

"IO CAMPUS 2023 Esperienze a confronto sulla gestione del melanoma avanzato. Corso 1"

08 giugno 2023 - 07 giugno 2024
Provider: Clinical Forum - Id: n.11

CORSO DI FORMAZIONE A DISTANZA ASINCRONO:
Id: 382271 - Edizione: 1

RAZIONALE SCIENTIFICO	2
Lettura: L'attuale scenario terapeutico nel melanoma avanzato.....	3
Lettura: Quale sequenza dopo progressione da target e immunoterapia?.....	3
Lettura: il ruolo e la valutazione di PD-L1 nel melanoma: punti di vista a confronto	4
Talking session: perché sì perché no? il ruolo dei biomarcatori nel melanoma	4
Le esperienze del Centro sulla gestione del paziente metastatico [1 & 2].....	5
DESTINATARI, DURATA E CREDITI FORMATIVI DEL CORSO	5
SEDE DELLA PIATTAFORMA ONLINE	5
OBIETTIVO FORMATIVO.....	5

RAZIONALE SCIENTIFICO

Il melanoma è il tipo più aggressivo di cancro della pelle e la principale causa di morte per malattia della pelle. In Italia si stimano circa 7.300 nuovi casi ogni anno tra gli uomini e 6.700 tra le donne. L'incidenza è in crescita ed è raddoppiata negli ultimi dieci anni. Se rilevato precocemente, spesso può essere rimosso chirurgicamente (resezione) e ha una prognosi positiva. I pazienti con melanoma avanzato hanno invece una prognosi sfavorevole. Si stima che cinque anni dopo la prima diagnosi di melanoma metastatico avanzato solo tra il 10% e il 30% dei pazienti è ancora vivo.

Per decenni, la chemioterapia è stata il trattamento standard per i pazienti con melanoma avanzato, ma non ha migliorato la sopravvivenza. Negli ultimi anni, l'autorizzazione di trattamenti mirati, tra cui gli anticorpi monoclonali, inibitori BRAF V600 e MEK, ha cambiato in modo significativo lo scenario terapeutico.

La possibilità di offrire un trattamento efficace a pazienti neoplastici opportunamente testati per lo stato mutazionale di BRAF ha rappresentato un'apertura a nuove opzioni finalizzate a valutare l'efficacia di molecole ad azione inibente specifica sulle proteine BRAF mutate in maniera pressoché assimilabile a quella "agnostica", non strettamente dipendente dalla istologia del tumore. Nel melanoma, i recenti dati confermano un beneficio a lungo termine della combinazione di inibitori di BRAF mutato e MEK sia nel trattamento adiuvante che nel setting avanzato dei pazienti con mutazione di BRAF. In questi ultimi casi, diversi dati stanno emergendo dagli studi di combinazione o sequenza di terapie target e immunoterapie. Lo studio SECOMBIT, ad esempio, si pone l'obiettivo di individuare la giusta sequenza di terapie nelle persone con melanoma metastatico che presentano la mutazione del gene BRAF. Il trial ha sperimentato tre opzioni per individuare la sequenza migliore. La prima è la combinazione di terapie target per proseguire con la combinazione di due molecole immuno-oncologiche, nivolumab e ipilimumab, dopo progressione di malattia. La seconda opzione è la duplice immunoterapia per proseguire con la combinazione di target therapy dopo progressione. Infine, il cosiddetto 'sandwich arm', cioè la sequenza di terapie target e della combinazione delle due immunoterapie e, solo in caso di progressione, la prosecuzione con terapie target. Sono disponibili i dati a un follow up mediano di 32,2 mesi. La seconda opzione, che prevede l'avvio con la combinazione di immunoterapie, consente di raggiungere la migliore sopravvivenza globale a 3 anni, pari al 62%, rispetto all'avvio con la terapia target (54%) o con la terza opzione (60%). I dati preliminari indicano una sopravvivenza libera da progressione, a tre anni, pari al 53% iniziando con la combinazione di nivolumab e ipilimumab rispetto al 41% con la terapia a bersaglio molecolare e al 54% con la terza opzione. La scelta dell'immunoterapia prima della terapia target è quindi sostenuta da questi dati e dal tasso di risposta obiettiva, che si dimezza passando dal 45% al 25% quando è somministrata in seconda linea.

Alcuni importanti biomarcatori riguardano inoltre le caratteristiche immunologiche del tumore e del microambiente tumorale. In particolare, l'espressione di PD-L1 da parte delle cellule tumorali, ma anche delle cellule T CD8+ che infiltrano il tumore, sembra ricoprire un ruolo prognostico molto importante nei pazienti con melanoma avanzato, oltre che un potenziale effetto predittivo di risposta al trattamento con anticorpi anti-PD-1.

Il ruolo prognostico di PD-L1 è infatti associato alla sopravvivenza globale dei pazienti con melanoma avanzato indipendentemente dal trattamento ricevuto. Altri tra i biomarcatori tissutali più studiati sono la densità e la qualità dell'infiltrato linfocitario tumorale, il carico mutazionale totale ed il relativo carico di neoantigeni e l'espressione delle molecole del complesso di istocompatibilità maggiore. I problemi generali associati allo studio e all'utilizzo dei biomarcatori tissutali sono dovuti alla ben documentata eterogeneità inter- e intra-tumorale ed ai cambiamenti dinamici di alcuni marcatori, in particolare dell'espressione di PD-L1, con risultati dipendenti dal sito e dal "timing" della biopsia. Nonostante la presenza di numerosi biomarcatori prognostici e, potenzialmente, predittivi di risposta ad un trattamento, non esiste ad oggi la possibilità di individuare la più corretta strategia terapeutica (in particolare, la migliore sequenza di terapie a bersaglio molecolare e immunoterapia) sulla base di biomarcatori clinici, plasmatici e tissutali.

Da queste premesse nasce la volontà di proporre un corso di Formazione a Distanza dedicato alla gestione e al trattamento del paziente con melanoma avanzato, con un focus specifico sulla condivisione delle esperienze cliniche dei Centri coinvolti, attraverso un format dinamico e caratterizzato da un'elevata interazione nel Panel e con i discenti.

La registrazione del corso FaD sarà realizzata durante una diretta web, aperta a medici Oncologi, nell'ambito della quale troveranno spazio domande e considerazioni anche di natura pratica, con l'obiettivo di rispondere ai quesiti che ciascun partecipante al successivo corso FaD potrebbe avere il desiderio di rivolgere ai Docenti.

Letture: L'attuale scenario terapeutico nel melanoma avanzato

Le recenti conoscenze sulla patogenesi dei tumori cutanei hanno portato allo sviluppo di terapie efficaci e selettive. In particolare, nuovi approcci terapeutici hanno rivoluzionato il trattamento del melanoma non resecabile o metastatico. In effetti, la gestione è impegnativa poiché il melanoma è il tumore solido con il maggior numero di mutazioni e le cellule tumorali hanno la capacità di eludere il sistema immunitario. Nell'ultimo decennio, il trattamento e la sopravvivenza dei pazienti con MA sono migliorati notevolmente, poiché diverse terapie, come gli inibitori di BRAF, CTLA4 e PD1, sono state approvate per la gestione del melanoma metastatico o non resecabile, mostrando risultati promettenti in termini di efficacia e sicurezza. Inoltre, l'associazione di terapie mirate e immunoterapie si è dimostrata una valida arma nella gestione del melanoma. Altre opzioni terapeutiche (per esempio, agonisti delle cellule T, virus oncolitico per via endovenosa, vaccini, citochine, ecc.) sono attualmente allo studio. Tuttavia, sono necessari dati di "real world" per valutare l'efficacia e la sicurezza di queste terapie in un contesto di pratica quotidiana.

Anche lo scenario del trattamento adiuvante o neoadiuvante sta cambiando, con lo sviluppo di trattamenti che hanno una maggiore probabilità di indurre una remissione completa e duratura. È probabile che l'associazione di interventi chirurgici e medici sarà la strategia principale per migliorare i risultati a lungo termine per i pazienti con MA.

La gestione clinica del MA è ancora impegnativa. Infatti, anche se il melanoma è responsabile di una percentuale ridotta di tutti i tumori cutanei, rappresenta la maggior parte dei decessi per neoplasie cutanee. Fortunatamente, le recenti conoscenze sul melanoma hanno portato allo sviluppo di terapie mirate, che hanno cambiato il panorama del trattamento. In particolare, i farmaci mirati ai percorsi immunologici o alle mutazioni del driver e i vaccini e i virus geneticamente modificati hanno mostrato risultati promettenti in termini di efficacia. Inoltre, la combinazione di diversi farmaci con diversi meccanismi d'azione ha superato la fuga e la resistenza immunitaria del melanoma. Tuttavia, nel processo decisionale sull'appropriato trattamento adiuvante o neoadiuvante per i pazienti con MA, anche il profilo di sicurezza e l'anamnesi del paziente dovrebbero svolgere un ruolo chiave.

Certamente, sono necessari ulteriori studi per offrire ai pazienti con MA un approccio su misura, che aumenterà la sopravvivenza riducendo al contempo le possibilità di effetti collaterali. Il farmaco giusto al momento giusto e per il paziente giusto dovrebbe essere l'obiettivo della gestione terapeutica per i pazienti con melanoma metastatico e non resecabile.¹

Letture: Quale sequenza dopo progressione da target e immunoterapia?

Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) sono anticorpi monoclonali (mAb) che prendono di mira le proteine della superficie cellulare e generano attività antitumorale scatenando risposte preesistenti delle cellule T antitumorali. Ipilimumab, un mAb anti-CTLA-4, nonché pembrolizumab, nivolumab e atezolizumab, che prendono di mira il PD-(L)1, sono attualmente gli ICI clinicamente più rilevanti e ampiamente disponibili. Come risultato della loro capacità di indurre risposte immunitarie robuste e, in un sottogruppo di pazienti, durevoli, sono attualmente utilizzate in una serie di tumori. Storicamente, il melanoma avanzato aveva una prognosi infausta, con una sopravvivenza globale mediana (OS) di circa 9 mesi, ma la situazione è cambiata radicalmente con l'approvazione sia degli ICI che delle terapie mirate al BRAF, con OS a 5 anni superiore al 50% per la combinazione ICI nivolumab/ipilimumab, 44% per nivolumab e 39% per pembrolizumab. Questo cambiamento di paradigma nel melanoma avanzato ha anche trasformato gli esiti per i pazienti con melanoma ad alto rischio in stadio iniziale con l'uso di ICI in contesti adiuvanti e neoadiuvanti.

Usati in monoterapia o in combinazione, gli ICI pembrolizumab o nivolumab, con o senza ipilimumab, sono attualmente uno standard di cura per il trattamento di pazienti con melanoma avanzato. Attualmente, l'inibizione del checkpoint LAG3 può essere aggiunta all'armamentario per melanoma avanzato; uno studio clinico di fase II/III su nivolumab in combinazione con un nuovo ICI anti-LAG3 (relatlimab) ha dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione

¹ [The Treatment of Advanced Melanoma: Therapeutic Update - PMC \(nih.gov\)](#)

(PFS) rispetto al solo nivolumab per i pazienti con melanoma avanzato naïve al trattamento (HR, 0,75; $p = .0055$). Anche se questi risultati hanno aumentato le aspettative di migliori risultati clinici, restano questioni critiche a cui rispondere e nuove domande sono state sollevate. L'approvazione di una nuova doppietta ha diverse implicazioni terapeutiche per il processo decisionale. Quale combinazione di terapia farmacologica dovrebbe essere scelta per quale scenario clinico? L'anti-CTLA-4 diventerà obsoleto? Ci sarà un ruolo per la monoterapia anti-PD-1? In che modo la terapia mirata con inibitori BRAF/MEK viene incorporata nel paradigma terapeutico per i pazienti con malattia con mutazione BRAF V600? Qual è la strategia terapeutica dopo il fallimento del trattamento nel setting adiuvante e metastatico? Comprendere i driver biologici di risposta, resistenza e tossicità è fondamentale; pertanto, è necessaria una ricerca traslazionale continua unita a dati clinici accurati.²

Letture: il ruolo e la valutazione di PD-L1 nel melanoma: punti di vista a confronto

Mentre l'anti-PD-1 ad agente singolo rimane uno standard di cura per un'ampia percentuale di individui candidati all'immunoterapia, pazienti selezionati possono trarre beneficio dal blocco combinato di PD-1 e CTLA-4 e gli studi clinici in corso stanno espandendo le possibili combinazioni di trattamento. Poiché gli algoritmi di gestione continuano ad evolversi, l'incorporazione di biomarcatori affidabili e convalidati e l'indagine razionale delle combinazioni sono cruciali per il miglioramento dei benefici derivati dall'incorporazione dell'immunoterapia per i pazienti con melanoma avanzato.³ In questa sezione dell'incontro, due relatori proveranno a dare due letture, non necessariamente contrapposte, del ruolo di PD-L1 in questo ambito di malattia.

Talking session: perché sì perché no? il ruolo dei biomarcatori nel melanoma

Disporre di biomarcatori validati clinicamente rimane un'esigenza insoddisfatta. Fin dalla fase iniziale dello sviluppo clinico, sono state dimostrate correlazioni tra l'espressione di PD-L1 mediante immunoistochimica e risposta al trattamento. Tuttavia, la determinazione di PD-L1 comporta una serie di avvertenze, tra cui diversi anticorpi utilizzati per la colorazione immunoistochimica in studi clinici distinti, mancanza di standardizzazione o definizione del valore limite per positività/negatività ed eterogeneità intrapaziente-intertumorale. Ancora più importante, l'espressione di PD-L1 nei campioni di melanoma non ha mai dimostrato di essere un biomarcatore pronto per il processo decisionale del trattamento tra quei candidati per la terapia anti-PD-1 a singolo agente; anche i pazienti classificati come PD-L1 negativi possono trarre beneficio dalla terapia. Le analisi dei sottogruppi dello studio CheckMate-067 suggeriscono, tuttavia, che l'espressione di PD-L1 può essere rilevante per le differenze di PFS tra i pazienti trattati con ipilimumab e nivolumab rispetto al solo nivolumab, ma i pazienti hanno un tasso di risposta più elevato con la combinazione indipendentemente dal loro stato PD-L1, rendendo difficile l'applicazione clinica di questo biomarcatore.

In un prossimo futuro, una migliore comprensione dei biomarcatori potenzialmente utili (carico di neoantigeni, batteri commensali, profili di espressione genica associati a un microambiente pro-infiammatorio, qualità dell'infiltrato immunitario, ecc.) potrà consentire un approccio su misura per coloro che sono candidati all'immunoterapia. Forse altrettanto rilevante è l'importanza dei biomarcatori nello sviluppo clinico di un numero crescente di potenziali combinazioni che coinvolgono agenti anti-PD-1. L'associazione di agenti anti-PD-1 con inibitori di checkpoint oltre CTLA-4 è stata ampiamente valutata ed è stata dimostrata la fattibilità di combinazioni con agonisti ICOS, GITR e CD27 e anticorpi inibitori anti-LAG3, accompagnata da promettenti risultati antitumorali.

Inoltre, per la percentuale significativa di pazienti con mutazioni BRAF attivanti, le opzioni terapeutiche sono state ampiamente moltiplicate in seguito all'incorporazione di inibitori BRAF e MEK, e la migliore sequenza/algoritmo di trattamento per questi pazienti che sono anche candidati per il blocco del checkpoint immunitario è in fase di chiarimento negli studi clinici randomizzati in corso. Tuttavia, anche la convergenza tra immunoterapia e terapia mirata è di interesse clinico. Ad esempio, è stata dimostrata un'attività significativa in pazienti con tumori portatori di mutazioni BRAF V600 trattati con la combinazione della tripletta di un inibitore BRAF+MEK e l'agente anti-PD-L1,

² [Double Trouble: Immunotherapy Doublets in Melanoma—Approved and Novel Combinations to Optimize Treatment in Advanced Melanoma | American Society of Clinical Oncology Educational Book \(ascopubs.org\)](#)

³ [Clinical development of PD-1/PD-L1 in Advanced Melanoma - PMC \(nih.gov\)](#)

atezolizumab.⁴ In questa *talking session* i partecipanti discuteranno della ricerca, delle prospettive e, soprattutto, di come i biomarcatori si inseriscano nella pratica clinica attuale.

Le esperienze del Centro sulla gestione del paziente metastatico [1 & 2]

L'adozione delle nuove combinazioni di trattamento passa, come sempre, attraverso fasi progressive, legate al coinvolgimento dei Centri in studi registrativi o, in una realtà come quella europea in cui alla registrazione centralizzata corrispondono poi competenze "locali" degli enti regolatori nazionali, attività prodromiche all'introduzione nei prontuari dei singoli SSN. Le esperienze di questi Centri forniscono un'importante conoscenza perché permettono di unire al dato clinico la pratica all'interno di modelli organizzativi e di competenze simili.

Per condividere queste conoscenze sono stati previsti due momenti di confronto con al centro l'esperienza di altrettante realtà ospedaliere; ognuna presenterà il proprio percorso e, alla conclusione, è previsto un adeguato spazio di approfondimento.

DESTINATARI, DURATA E CREDITI FORMATIVI DEL CORSO

Il corso è indirizzato a Medici Chirurghi specializzati in Anatomia patologica, Dermatologia e venereologia, Medicina interna e Oncologia.

Durata complessiva della didattica del corso: **2 ore e 20 minuti**.

Al corso sono stati assegnati **2 crediti formativi**.

SEDE DELLA PIATTAFORMA ONLINE

Il Corso di Formazione a Distanza "**IO CAMPUS 2023 - Esperienze a confronto sulla gestione del melanoma avanzato. Corso 1**" è fruibile tramite il portale FaD di Clinical Forum al seguente indirizzo: fad.clinicalforum.eu.

La piattaforma attraverso cui viene erogato il Corso è ubicata: a Milano, in viale Gorizia, 22, presso la sede operativa del Provider Clinical Forum e presso Amazon Web Services (Dublino – IE, Francoforte – D).

OBIETTIVO FORMATIVO

Il corso FaD "**IO CAMPUS 2023 - Esperienze a confronto sulla gestione del melanoma avanzato. Corso 1**" intende favorire, nelle équipe di Operatori sanitari che, a diverso titolo, si occupano di questi specifici e complessi pazienti, lo sviluppo delle conoscenze e delle competenze utili affinché possano essere messe in campo le attività e le procedure più idonee a promuoverne la migliore gestione, a fronte del possibile ventaglio di risorse disponibili, coerentemente con l'**obiettivo formativo n. 18 "Contenuti tecnico-professionali (conoscenze e competenze) specifici di ciascuna professione, di ciascuna specializzazione e di ciascuna attività ultraspecialistica, ivi incluse le malattie rare e la medicina di genere"**.

⁴ [Clinical development of PD-1/PD-L1 in Advanced Melanoma - PMC \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36881111/)