apr 2024, 05:55:45

valutare l'associazione ipilimumab-nivolumab in pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche[19]. Non era consentito l'arruolamento qualora fossero stati effettuati precedenti trattamenti locali mentre era consentito per pazienti con progressione cerebrale dopo trattamento con BRAF/MEK inibitori. In particolare, il 23% dei pazienti (8/35) era stato sottoposto a una precedente terapia target. Dopo un follow-up mediano di 17 mesi, il 46% dei pazienti ha ottenuto una risposta intracranica. Il 19% dei pazienti non pretrattati ha ottenuto una risposta completa intracranica[19].

Pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche trattati con ipilimumab e nivolumab sono stati arruolati nello studio CheckMate 204[20]: è stata riportata una risposta intracranica del 56% (risposta completa 26%) dopo un follow-up mediano di 14 mesi. Un precedente trattamento con terapia target era consentito. La risposta obiettiva intracranica è stata del 57,4% per i pazienti con mutazione di BRAF e 40% per i pazienti non mutati[20].

Kluger et al.[21] hanno riportato i risultati di uno studio di fase 2 riguardante l'uso di pembrolizumab per pazienti con melanoma avanzato e metastasi cerebrali di nuova insorgenza o in progressione. Tra i 23 pazienti considerati, 9 avevano una mutazione di BRAF. Il 26% dei pazienti ha ottenuto una risposta obiettiva a livello cerebrale. La PFS mediana è stata di 2 mesi mentre la OS mediana è stata di 17 mesi[21].

Lo studio retrospettivo di Hamid et al.[22] ha considerato i pazienti con metastasi cerebrali all'inizio del trattamento con pembrolizumab arruolati negli studi KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 e KEYNOTE-006. I pazienti con mutazione di BRAF erano 59 su 157 (59/157). La percentuale di risposte obiettive è stata del 38,2% nei pazienti con metastasi cerebrali all'inizio dell'immunoterapia[22].

Sequenze di terapia nel paziente con malattia avanzata

È noto che l'efficacia dei trattamenti antineoplastici può essere compromessa da meccanismi di resistenza primaria o acquisita. Un'aumentata espressione dei geni coinvolti nell'adesione cellulare, nella transizione mesenchimale, nell'angiogenesi e nel rimodellamento della matrice extracellulare è stata evidenziata nei pazienti resistenti alla immunoterapia[23]. Una iper-espressione di tali geni è stata riscontrata anche dopo un trattamento con inibitori della via di trasduzione delle MAPK, lasciando ipotizzare una cross-resistenza con una successiva immunoterapia[23]. L'esistenza di una cross-resistenza tra terapia target e immunoterapia potrebbe spiegare una minore attività della immunoterapia in II linea nei pazienti BRAF mutati trattati in precedenza con inibitori di BRAF e MEK[24]. Infatti, è stata descritta una risposta obiettiva del 18% con pembrolizumab o nivolumab in II linea e del 15% per i pazienti trattati con nivolumab e ipilimumab[24]. Anche un altro studio ha valutato l'attività dell'immunoterapia dopo terapia target: 52/100 pazienti hanno ricevuto nivolumab o pembrolizumab dopo terapia target. Di questi, 4/52 hanno ottenuto una risposta mentre 36/52 sono progrediti[25]. In merito alla combinazione anti-PD-1 + anti-CTLA-4, è stata osservata una minore sopravvivenza (3,6 mesi rispetto a 14,2 mesi) in coloro che avevano ricevuto ipilimumab-nivolumab dopo progressione con terapia target rispetto ai pazienti trattati in I linea con ipilimumab-nivolumab[26].

L'immunoterapia può dunque essere efficace anche dopo una terapia di I linea con terapia target, sebbene le percentuali di risposta siano maggiori quando utilizzata in I linea.

Per quanto riguarda l'impiego della terapia target in II linea, tale approccio è efficace, ma con una PFS inferiore rispetto ai pazienti non pretrattati[27].

Studi come SECOMBIT e DREAMseq possono contribuire a definire la migliore sequenza di trattamento tra immunoterapia e terapia target[28,29].

Grazie alle terapie attualmente disponibili per il melanoma metastatico, è possibile ottenere anche una risposta completa, sia con l'immunoterapia sia con gli inibitori di BRAF e MEK. Tuttavia, mentre l'immunoterapia può consentire un mantenimento della remissione completa anche dopo la sospensione del trattamento[30], circa il 50% dei pazienti trattati con terapia target che ottengono una risposta completa rischia una ripresa della malattia se il trattamento viene discontinuato[31].

Tollerabilità

In base ai dati riportati, si può concludere che nella popolazione di pazienti con mutazione di BRAF è possibile ottenere un prolungamento della sopravvivenza sia con l'immunoterapia sia con la terapia target. Tuttavia, oltre all'efficacia, rivestono particolare importanza anche la tollerabilità dei trattamenti e la qualità di vita dei pazienti. In relazione all'immunoterapia, il profilo di tollerabilità del trattamento con anti-PD-1 è generalmente favorevole[7,32]. La possibilità di eventi avversi va considerata maggiormente per la combinazione di inibitori dei checkpoint immunitari[14].

Conclusioni

Il trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari è efficace nel melanoma cutaneo metastatico indipendentemente dallo stato mutazionale di BRAF. In particolare, nei pazienti mutati, l'immunoterapia rappresenta una valida opzione terapeutica sia in I linea sia dopo trattamento con inibitori BRAF/MEK. I risultati di studi clinici in corso permetteranno di avere a disposizione dati per poter rispondere ai quesiti riguardanti la sequenza ottimale dei trattamenti nei pazienti con mutazione di BRAF.

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

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.199.243 Sat, 27 Apr 2024, 05:55:45

Bibliografia

1. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. Ann Surg Oncol 2018; 25: 2105-10.
2. 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 Dermat 2011; 164: 776-84.
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.
4. Proietti I, Skroza N, Bernardini N, Tolino E. Mechanisms of acquired BRAF inhibitor resistance in melanoma: a systematic review. Cancers (Basel) 2020; 12: E2801.
5. Rossi E, Schinzari G, Maiorano BA, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in different types of melanoma. Hum Vaccin Immunother 2020 Jul 14; 1-10.
6. Rossi E, Pagliara MM, Orteschi D, et al. Pembrolizumab as first line treatment for metastatic uveal melanoma. Cancer Immunol Immunother 2019; 68: 1179-85.
7. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Ann Oncol 2019; 30: 582-8.
8. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. JAMA 2016; 315: 1600-9.
9. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2019; 20: 1239-51.
10. Puzanov I, Ribas A, Robert C, et al. Association of BRAF V600E/K mutation status and prior BRAF/MEK inhibition with pembrolizumab outcomes in advanced melanoma: pooled analysis of 3 clinical trials. JAMA Oncol 2020; 6: 1256-64.
11. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 375-84.
12. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: a randomized, controlled, open-label phase III trial. J Clin Oncol 2018; 36: 383-90.
13. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild type melanoma. A pooled analysis of 4 clinical trials. JAMA Oncol 2015; 1: 433-40.
14. 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.
15. Moser JC, Chen D, Hu-Lieskovan S, et al. Real-world survival of patients with advanced BRAF V600 mutated melanoma treated with front-line BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1 antibodies, or nivolumab/ipilimumab. Cancer Med 2019; 8: 7637-43.
16. 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: 444-51.
17. Weide B, Martens A, Hassel JC, et al. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab. Clin Cancer Res 2016; 22: 5487-96.
18. Long GV, Blank CU, Ribas A, et al. Impact of baseline serum lactate dehydrogenase concentration on the efficacy of pembrolizumab and ipilimumab in patients with advanced melanoma: data from KEYNOTE-006. Eur J Can 2017; 72: S122-3.
19. 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: 672-81.
20. 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.
21. Kluger HM, Chiang V, Mahajan A, et al. Long-term survival of patients with active brain metastases treated with pembrolizumab on a Phase II trial. J Clin Oncol 2019; 37: 52-60.
22. Hamid O, Ribas A, Daud A, et al. Efficacy of pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with advanced melanoma with stable brain metastases (BM) at baseline: a pooled retrospective analysis. Abs 5352 ESMO 2018. Ann Oncol 2018; 29 suppl 8: viii442-viii466.
23. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, et al. Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. Cell 2016; 165: 35-44.
24. Kreft S, Gesierich A, Eigentler T, et al. Efficacy of PD-1-based immunotherapy after radiologic progression on targeted therapy in stage IV melanoma. Eur J Cancer 2019; 116: 207-15.
25. Czarnecka AM, Teterycz P, Mariuk-Jarema A, et al. Treatment sequencing and clinical outcomes in BRAF-positive and BRAF-negative unresectable and metastatic melanoma patients treated with new systemic therapies in routine practice. Target Oncol 2019; 14: 729-42.
26. Mason R, Dearden HC, Nguyen B, et al. Combined ipilimumab and nivolumab first line and after BRAF targeted therapy in advanced melanoma. Pigment Cell Melanoma Res 2020; 33: 358-65.
27. Saab KR, Mooradian MJ, Wang DY, et al. Tolerance and efficacy of BRAF plus MEK inhibition in patients with melanoma who previously have received programmed cell death protein 1-based therapy. Cancer 2019; 125: 884-91.
28. Ascierto PA, Mandala M, Ferrucci PF, et al. First report of efficacy and safety from the phase II study SECOMBIT (SEquential COMBo Immuno and Targeted therapy study). LBA45 ESMO 2020. Ann Oncol 2020; 31 (suppl_4): S1142-215.
29. Dabrafenib and trametinib followed by ipilimumab and nivolumab or ipilimumab and nivolumab followed by dabrafenib and trametinib in treating patients with Stage III-IV BRAFV600 melanoma. Disponibile su: https://bit.ly/3oCHrSU [ultimo accesso 28 ottobre 2020].
30. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 2018; 36: 1668-744.
31. 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.
32. Martin-Liberal J, Kordbacheh T, Larkin J. Safety of pembrolizumab for the treatment of melanoma. Expert Opin Drug Saf 2015; 14: 957-64.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Ernesto Rossi
Oncologia Medica
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Largo Agostino Gemelli 8
00168 Roma
E-mail: ernestorossi.rm@gmail.com