

*Nuovi farmaci
Presente e futuro*

NUOVE STRATEGIE NEL TRATTAMENTO DEL MELANOMA

***D.ssa Tiziana Scotto
AOU Sassari***

1° CORSO DI AGGIORNAMENTO

L'EVOLUZIONE DELLA CURA IN ONCOLOGIA TRA COMPLESSITÀ E CONTINUITÀ

**Presso la sede della ASSOCIAZIONE DI
ONCOLOGIA MARIANGELA PINNA ODV**

Sassari via Benedetto Croce 2

12/10/2024

1° Parte

EPIDEMIOLOGIA

Melanoma

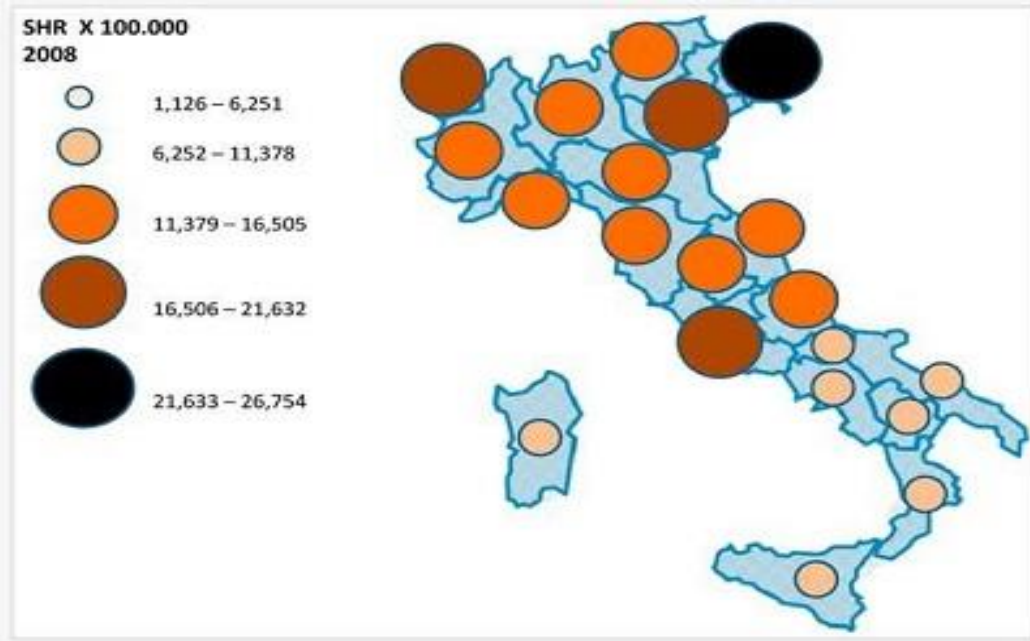
3% di tutte le neoplasie (*Nord-America, Europa, Australia*) 85% cute

Durante gli ultimi anni la sua **incidenza è aumentata** drammaticamente, (5-7% l'anno).

Uno dei principali tumori che insorge in giovane età

UOMO: sotto i 50 anni 2° tumore **DONNA** 3°

2^ neoplasia tra 0-39 anni



Nuovi casi di melanoma: 12.700 (2022) > sesso maschile
Decessi per melanoma: 1900

Diagnosi

Istotipo sec AJCC 8^ed 2018

Sottotipo istopatologico

Fase di crescita

Spessore di Breslow

Ulcerazione

Indice mitotico

Regressione

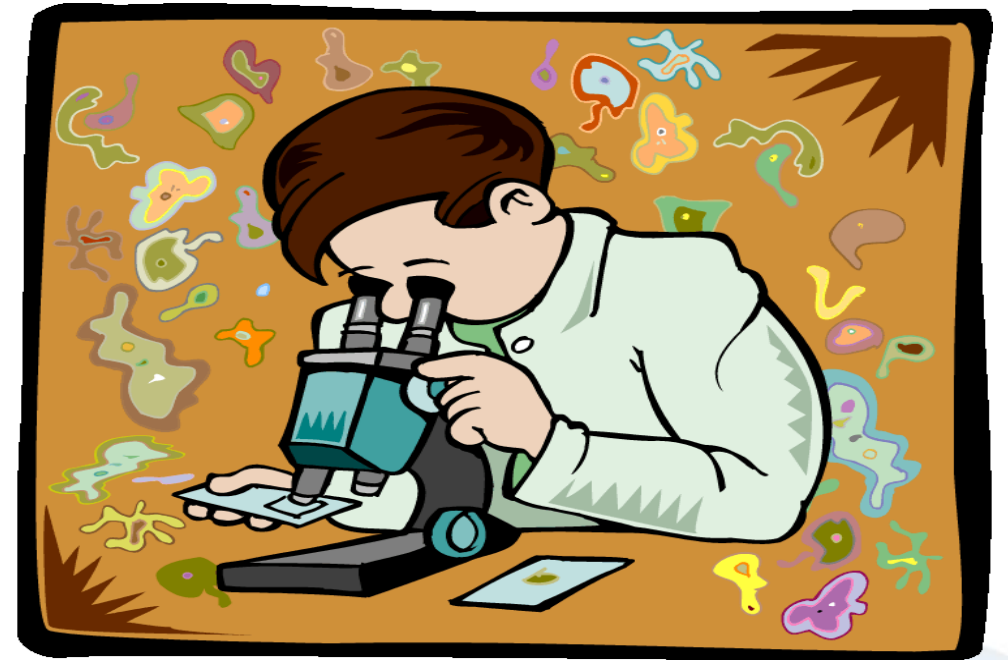
Reazione infiammatoria

Infiltrato linfovaskolare e microsatellitosi

STATO LINFONODALE

Classificazione molecolare

BIOPSIA



Conoscenza dello stadio e del grado

È.....

*il momento **indispensabile** per
inquadrare la prognosi e
conseguentemente i successivi passi
terapeutici*

Chirurgia e Linfonodo sentinella

Tutti i melanomi > 0,8 mm indipendentemente dai altri fattori prognostici

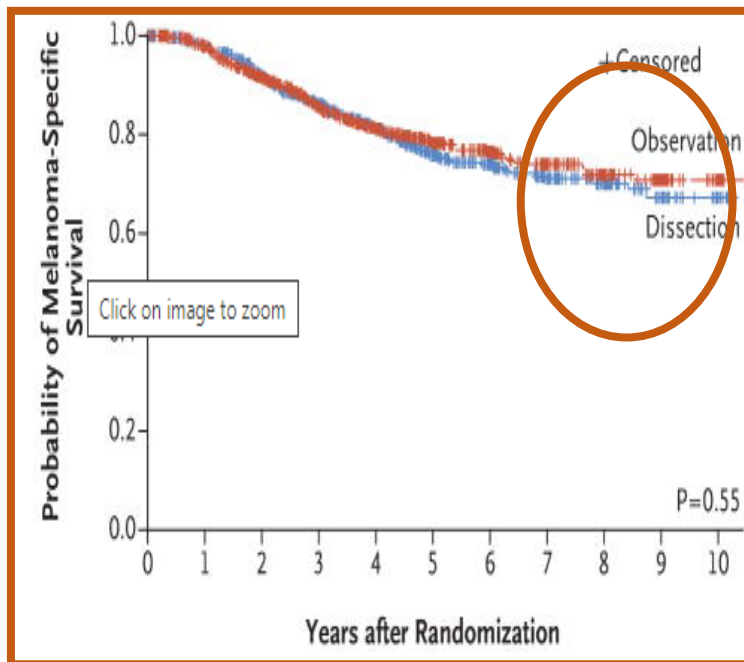
pT1b...ulcerazione PT1b-pT2-pT3-pT4

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione > 75% può essere consigliata la biopsia del linfonodo sentinella (109-111)	Positiva debole



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

June 8,2017 vol 376 n°22



Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con linfonodi regionali clinicamente patologici l'esecuzione della linfadenectomia radicale dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (36,37).	Positiva forte
✓	La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC, confermate da prelievo citologico o biotico). Nella diagnosi di un linfonodo sospetto l'esame citologico rappresenta la scelta da preferire rispetto alla biopsia chirurgica, per non alterare le strutture anatomiche in caso di dissezione linfonodale	Positiva forte

Stadiazione TNM

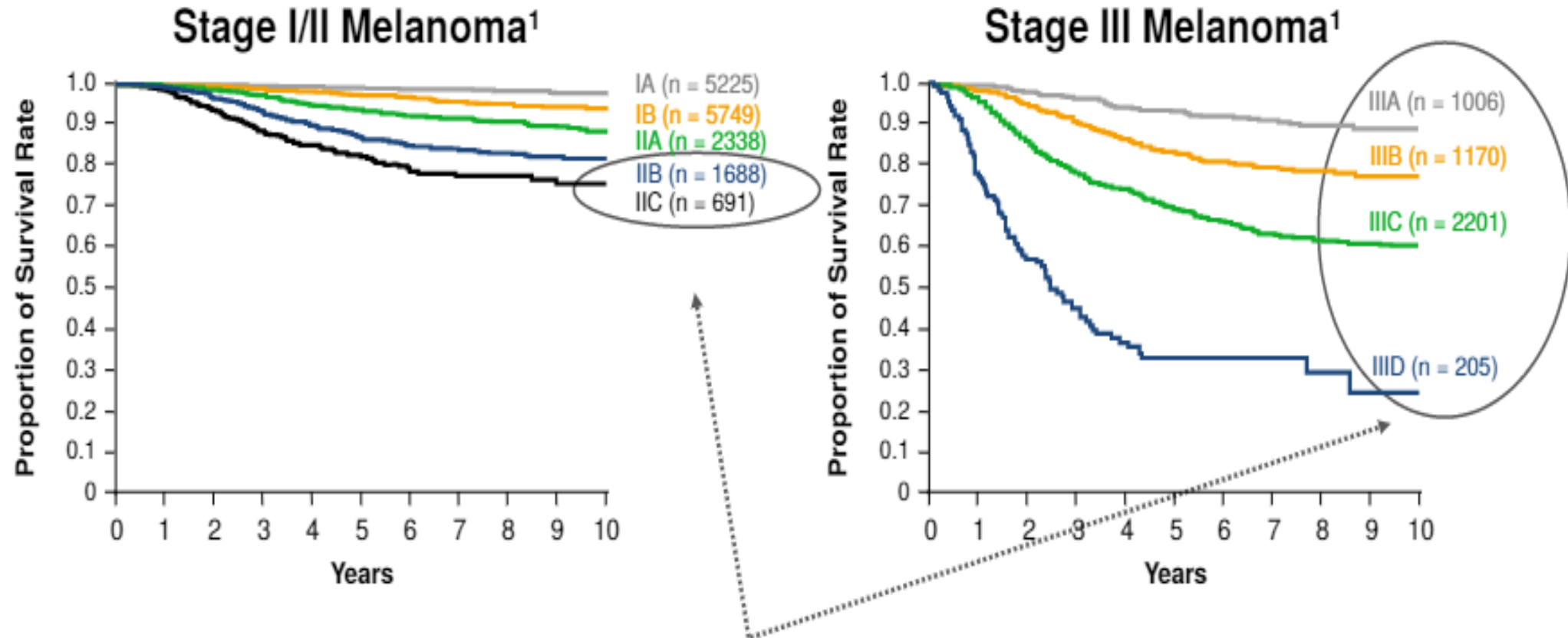
When T is...	And N is...	And M is...	Then the pathological stage group is...
Tis	N0	M0	0 5 aa OS
T1a	N0	M0	IA 99%
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB 97%
T2b	N0	M0	IIA 94%
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC

AJCC Stage III Stage Groups

When T is...	And N is...	And M is...	Then the pathological stage group is...
T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0	IIIA 93%
T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB 83%
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any N $\geq$ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N3c	M0	IIIC

Stadiazione TNM

Survival by Disease Stage per AJCC 8th Edition^a



High-risk patients: higher recurrence rate and relatively poor survival^{1,2}

IIC

IIIC-IIID

Classificazione biomolecolare

Nel 2002 è scoperto un gene cruciale...

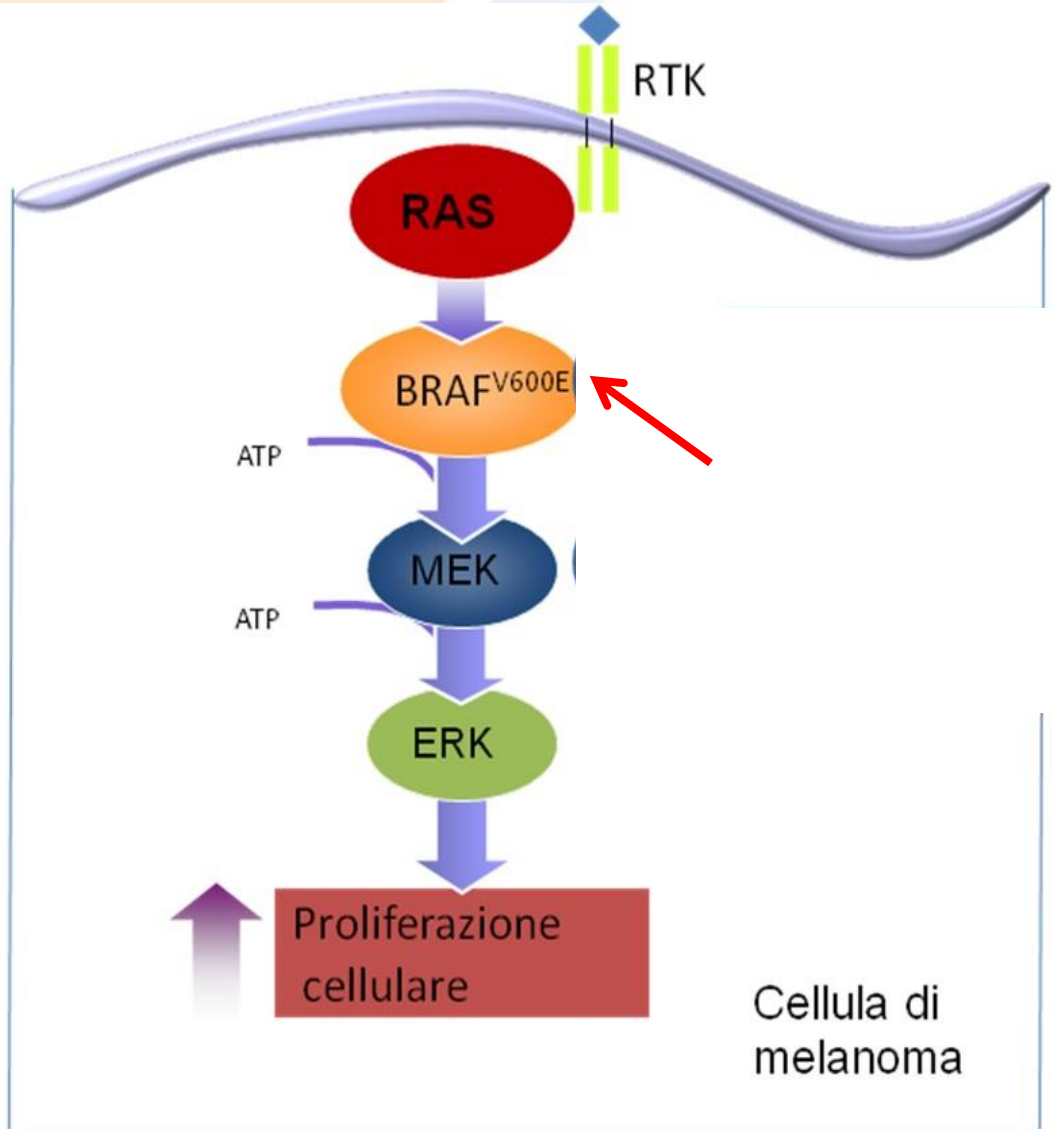
MELANOMA CUTANEO

circa il **45-50%** dei pazienti **BRAF-V600E\K** e nel **25%** la mutazione di **NRAS**

Attualmente si analizza dallo Stadio IIB in poi

PDL-1

caratterizzazione di una
proteina essenziale
immunocheckpoint PDL-1
(programmed death-ligand)
sulla superficie cellulare
con ICH
e può essere **>1% o <1%**



Classificazione biomolecolare nei MELANOMI



Arising from Skin
Without Chronic
Sun Damage



45% BRAF
20% NRAS

0% KIT



Arising from Skin
With Chronic
Sun Damage



10% BRAF
20% NRAS

2% KIT



Arising from
Mucosal
Surfaces



5% BRAF
15% NRAS

20% KIT

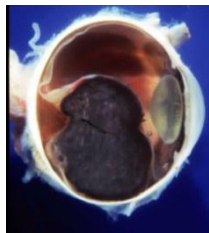


Arising from
Acral
Surfaces



15% BRAF
20% NRAS

15% KIT



Uveal Melanoma

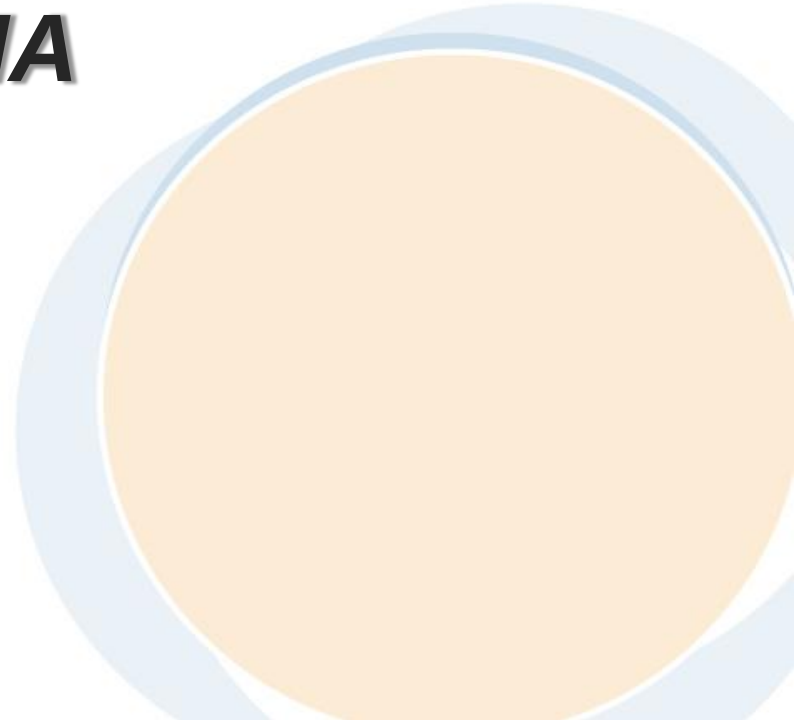


25% GNAQ 55% GNA11



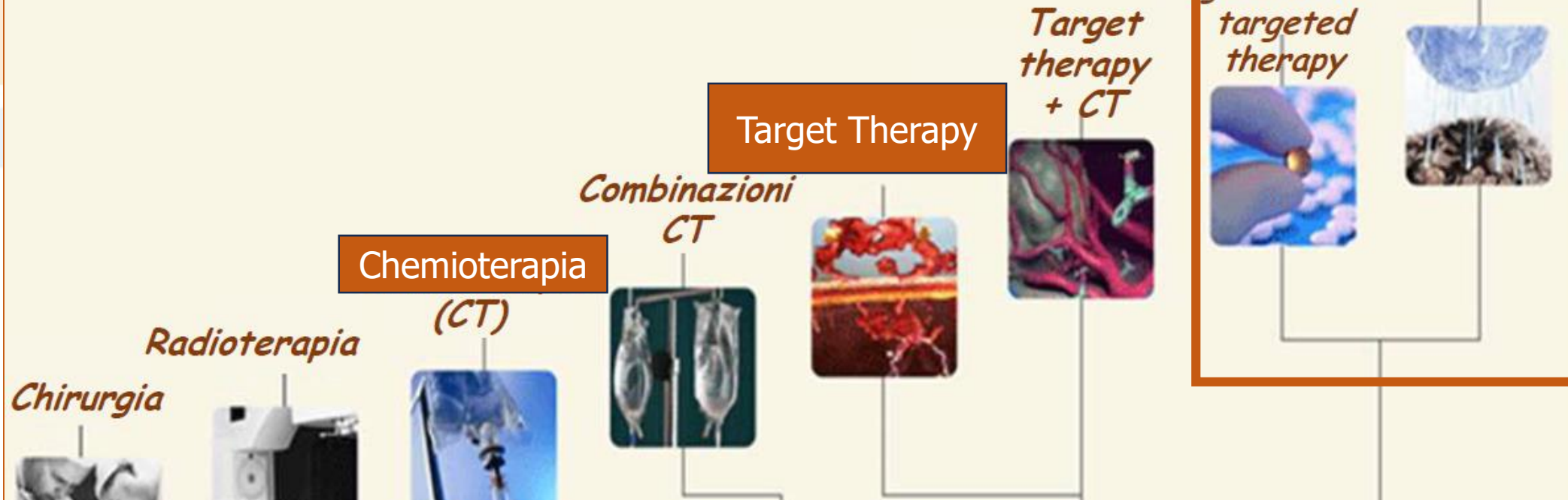
COSA E' CAMBIATO NELL'ONCOLOGIA DEL III MILLENNIO

TERAPIA DEL MELANOMA



TERAPIA

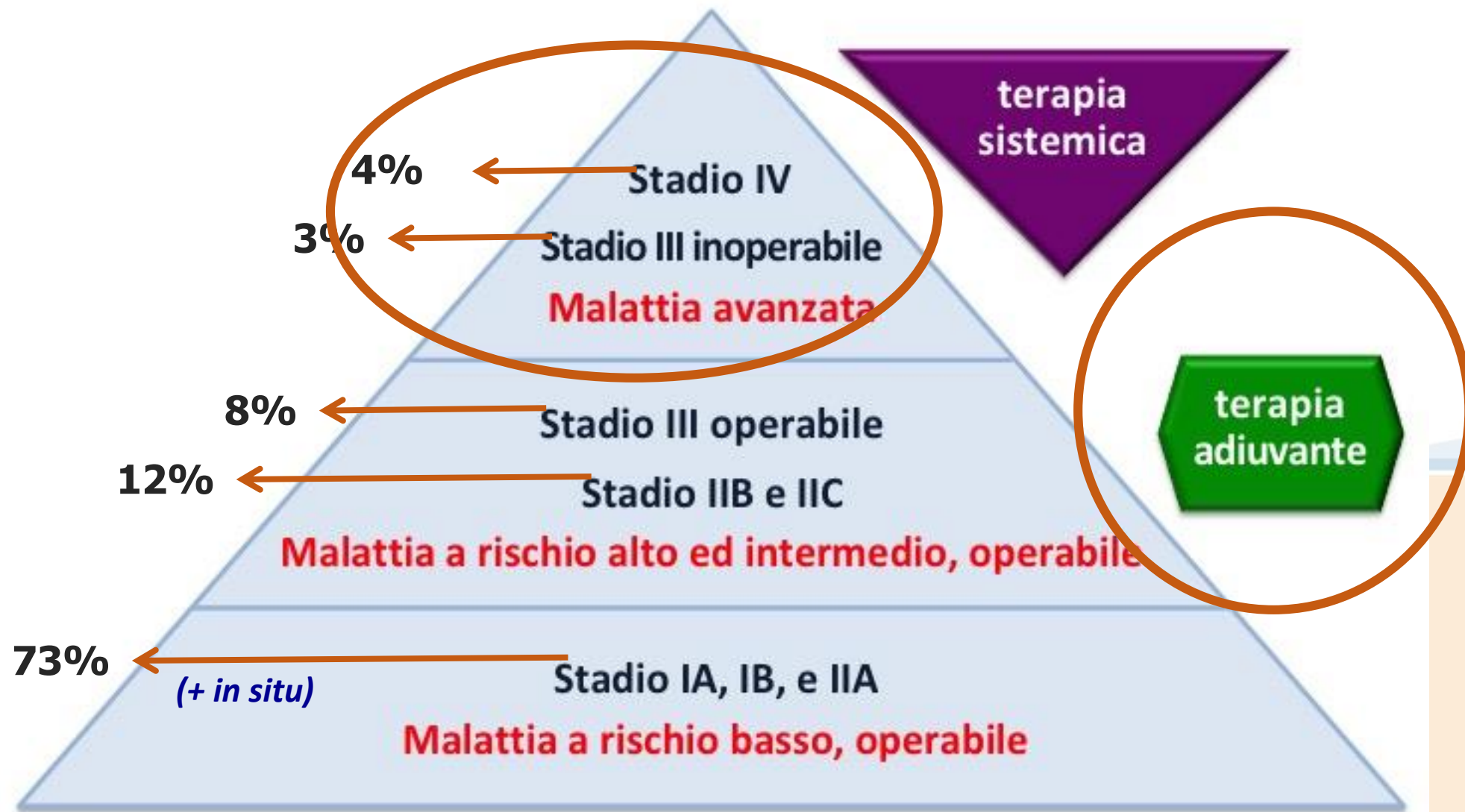
I progressi fatti fino ad oggi



Understand the science:
old vs new



Stadio melanoma alla diagnosi

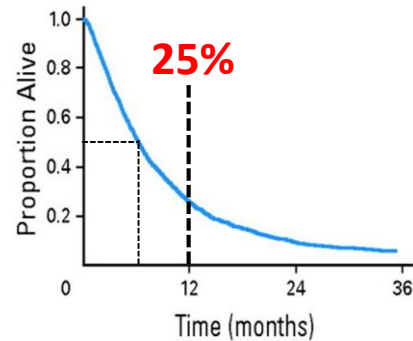


La malattia avanzata è la parte minoritaria dei casi di melanomi

TERAPIA SISTEMICA

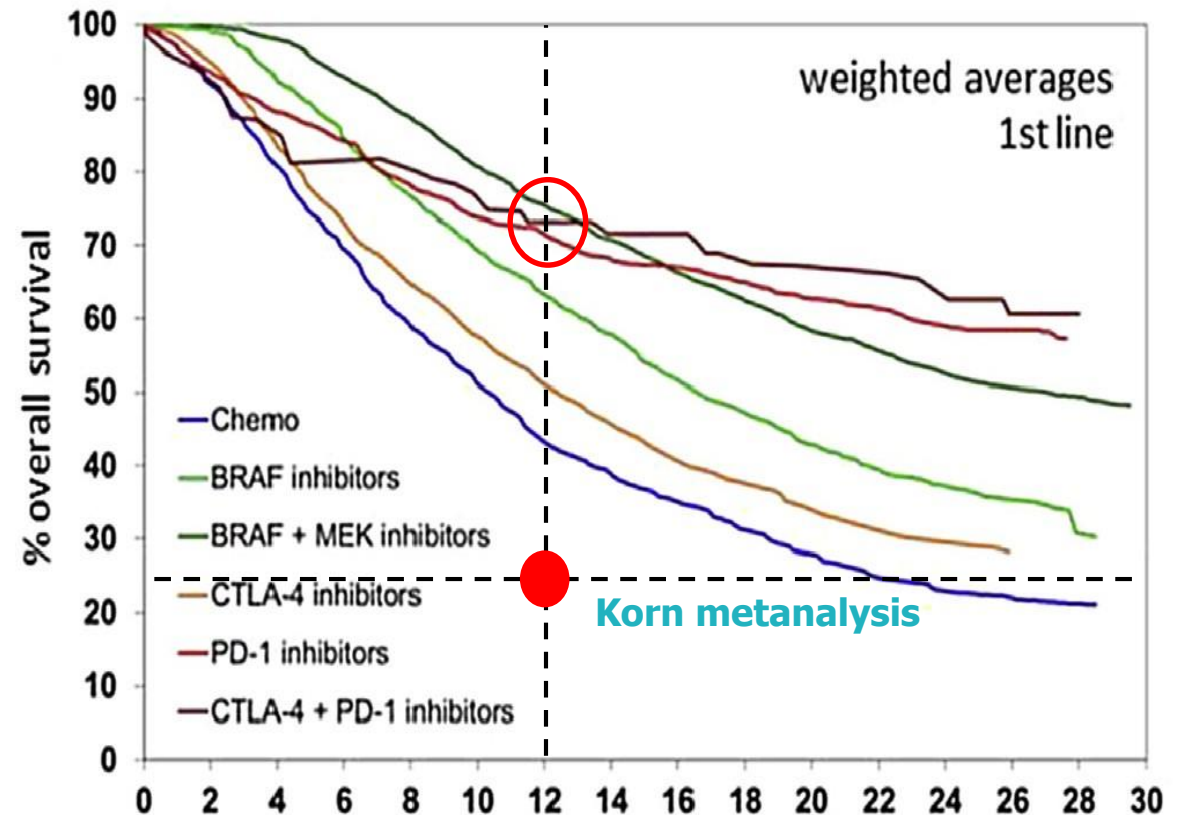
MALATTIA METASTATICA

Before 2010 **25%**
of patients with
metastatic disease
were alive at 1 year
A 2 anni **<12%**
Mediana di
sopravvivenza **6,8**
mesi



Korn et al, JCO 2008

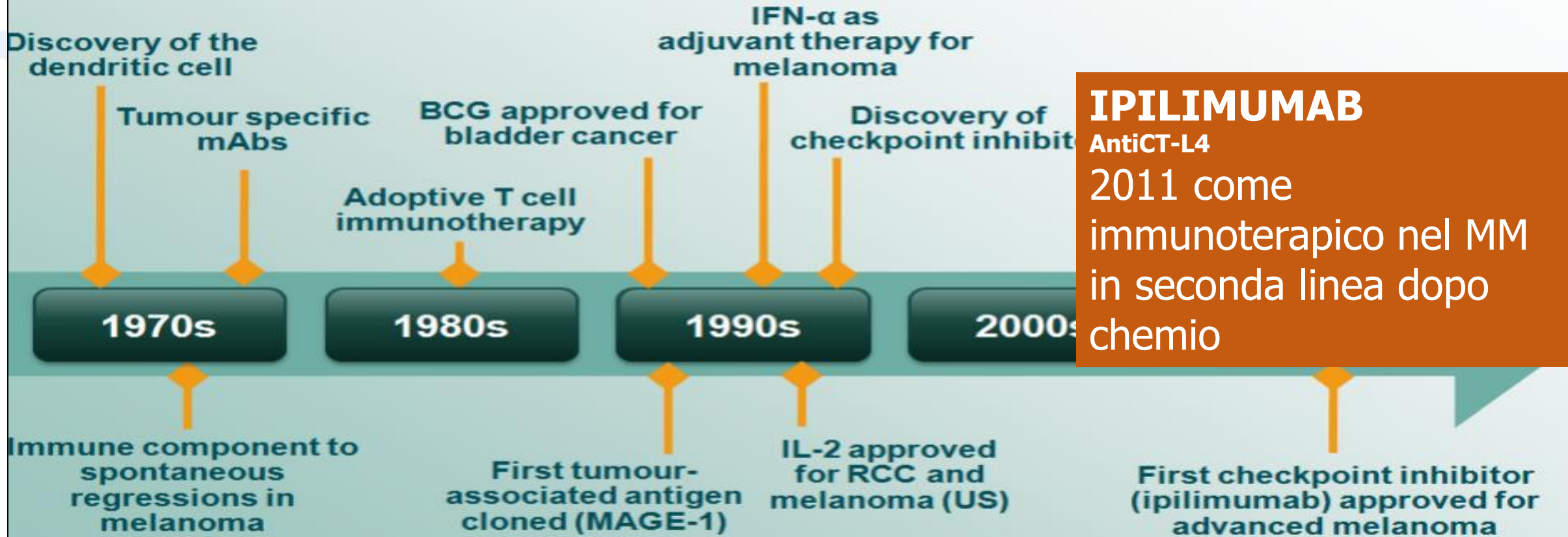
CURVE MAI VISTE DI SOPRAVVIVENZA



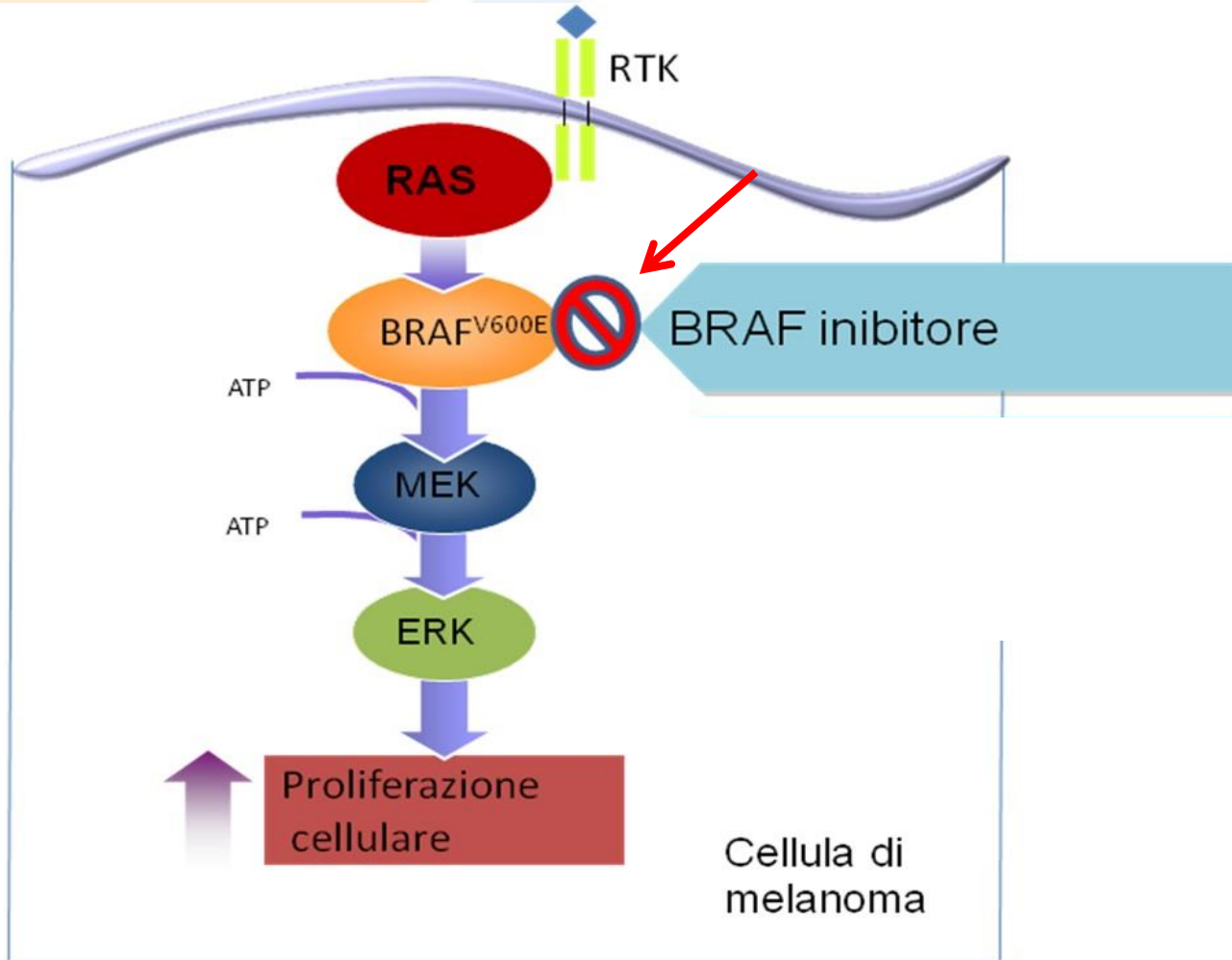
IMMUNOTERAPIA TERAPIA A BERSAGLIO

*vera svolta nella gestione
con concreti vantaggi sulla OS
e sulla qualità di vita*

The history of cancer immunotherapy: key milestones



TARGET THERAPY a bersaglio molecolare



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Improved Survival with Vemurafenib
in Melanoma with BRAF V600E Mutation

VEMURAFENIB

Approved FDA on 17 August 2011

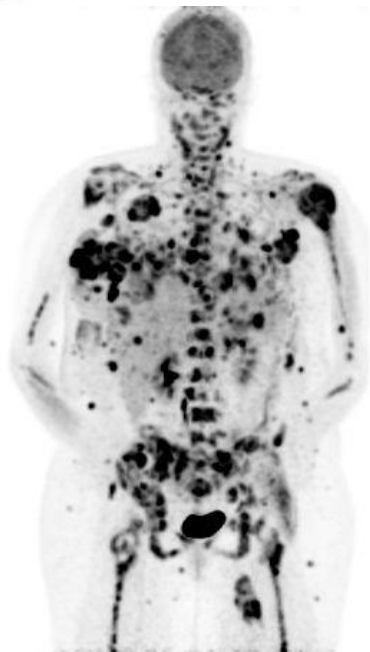
Approved EMA on 17 Feb 2012

Inibitori dell'attività tirosin-chinasica della proteina **B-RAF**

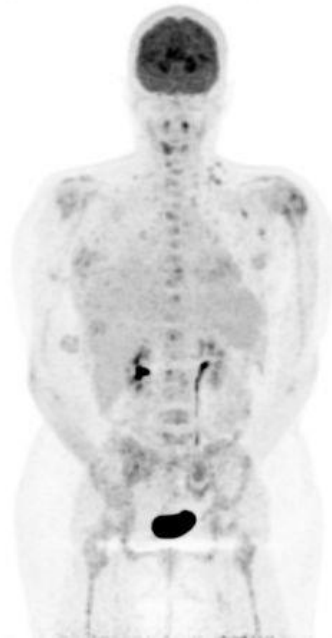
TARGET THERAPY a bersaglio molecolare

***Inibitore di BRAF mutato (BRAFi) in paziente
con melanoma metastatico: Vemurafenib***

azione rapida, arresto metabolico immediato



Day 0



Day 15



Effetto LAZZARO

Dabrafenib

TOSSICITA' ANTI-BRAF da solo

Prima della combinazione

Cheratoacantomi

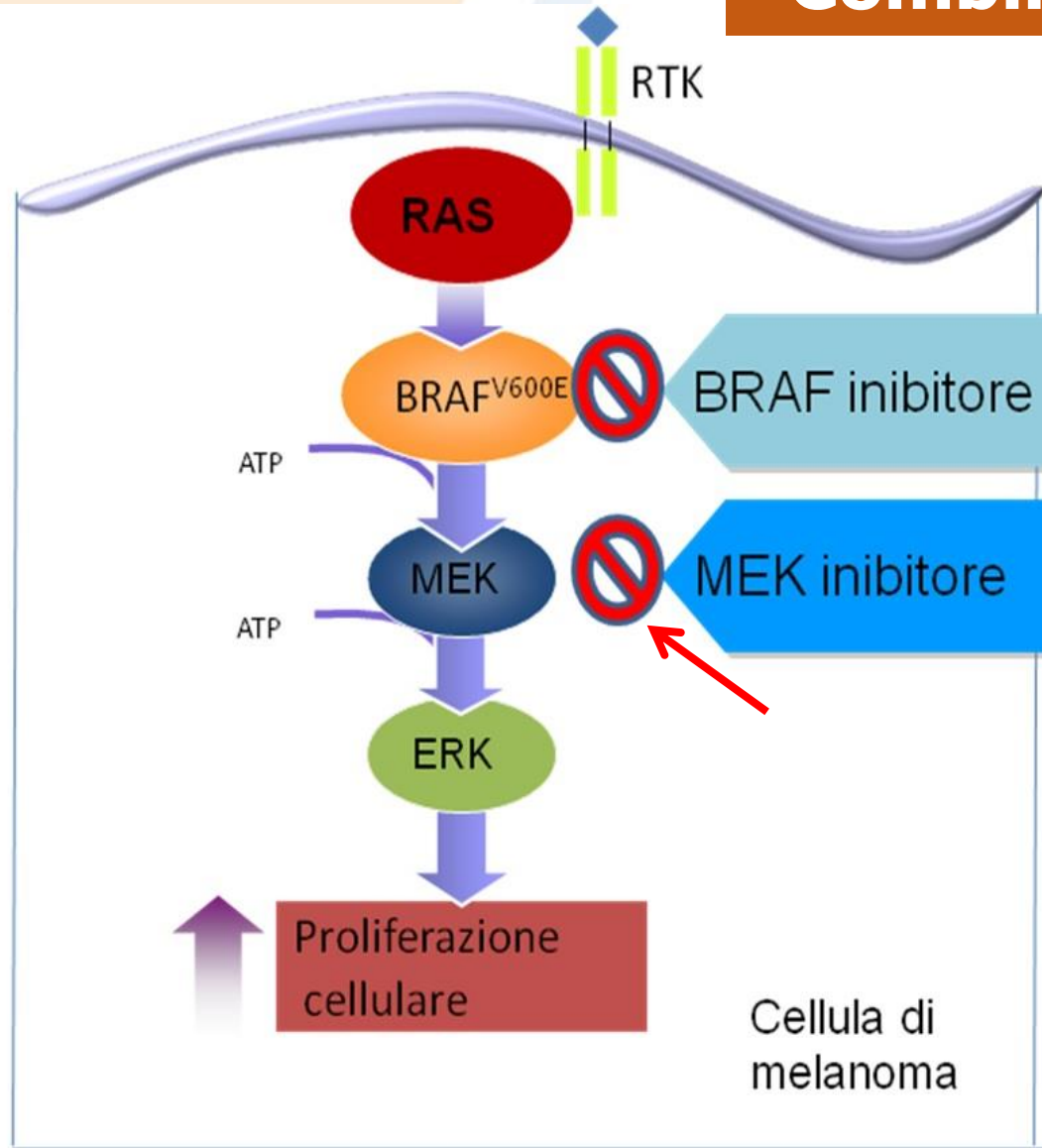


SDR PALMO PLANTARE

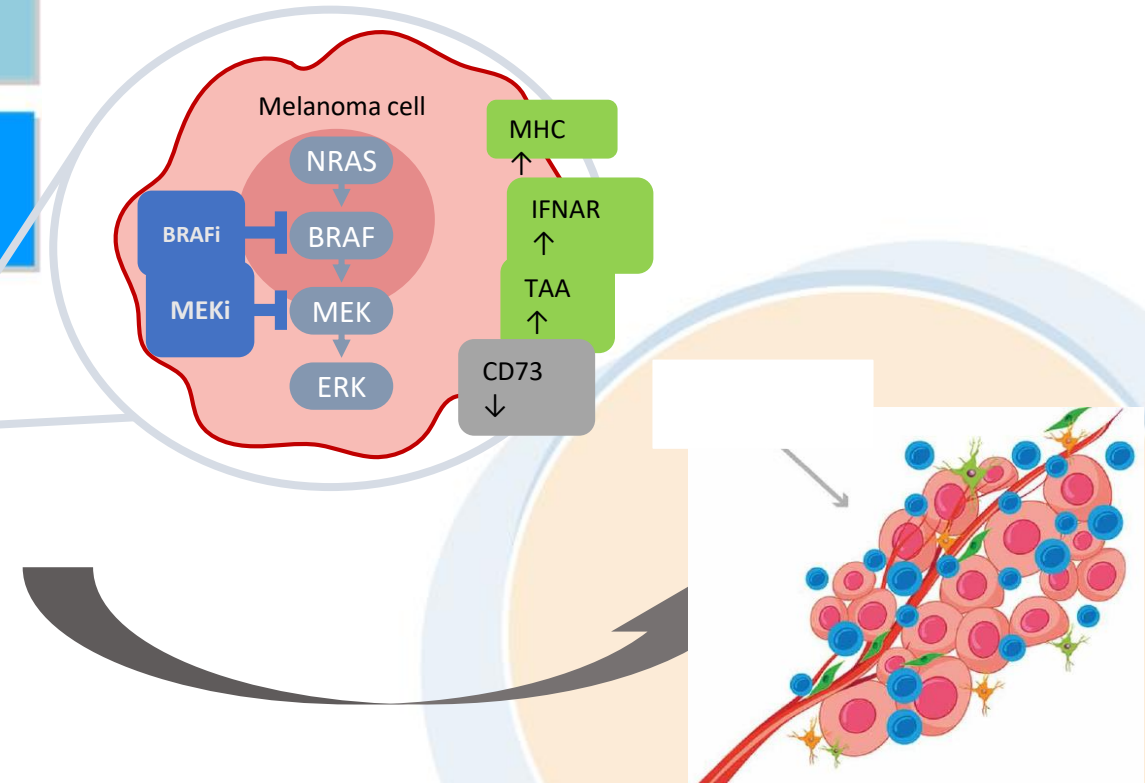
Vemurafenib



Combinazione *ANTI-BRAF-Anti MEK*

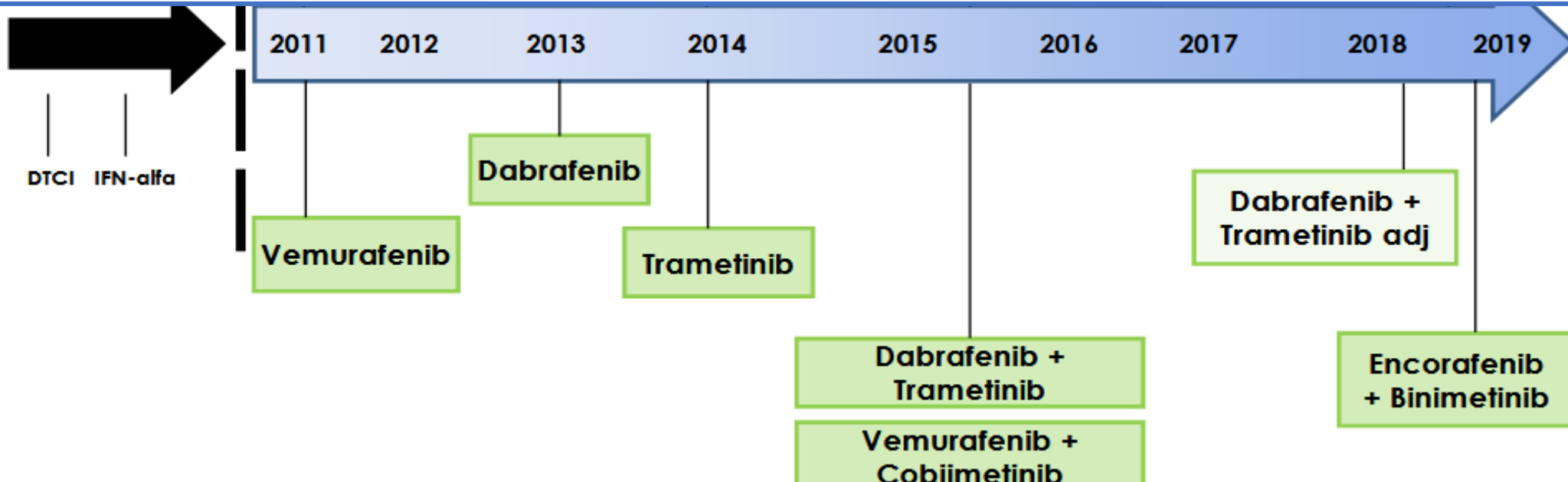


Alcune Target si comportano come agenti immunomodulanti



Terapia target per os

Combinazione *ANTI-BRAF ANTI-MEK*



Malattia metastatica

SOLO B-RAF-Mutato



Chemioterapia

Inibitori BRAF - MEK

Dabrafenib -Trametenib

5 cp per os die

Encorafenib-Binimetenib

12 cp per os die

Vemurafenib-Cobimetinib

11 cp per os die

TUTTI I GIORNI FINO A PROGRESSIONE E\O TOSSICITA'

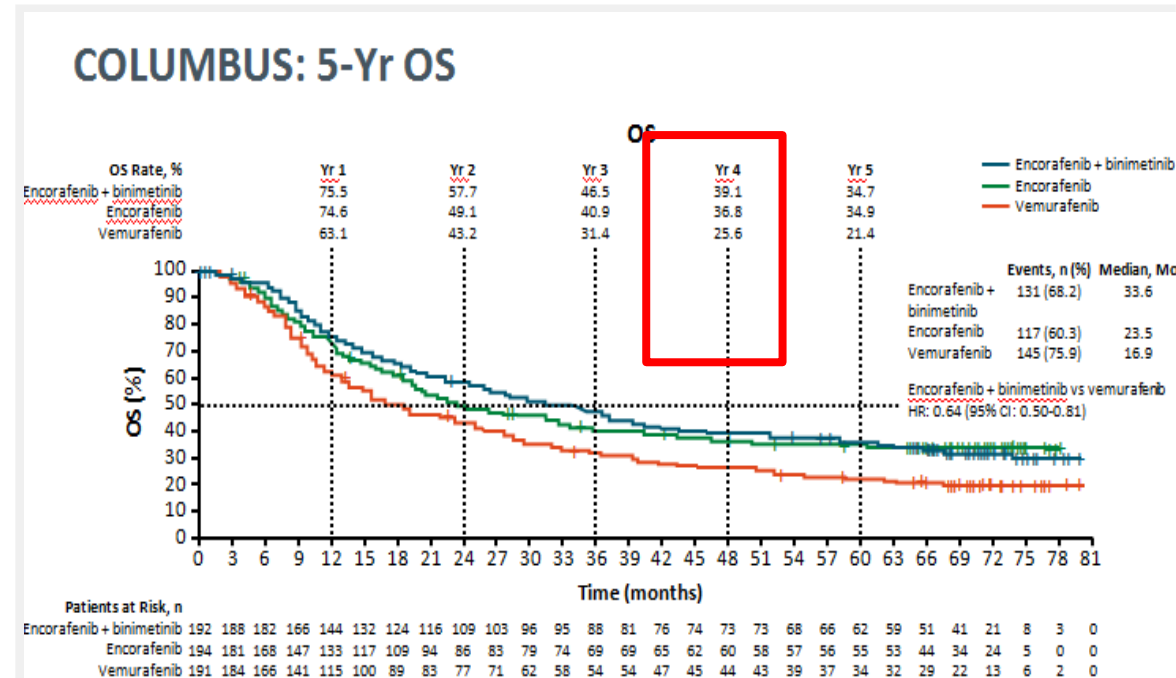
Dabrafenib Trametinib: OS by best response



Pratica clinica BRAF+ obiettivo

Aumentare il tasso di risposte obiettive (ORR)..RC
Ottenere risposte durevoli

Encorafenib e Binimetenib: OS by best response



CARICO DELLA MALATTIA

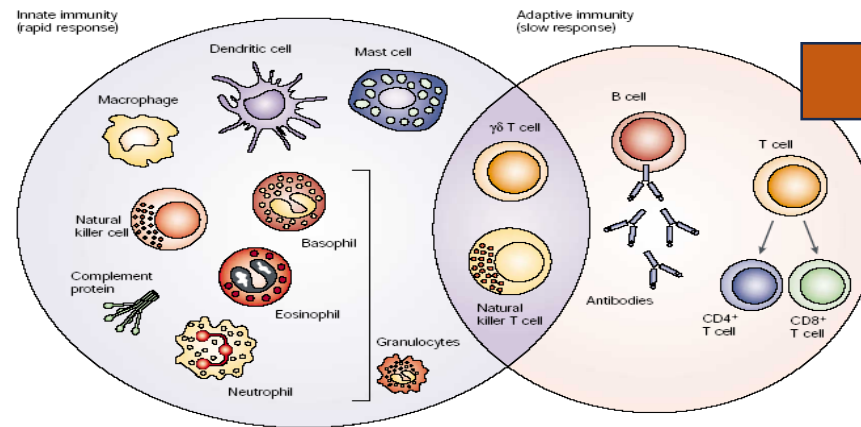
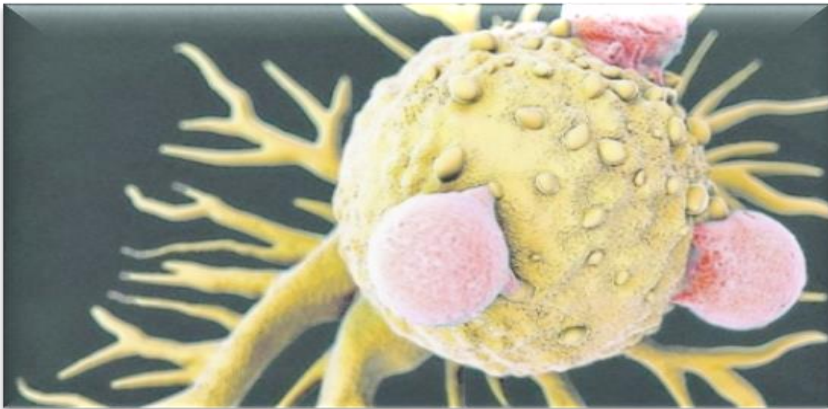
Comorbidità---Età?

Tossicità--- EV-OS
Preferenze del pz



Immunoterapia

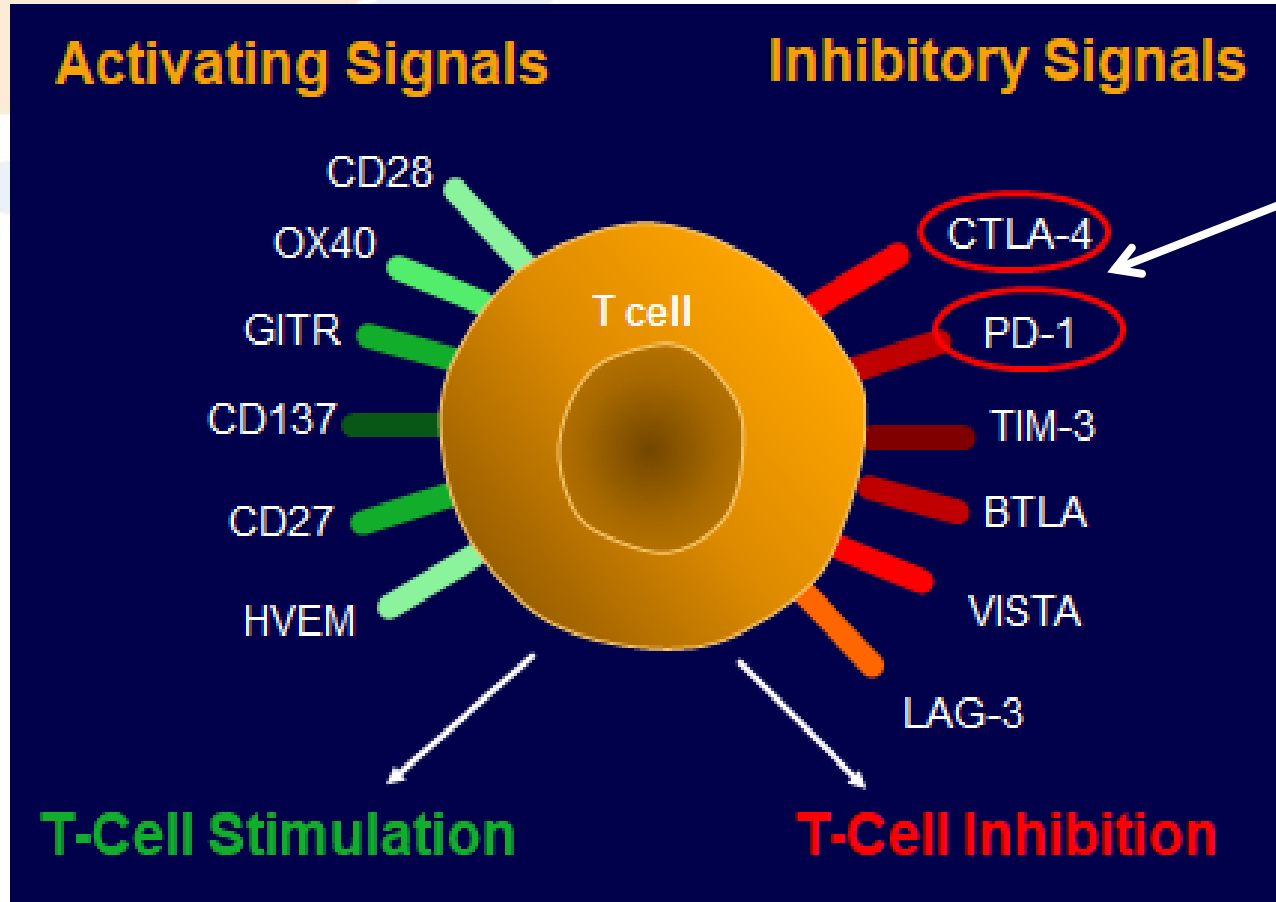
- agisce in modo diverso dalle tradizionali terapie antitumorali
- aiuta il sistema immunitario a distruggere le cellule tumorali.....
- ...un «profilo» specifico di tossicità... che ha cambiato la storia nella «pratica» degli oncologi



Linfocita T

L'immunoterapia lavora per sfruttare i poteri innati del sistema immunitario per combattere il cancro

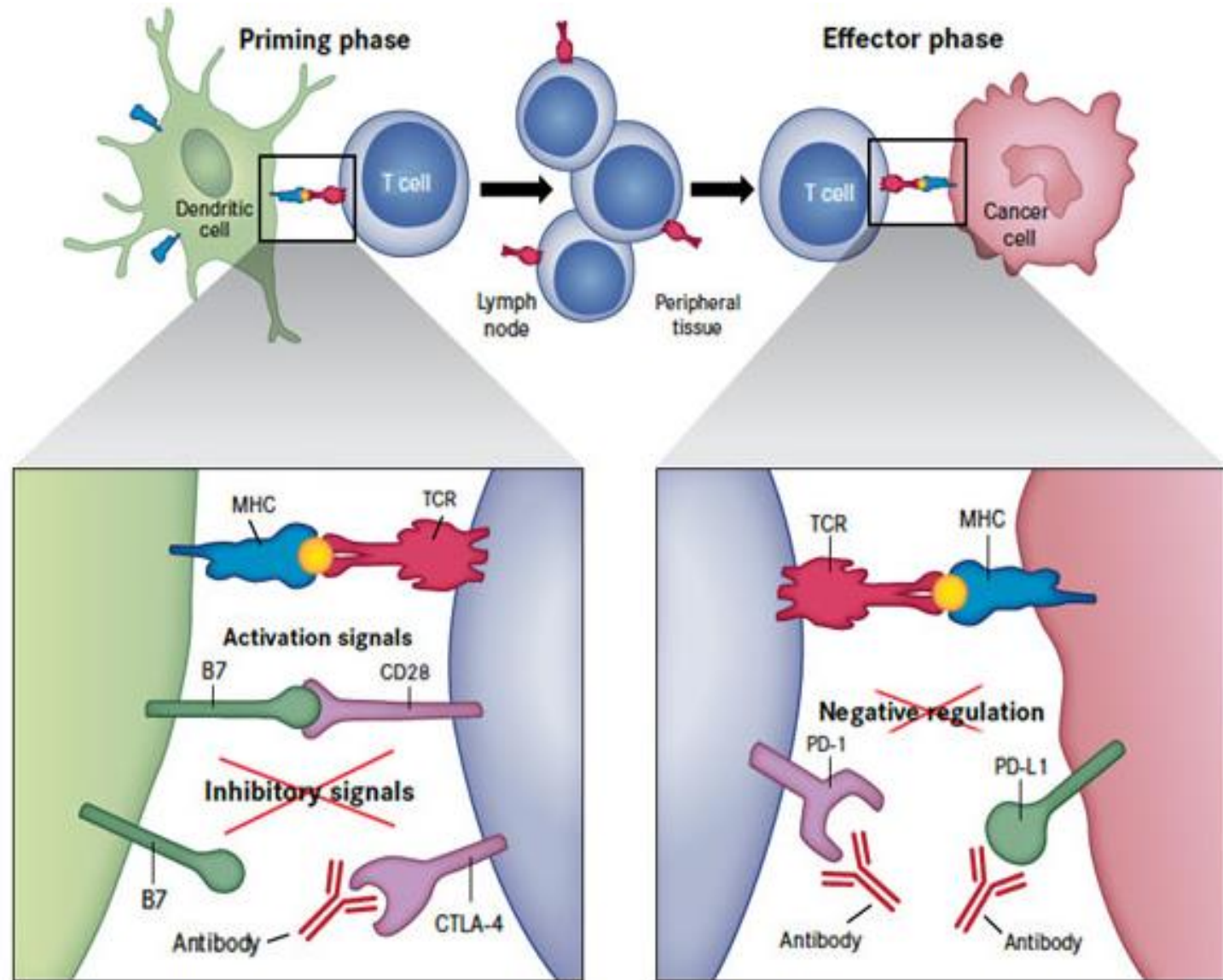
Mantenimento dell'omeostasi immunitaria



La qualità di una risposta delle cellule T contro il cancro è regolata da un equilibrio tra segnali co-stimolatori e inibitori evitando fenomeni di autoimmunità

PD-1 e CTLA-4 sono esempi di **recettori inibitori del checkpoint (*immunocheckpoint*)** espressi sulle cellule T che agiscono per inibire l'attività delle cellule T

IMMUNOTERAPIA

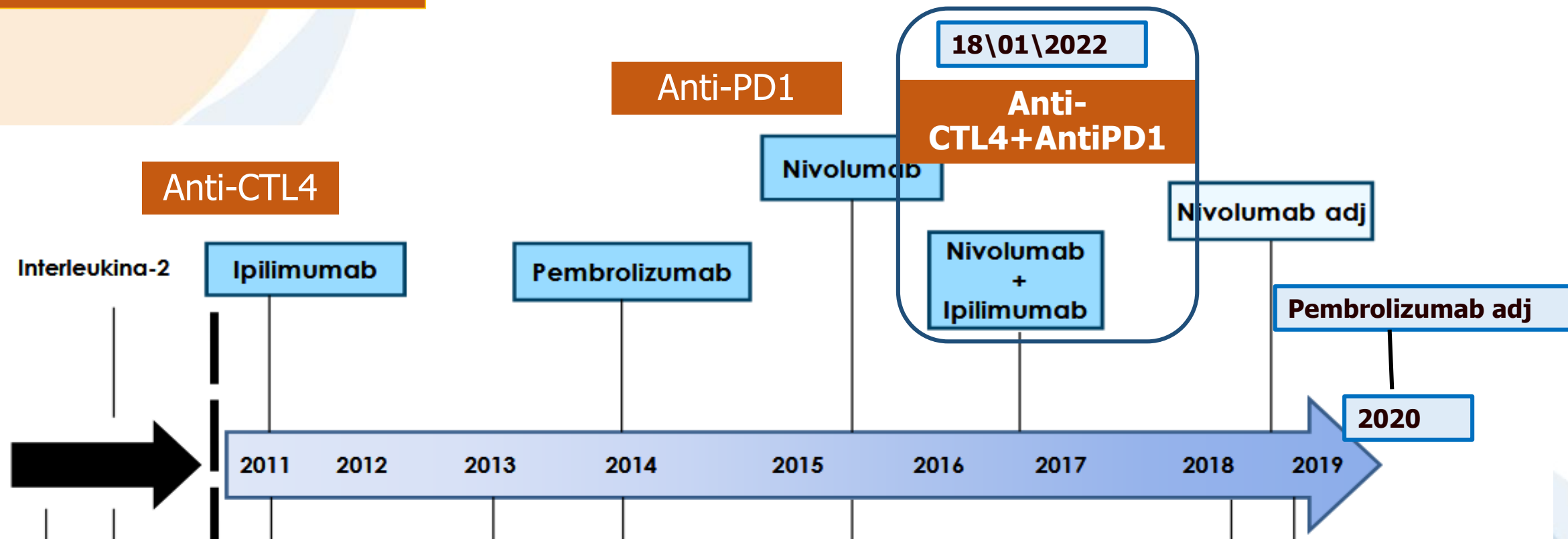


IPIILIMUMAB: inibitore CTLA4

**NIVOLUMAB-
PEMBROLIZUMAB**

ANTI PD1 (Programmed death1)

IMMUNOTERAPIA

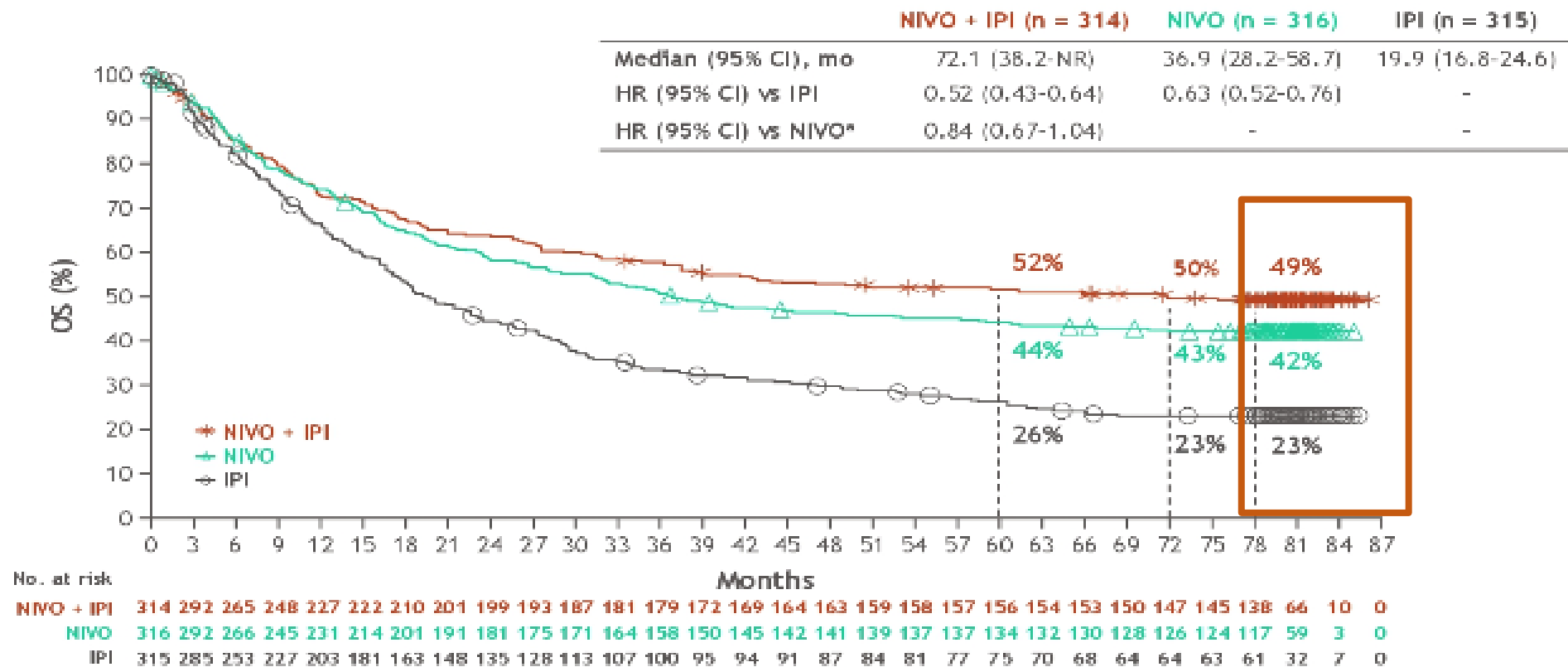


Trattamento **MELANOMA METASTATICO** in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche o con PDL-1<1%

2024

Anti-
CTL4+AntiLAG3
IPI+RELATINIB

Overall survival



*Descriptive analysis.

Malattia metastatica

B-RAF-Mutato e WT

SCENARIO ATTUALE

IMMUNOTERAPIA

Nivolumab-anti PD1

ev W4 **dose flat** 480 mg

Pembrolizumab-antiPD1

ev W3-6 **dose flat** 200-400 mg ev

Ipilimumab antiCTL4

ev W3 per 4 cicli 3 mg/Kg

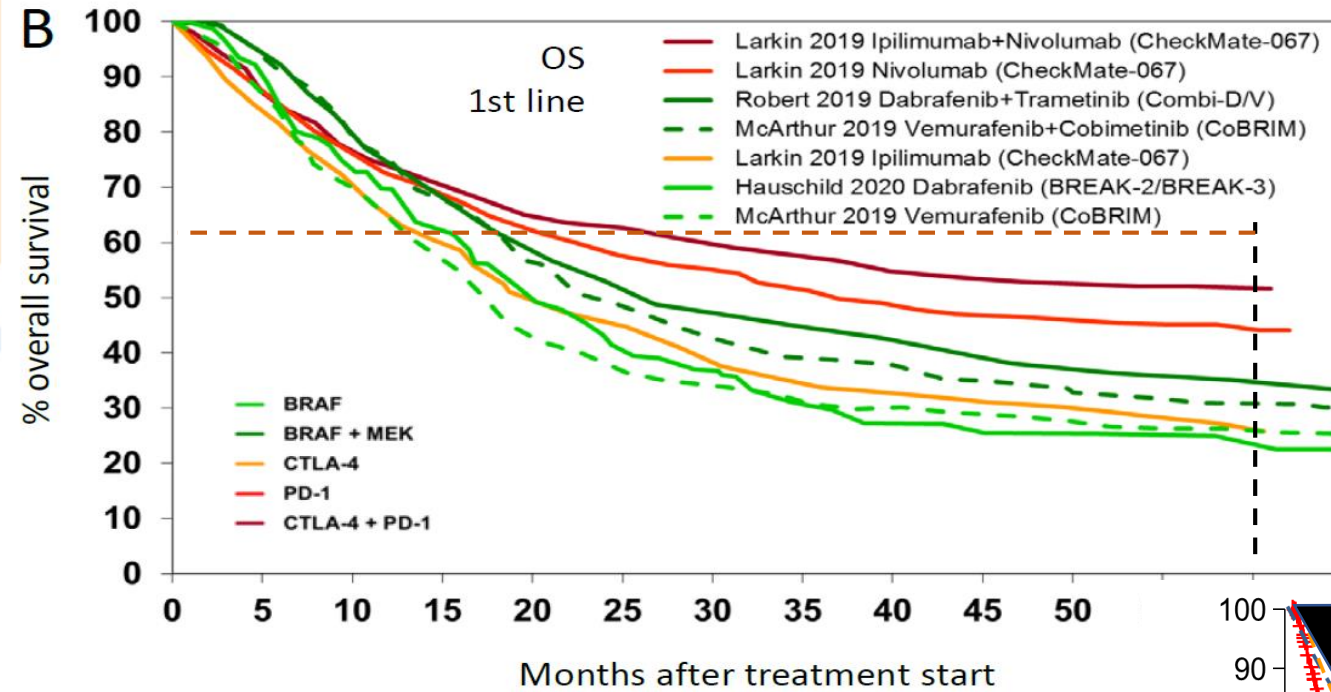
Nivolumab-Ipilimumab

ev W3 per 4 cicli in comb..1mg-3 mg/Kg...
seguito da Nivo

~~Chemioterapia~~

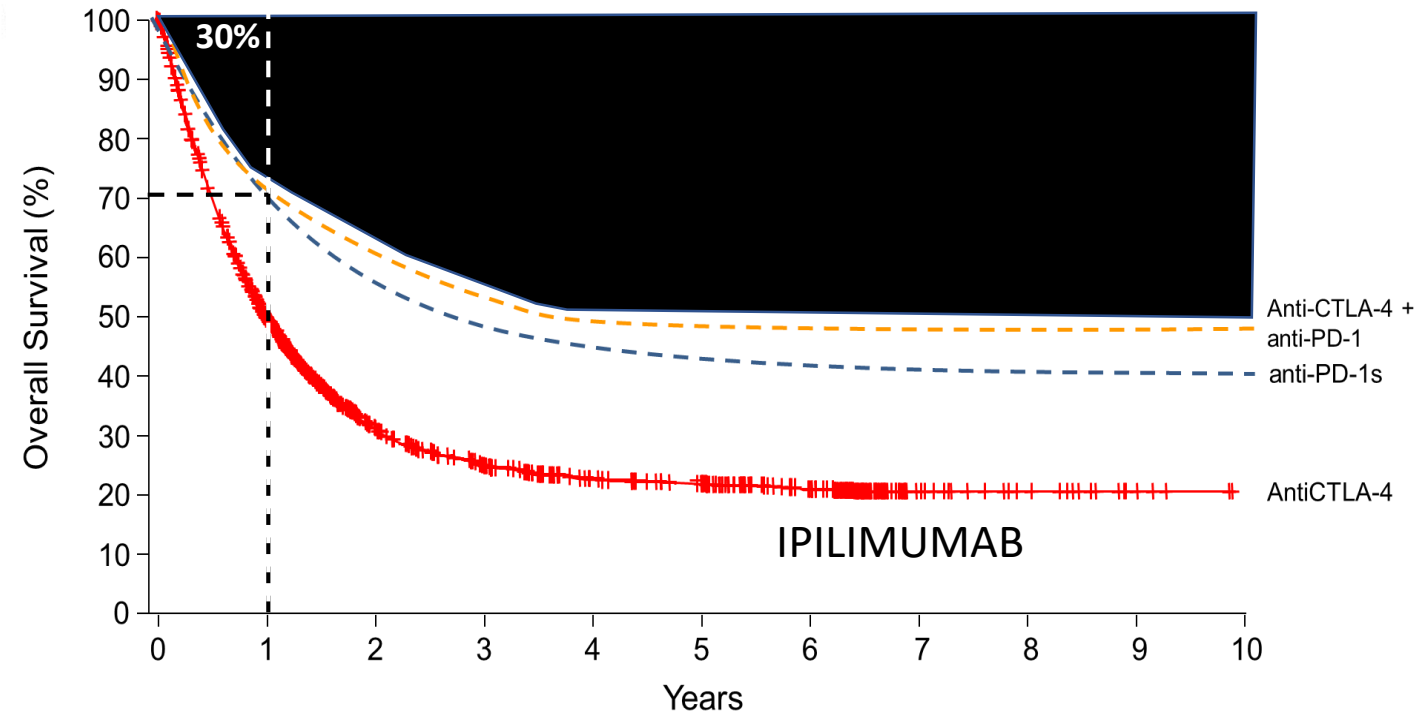
~~Dacarbina
Fторуacilina
Temozolomide~~

un'analisi esplorativa è stata eseguita su 84 curve di sopravvivenza da 26 studi clinici nel melanoma metastatico



OS Kaplan-Meier survival curves of melanoma patients treated in selected clinical trials with published 5-year follow-up data

Vivi a 5 anni: 50%

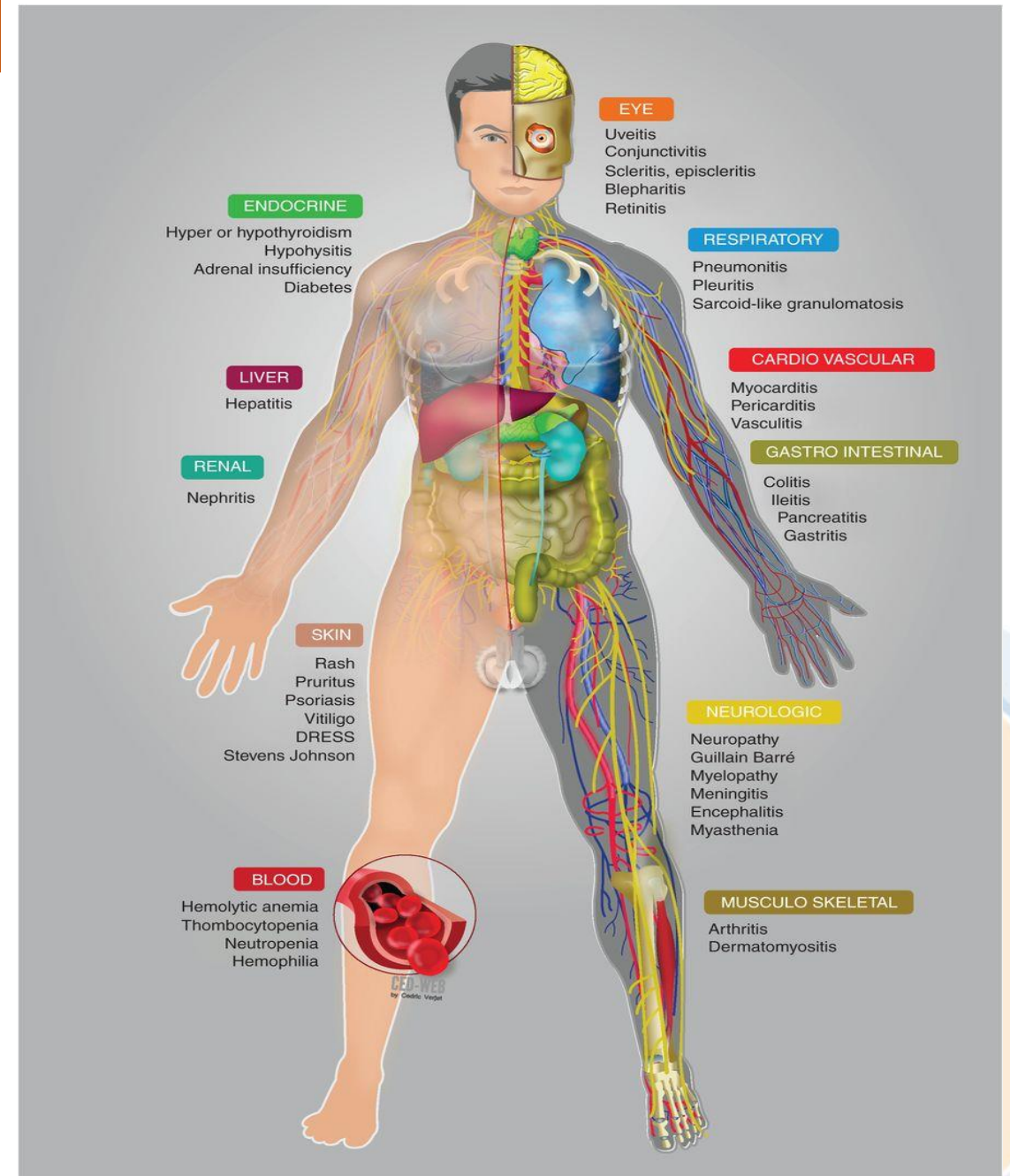


TOSSICITA' da IMMUNOTERAPIA

SEDI PIU' FREQUENTI
quasi tutti gli organi

Cute
GI
Endocrino
Fegato

Polmone
Occhi
Sistema nervoso
Rene



Immunoterapia e Target Therapy

- il *numero dei pazienti* esposti alle nuove terapie è EVIDENTEMENTE aumentato e aumenterà drammaticamente in maniera esponenziale (in oltre 30 tipi di tumori si stanno studiando terapie immunologiche)

NECESSITA' di sviluppare degli **ALGORITMI** per la gestione della tossicità che può essere causata da queste terapie

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 6.0
Ottobre 2020

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Cancer Institute

CTCAE					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	-

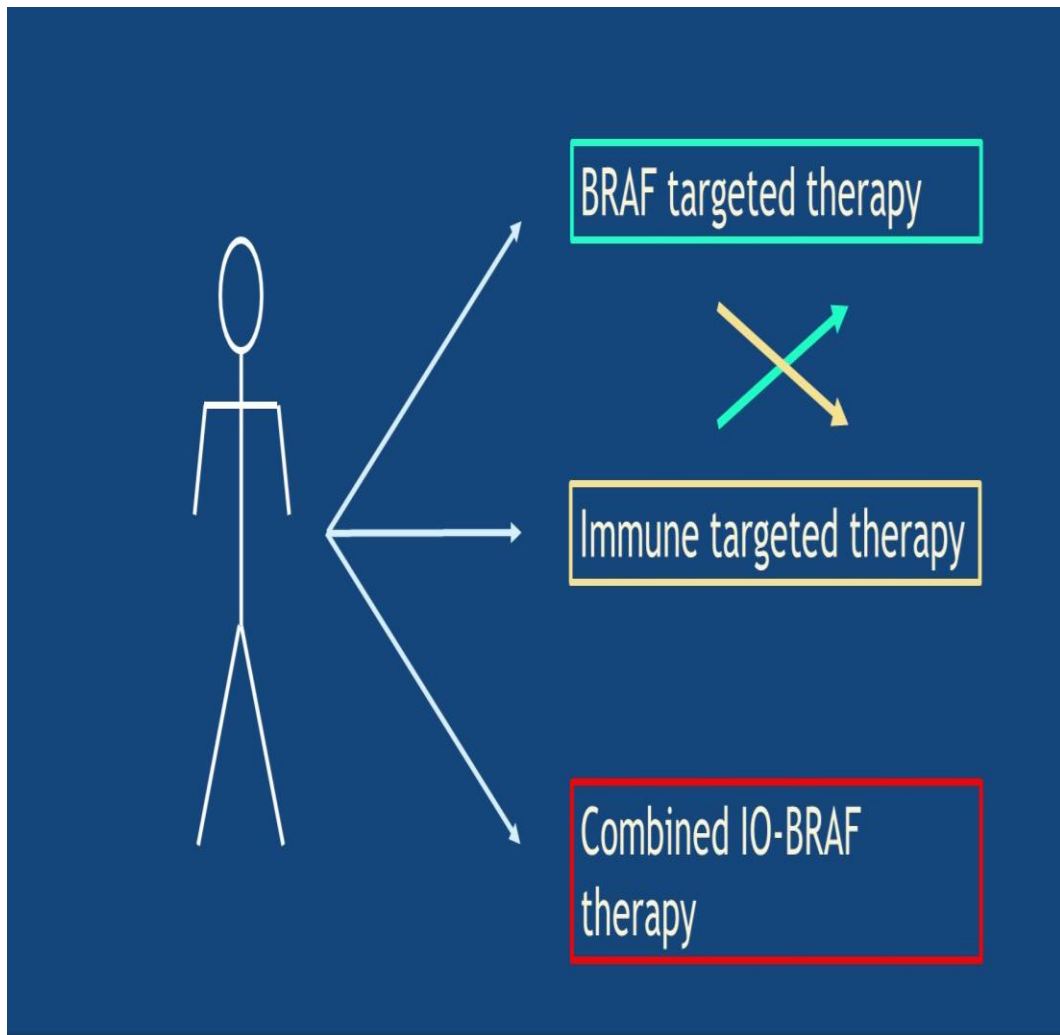
FATTORI PER DECIDERE UNA TERAPIA

- Istologia --analisi mutazionale
- Carico di malattia-LDH
- Numero e sedi metastasi
- Età
- Comorbidità
- PS
- Esigenze del pz
- Terapia per os o ev
- Tipo di Tossicità



Nonostante la presenza di numerosi **biomarcatori prognostici** e potenzialmente **predittivi** di risposta ad un trattamento **non** esiste oggi la possibilità di individuare la strategia più corretta (es sequenza migliore)

BRAF^{mut} patients: Combination or Sequencing?



Acquired resistance to BRAFi

Non possibile sospendere TT se non a PD

remissione completa dopo **immunoterapia** nella maggioranza dei casi, **la risposta e' duratura** - anche a distanza di più anni e si puo' sospendere dopo 2-3

manca ancora un fattore predittivo ben definito ...migliorare la selezione dei pazienti eleggibili

The best performers in stage IV are the best performers in the adjuvant setting



MELANOMA.....cambiata la storia naturale

ADIUVANTE

OBIETTIVO.....è ridurre il rischio di recidiva
dopo completa resezione chirurgica
Migliorandone l'effetto



Stadio III melanoma Terapia adiuvante

No Adjuvant Therapy



70%

1996--2009

Interferon¹

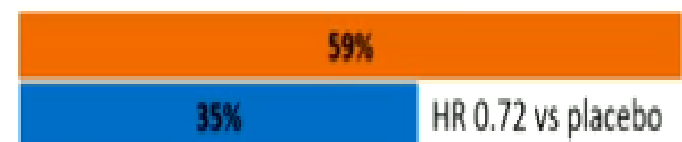


HR 0.83 vs placebo

64%

HR 0.91 vs placebo

Ipilimumab²



HR 0.76 vs placebo

59%

HR 0.72 vs placebo

SOLO negli Stati Uniti

Nivolumab³ Pembrol



HR 0.65 vs ipilimumab

38%

Dabrafenib+Trametinib⁴



HR 0.47 vs placebo

HR 0.57 vs placebo

37%

2015-2019



Risk of Recurrence @ 5 years



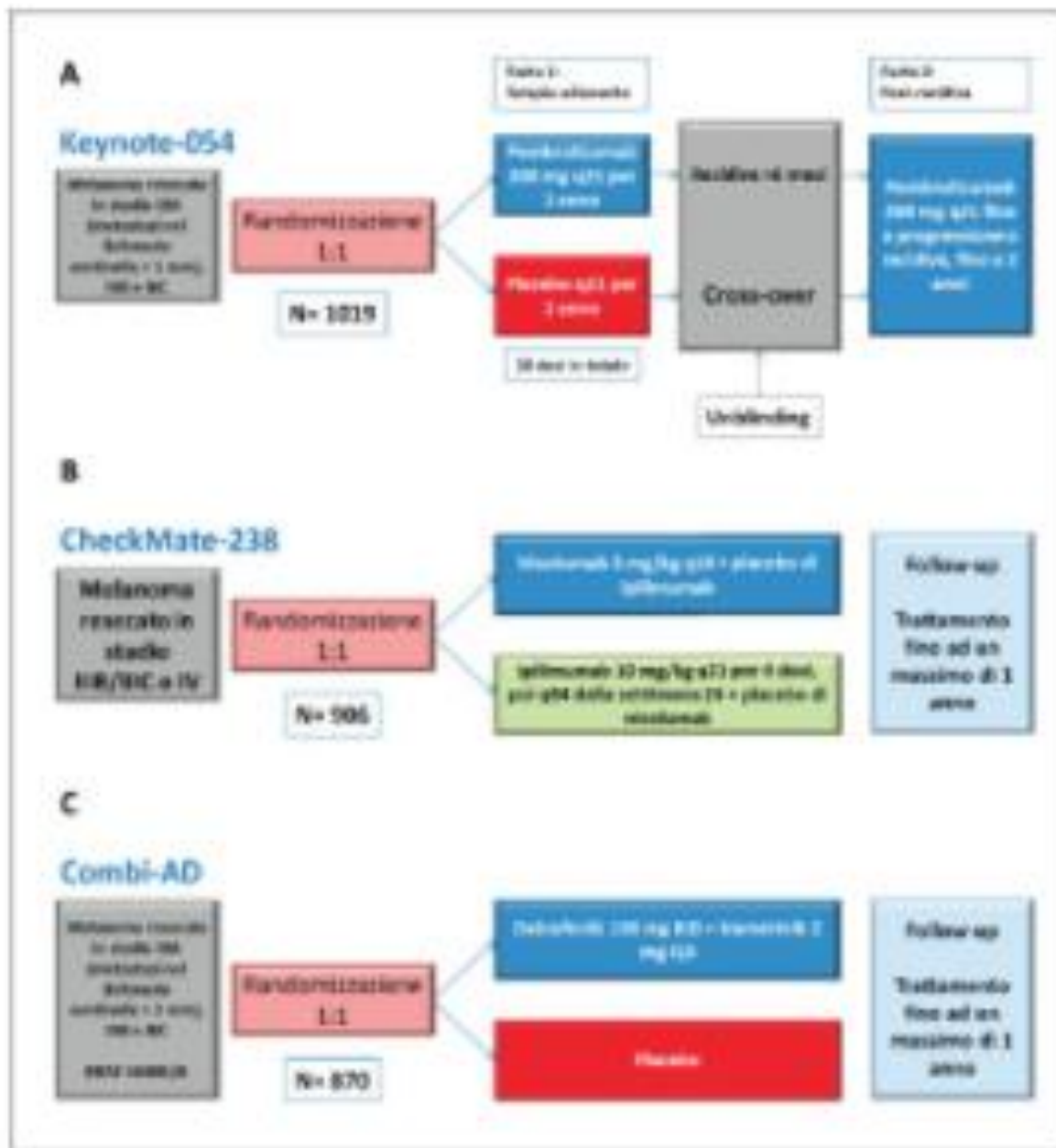
Risk of Death @ 5 years



STUDI

Tutti 3 tre gli studi
netto vantaggio
in termini di **RFS**

- sopravvivenza libera da malattia
 - sopravvivenza libera da metastasi a distanza **DMFS**
- e nello studio combi AD anche di sopravvivenza totale **OS** (ma non significatività)



valutazione analisi mutazionale

SCENARIO ATTUALE

Inibitori BRAF - MEK

Dabrafenib -Trametenib

Solo **BRAF MUTATI**
5 cp per 1 anno
Stadio III

Immunoterapia

Nivolumab

Pembrolizumab

DATO IMPORTANTE...rechallenge dopo 6 mesi del trattamento

Pembrolizumab

BRAF POS O NEG

ev ogni W4 per 1 anno
Stadio III e IV NED

EV ogni W3-6 per 1 anno **Stadio III**

Stadio IIB-IIC 2022

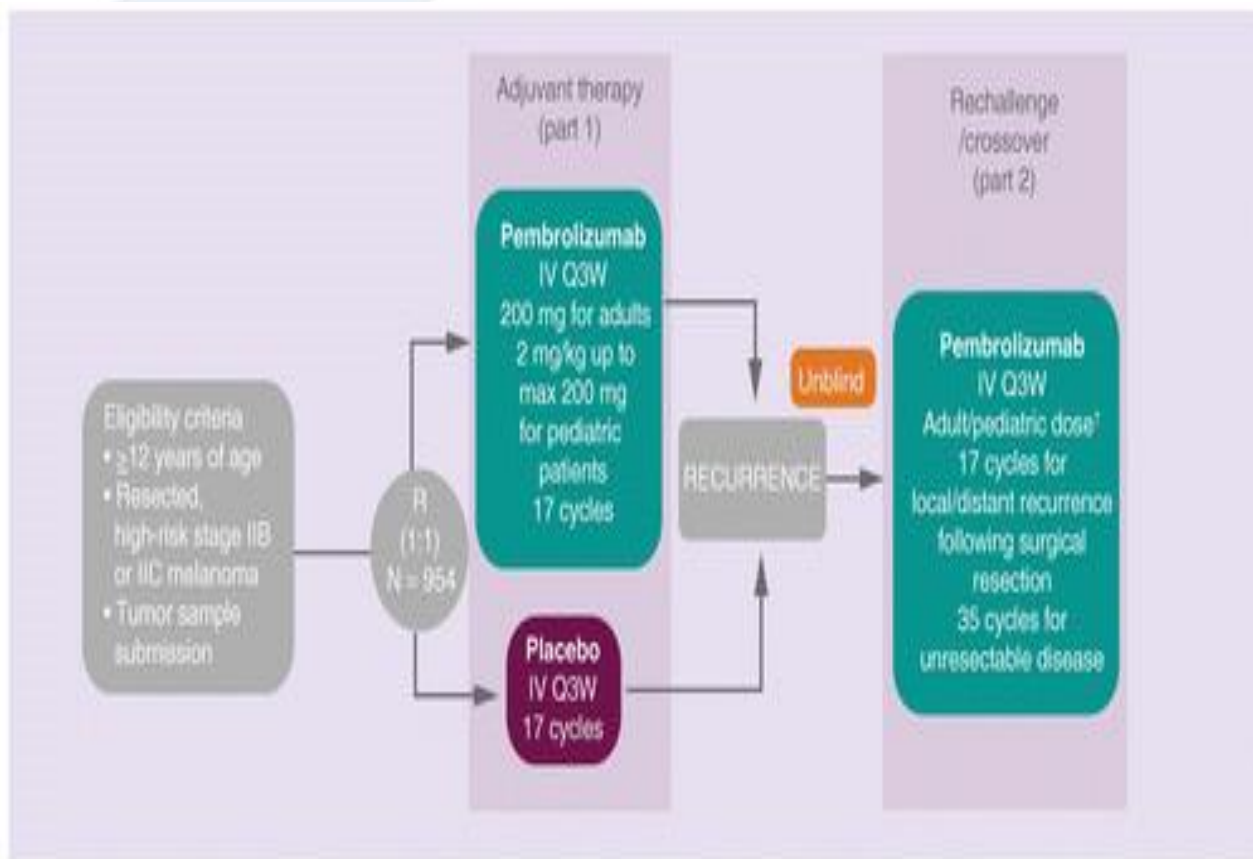
KEYNOTE -716

Trials Fase III

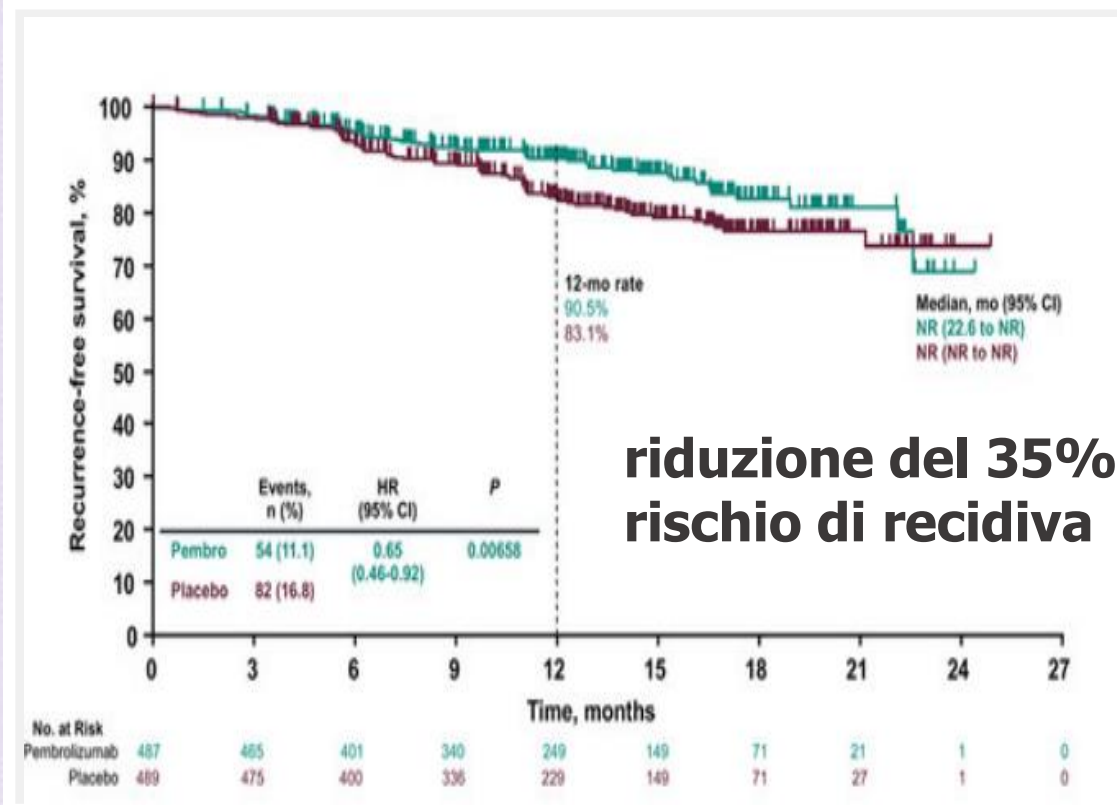
2022

Adjuvant
Melanoma
(KEYNOTE-716)

è il **primo studio** di Fase 3 a valutare la terapia adiuvante esclusivamente per il melanoma in stadi precoci come IIB e IIC



IIB-IIC



riduzione del 35% del rischio di recidiva

A chi fare adiuvante

trattamento adiuvante riduce il rischio di recidiva del 50%

- Over-trattamento ??? es IIIA
- Tossicità di lunga durata
- Impatto sulla fertilità
- Difficoltà al monitoraggio tumorale

CHE TERAPIA ADIUVANTE

differenze tra anti-PD-1 e target therapy

- BRAF mutati: quale terapia
- non ci sono biomarcatori
- dagli studi non c'è un netto vantaggio di una o della altra terapia

su cosa ci basiamo

INTERROGATIVI APERTI

PROGRESSIONE DI MALATTIA

dopo trattamento adiuvante **CHE FARE**



RIMANE SEMPRE aperta la **CHIRURGIA...RADIOTERAPIA**

PRIMA LINEA TERAPEUTICA o target o immuno

PRESENTE e FUTURO

Precoce identificazione di PD di malattia **BX Liquida**

Biopsia liquida nel melanoma: studio
del potenziale prognostico/predittivo
delle Cellule di Melanoma Circolanti
(CMC) e del DNA tumorale circolante
(ctDNA)

Sviluppo e Validazione di **test multi-parametrici**
per guidarci nella personalizzazione di
strategie terapeutiche

Incoronamento della multidisciplinarietà



Dermatologo
Anatomo Patologo
Chirurgo Plastico
Chirurgo generale
Radiologo
Medico nucleare
Oncologo
Radioterapista
Fisiatra
Psicologo
ORL-Maxillo-Facciale

Endocrinologo
Gastroenterologo
Oculista
Neurologo
Reumatologo
Pneumologo

***CASE MANAGER
e/o infermiere***

Percorso diagnostico-
terapeutico appropriato per
ottimizzare la prognosi
garantendo anche una qualità
del percorso con una attiva
collaborazione con il territorio
e centro di riferimento

FUTURO

NEOADIUVANTE...obiettivo

è ridurre il rischio di recidiva
prima della chirurgia



NeoAdjuvant Trials

- IPI 3 mg/kg + NIVO 1 mg/kg**
High response rates (80% in **OpACIN** trial)
Tasso di risposta del 77%

Nivolumab Plus Relatlimab (antiLAG-3)
neoadjuvante ha prodotto un alto tasso di pCR(59%) nel
melanoma in stadio III-IV (30 pz)
Dabrafenib + Trametinib

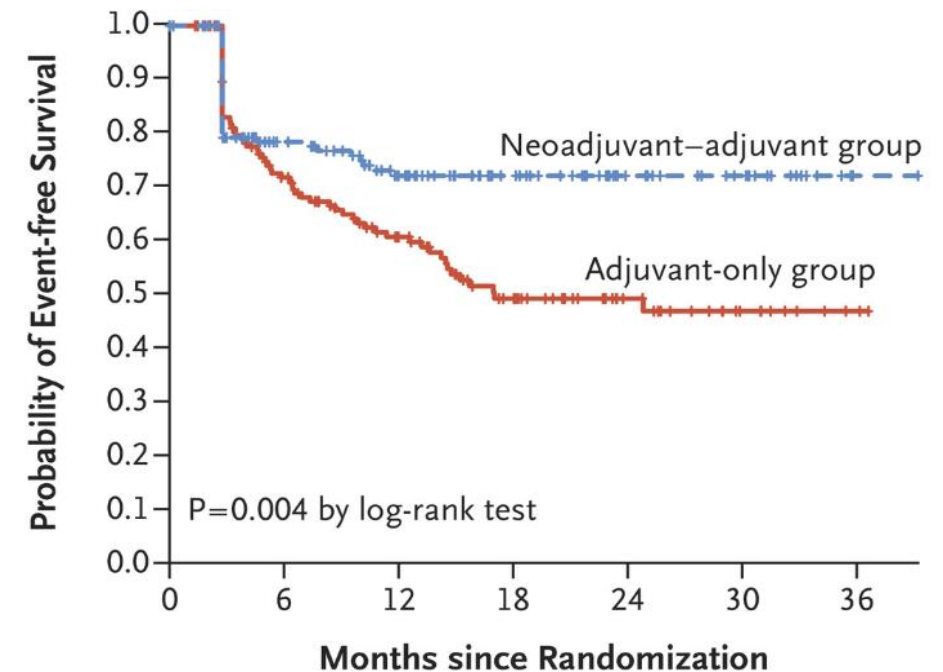
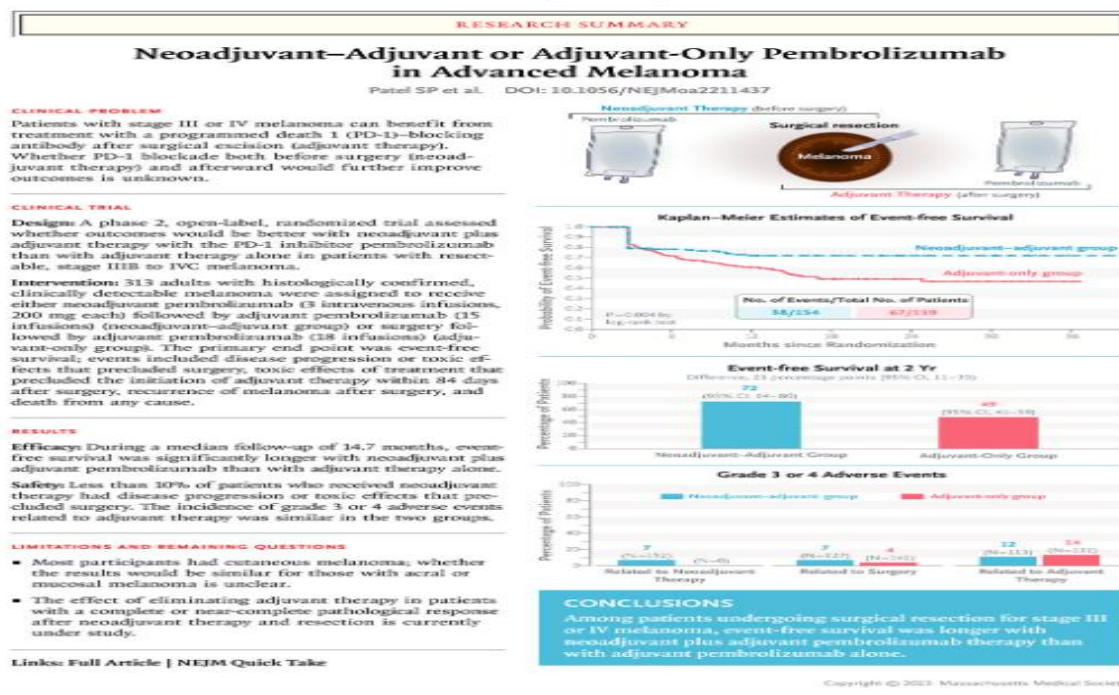
ESMO 2024

Pembrolizumab neoadjuvante-adiuvante o solo adiuvante nel melanoma avanzato

Autori : Sapna P. Patel , MD  , Megan Othus , Ph.D. , Yuanbin Chen , MD, Ph.D. , G. Paul Wright , Jr., MD , Kathleen J. Yost , MD , John R. Hyngstrom , MD , Siwen Hu-Lieskovan , MD, Ph.D. ,  ⁺⁴⁵ , e Antoni Ribas , MD, Ph.D. [Informazioni sull'autore e affiliazioni](#)

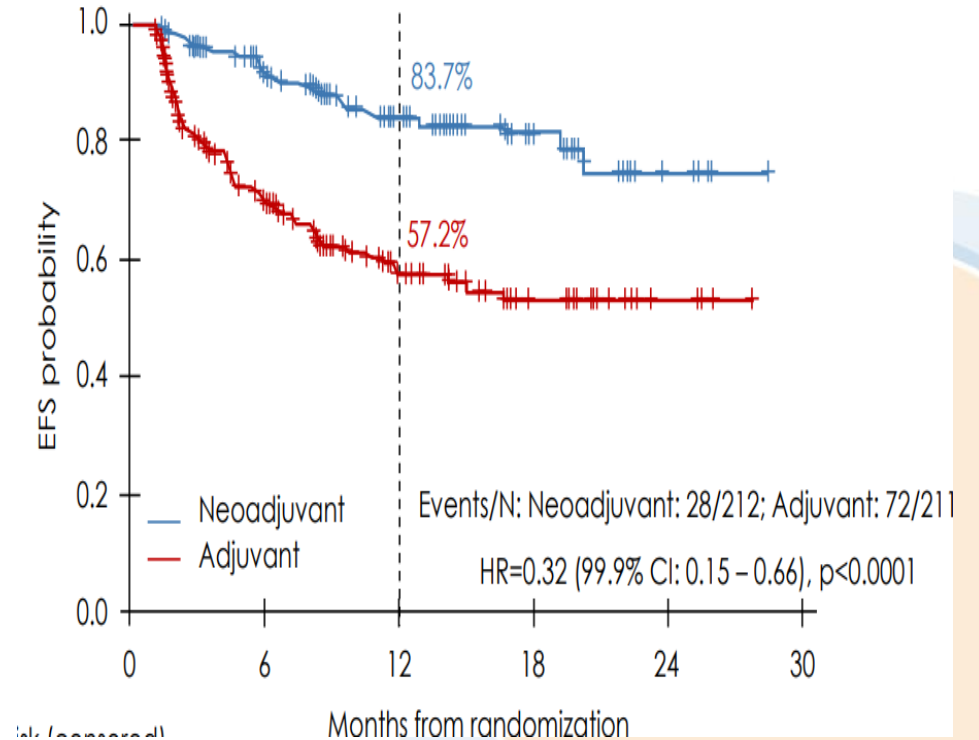
Pubblicato il 1 marzo 2023 | N inglese | Med 2023 ; 388 : 813 - 823 | DOI: 10.1056/NEJMoa2211437

VOL. 388 N. 9



Neoadjuvant **nivolumab plus ipilimumab** versus adjuvant nivolumab in macroscopic, resectable stage III melanoma: The phase 3 NADINA trial

UN NUOVO STANDARD
PER IL MELANOMA
IN STADIO III; I RISULTATI
DELLO STUDIO NADINA



NeoAdjuvant Trials

Phase 3 study (PIVOTAL**) of neoadjuvant intralesional daromun vs. immediate surgery in fully resectable melanoma with regional skin and/or nodal metastases.**

I trattamento con daromun – una combinazione di due antibody-cytokine fusions (L19IL2 e L19TNF)



Meeting Abstract: 2024 ASCO Annual Meeting II
June 05, 2024

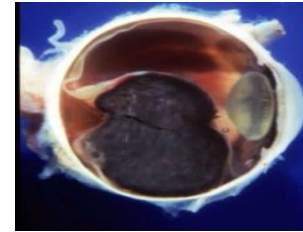


PRESENTE e FUTURO

Work in Progress

Non c'è SOLO **MELANOMA CUTANEO**

MELANOMI MUCOSALI
MELANOMI OCULARI



Tutti i T cutanei non Melanomatosi

Perché sembrano aumentare???

Terapie innovative immunologiche a disposizione
ottimi risultati



ASSOCIAZIONE DI ONCOLOGIA
"MARIANGELA PINNA" ODV

