

“IO CAMPUS - Esperienze a confronto sulla gestione del trattamento adiuvante nel melanoma. Corso 2”

21 settembre 2023 - 20 settembre 2024
Provider: Clinical Forum - Id: n.11

CORSO DI FORMAZIONE A DISTANZA ASINCRONO:
Id: 388100 - Edizione: 1

| | |
|--|---|
| RAZIONALE SCIENTIFICO | 2 |
| Lettura: Come è cambiato il trattamento adiuvante del melanoma negli ultimi anni | 2 |
| Lettura: Riconoscere il paziente, identificare la terapia adiuvante | 3 |
| Le esperienze del Centro sulla gestione del paziente BRAF mutato e wild type | 3 |
| Talking session - Focus sul paziente: effetti collaterali, qualità di vita, aderenza | 4 |
| Lettura: uno sguardo sul domani..... | 4 |
| 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.

Negli ultimi dieci anni la gestione del melanoma è cambiata radicalmente, grazie soprattutto all'introduzione di nuove terapie mediche, ma ci sono stati importanti cambiamenti anche nell'approccio chirurgico.

La terapia adiuvante può essere considerata dopo asportazione di metastasi linfonodali loco-regionali (stadio III) o in pazienti privi di metastasi linfonodali regionali ma con melanoma di spessore elevato (stadio IIB-IIC); le indicazioni al trattamento adiuvante dovranno essere valutate non solo in base alla stadiazione del melanoma ma anche considerando l'età del paziente (inferiore a 70 anni), le sue condizioni cliniche ed eventuali comorbidità. Il primo farmaco per cui è stata documentata una potenziale efficacia nel trattamento adiuvante del melanoma è l'interferone-alfa. L'interferone è una proteina che l'organismo produce normalmente per proteggersi dalle infezioni. Questa capacità viene utilizzata nell'immunoterapia poiché l'interferone agisce stimolando le difese immunitarie ad opporsi allo sviluppo di eventuali cellule di melanoma presenti nell'organismo.

Dal punto di vista delle terapie sistemiche, l'immunoterapia con gli inibitori dei checkpoint immunologici anti-PD-1 è diventata lo standard terapeutico nel melanoma avanzato dopo aver dimostrato un netto vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia e agli anti-CTLA-4; inoltre, in presenza di mutazioni di BRAF V600, sono disponibili terapie a bersaglio molecolare di combinazione con inibitori di BRAF e MEK. Recentemente, queste terapie sono diventate anche lo standard of care dei pazienti con melanoma ad alto rischio di recidiva in un setting adiuvante, dimostrando un vantaggio sovrapponibile negli studi di fase 3, con una riduzione del rischio di recidiva prossima al 50%. Il progressivo affermarsi di questi nuovi farmaci ha quindi permesso di osservare concreti vantaggi in termini di sopravvivenza e di qualità di vita del paziente con melanoma. In particolare, la più recente introduzione dei trattamenti nel setting adiuvante ha imposto una radicale rivoluzione della gestione dei pazienti con melanoma nella pratica clinica quotidiana.

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

La registrazione del corso FaD è stata realizzata durante una diretta web, aperta a medici Oncologi, nell'ambito della quale hanno trovato 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.

Lettura: Come è cambiato il trattamento adiuvante del melanoma negli ultimi anni

Per quanto il melanoma sia ancora il quinto tumore più comune sia nei maschi che nelle femmine in Europa e negli Stati Uniti e rimanga la forma più grave di cancro della pelle, i tassi di mortalità si stanno notevolmente stabilizzando, o addirittura stanno diminuendo. Un importante contributo a questa tendenza epidemiologica è stata l'introduzione di nuovi trattamenti efficaci per i melanomi avanzati, come i bloccanti del checkpoint immunitario (ICB) e gli inibitori BRAF-MEK. Negli ultimi dieci anni il tasso di sopravvivenza relativa per i pazienti con diagnosi di melanoma in stadio avanzato è raddoppiato, passando dal 20,6% al 39,3%. Con l'approvazione degli ICB e degli agenti mirati nel precedente contesto adiuvante, i pazienti con melanoma ad alto rischio beneficiano di un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva (RFS). Tuttavia, la decisione se prescrivere una specifica terapia adiuvante comporta un'attenta selezione del paziente sulla base del rischio di recidiva della malattia e della probabilità di efficacia terapeutica. La popolazione di pazienti arruolata negli studi randomizzati controllati è rigorosamente selezionata e potrebbe non rappresentare la popolazione eterogenea di pazienti che i medici valuteranno e tratteranno quotidianamente nella loro pratica clinica. I più recenti dati suggeriscono che, indipendentemente dai criteri di inclusione ed esclusione utilizzati negli studi clinici, l'efficacia precoce del trattamento

osservata negli studi cardine di fase III può essere raggiunta anche nella pratica quotidiana. Inoltre, gli autori hanno riportato eventi avversi minori e meno gravi rispetto ai dati di studi controllati randomizzati.

Un aspetto importante del trattamento adiuvante è l'identificazione di marcatori clinici o molecolari in grado di prevedere quali pazienti ne beneficeranno. È stato recentemente confermato il significato prognostico degli eventi avversi immuno-correlati (imRAE) sulla sopravvivenza della malattia, mentre lo sviluppo di tossicità cutanee da D+T (DrAE) non ha influenzato i tassi di sopravvivenza. Sebbene molti studi supportino il significato prognostico delle tossicità cutanee da ICB, è necessario uno sforzo maggiore per valutare in che modo specifiche tossicità possono influenzare la sopravvivenza. In uno studio retrospettivo multicentrico DeCOG, è stato dimostrato che il rash maculare precoce entro sei settimane dall'inizio della terapia era correlato all'esito della terapia nei pazienti trattati con vemurafenib più cobimetinib. Nell'era delle tossicità cutanee, le eruzioni cutanee maculari hanno modelli clinici e patogenesi diversi rispetto ad altre tossicità cutanee come le reazioni cutanee mano-piede o la psoriasi e il loro impatto sui tassi di sopravvivenza deve essere valutato in modo indipendente.

La terapia adiuvante per il melanoma ha fatto un grande balzo in avanti negli ultimi cinque anni. Il prossimo passo sarebbe lo sviluppo di modelli prognostici e approcci personalizzati che consentano ai medici di prendere le migliori decisioni terapeutiche complessivamente informate.¹

Letture: Riconoscere il paziente, identificare la terapia adiuvante

È ampiamente accettato che la terapia adiuvante sia utilizzata al meglio per i pazienti ad alto rischio, con gli agenti più attivi somministrati in dosi e schemi appropriati. Ciò si traduce in effetti collaterali limitati o tollerabili, nessuna (o poche) complicanze a lungo termine e nessun impatto evidente sulla terapia futura. Se applichiamo l'approccio di Simon e Norton di utilizzare la "teoria fenomenologica basata su osservazioni empiriche di laboratorio e cliniche", l'uso della terapia con inibitori del checkpoint immunitario, quando è presente un tumore macroscopico, potrebbe essere più efficace nel migliorare la sopravvivenza e potrebbe conferire una minore tossicità complessiva. Con qualsiasi terapia, l'obiettivo è cercare di migliorare durata e qualità della vita in relazione al cancro: un vantaggio in RFS sembra raggiungere questo obiettivo per alcune persone, ma la mancanza di un vantaggio in OS depone a sfavore. Tuttavia, data la riduzione del rischio con la terapia adiuvante e l'importanza di ridurre il numero di pazienti con melanoma in stadio avanzato, il trattamento della malattia ad alto rischio potrebbe prevenire la diffusione a distanza della malattia nei siti in cui il trattamento metastatico comporta una prognosi infausta.

Una migliore selezione di pazienti con malattia residua, quelli con attivazione immunitaria misurabile o prevedibile se trattati con terapie immunitarie opportunamente selezionate, dovrebbe essere l'obiettivo della comunità oncologica. Sono necessari biomarcatori prognostici e predittivi credibili per consentire il trattamento dei pazienti per i quali si prevede che la malattia si ripresenterà e per coloro che trarranno beneficio dalla terapia, risparmiando agli altri la tossicità della terapia.

Idealmente, la direzione futura dovrebbe contemplare un approccio globale che includa il monitoraggio del sistema immunitario e del melanoma (es. ctDNA, repertorio delle cellule immunitarie), modificando i programmi di imaging per ottimizzare l'identificazione della malattia macroscopica e sviluppando nuovi approcci terapeutici che abbiano senso per i pazienti con malattia a basso volume.²

Le esperienze del Centro sulla gestione del paziente BRAF mutato e wild type

In questo spazio dell'incontro vengono condivise con i Discenti esperienze dirette di trattamento adiuvante del paziente con melanoma BRAF mutato e wild type, portando quindi all'attenzione dei Partecipanti tutti gli aspetti della pratica clinica quotidiana, anche grazie anche alla discussione prevista.

¹ [Adjuvant treatment in advanced melanoma: How far have we come? - Nikolaou - 2023 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library](#)

² [Current State of Adjuvant Therapy for Melanoma: Less Is More, or More Is Better? | American Society of Clinical Oncology Educational Book \(ascopubs.org\)](#)

Talking session - Focus sul paziente: effetti collaterali, qualità di vita, aderenza

Gli obiettivi della terapia adiuvante per i pazienti con melanoma resecato sono migliorare la sopravvivenza e ridurre il rischio di sviluppare recidive o malattia metastatica, mirando alla malattia microscopica residua. Per fortuna, molti pazienti vengono curati con la sola chirurgia, ma un numero considerevole sperimenterà una ricaduta o la morte, in particolare i pazienti nei gruppi ad alto rischio (stadi IIC, IIIB, IIIC e IIID). La sopravvivenza a cinque anni specifica per il melanoma è dell'87% per i pazienti con stadio IIIB, 82% per lo stadio IIC, 93% per lo stadio IIIA, 83% per lo stadio IIIB, 69% per lo stadio IIIC e 32% per lo stadio IIID. Il successo del trattamento nel setting metastatico ha portato all'approvazione di diverse terapie per il setting adiuvante che ora sono diventate standard di cura: vale a dire nivolumab, pembrolizumab e la combinazione dabrafenib/trametinib (inibitori BRAF/MEK). Tutti questi trattamenti hanno mostrato miglioramenti per RFS e sopravvivenza libera da metastasi a distanza (ma non OS), con miglioramenti sostanziali rispetto a placebo o ipilimumab. Questi benefici consentono ai pazienti di vivere senza malattia per periodi più lunghi, senza morbidità e con un potenziale di cura.

La discussione sull'opportunità di procedere con la terapia adiuvante per ciascun paziente dovrebbe includere un equilibrio tra rischio (ricadute e morte) e benefici (RFS e OS) e considerazione di tossicità sostanziali e permanenti, comorbidità e qualsiasi storia di grave malattia autoimmune. Le tossicità più comuni con dabrafenib e trametinib sono ipertensione (63%), affaticamento (47%) e nausea (40%), sebbene l'incidenza di queste tossicità di grado 3 o superiore sia inferiore al 5%. Sebbene queste tossicità non siano permanenti e migliorino con la cessazione della terapia, possono causare interruzioni e diminuire la qualità della vita quotidiana dei pazienti. Ciò è dimostrato dal tasso di interruzione del 26% per il trattamento adiuvante con dabrafenib e trametinib. La preoccupazione che l'immunoterapia possa causare una tossicità più sostanziale e permanente deve essere discussa con i pazienti, specialmente se sono anche candidati alla terapia con inibitori BRAF/MEK. Ci dovrebbe essere meno tolleranza per la tossicità sostanziale nel contesto adiuvante che nel contesto metastatico. L'immunoterapia è generalmente ben tollerata, con circa il 37% dei pazienti che sviluppano un evento immuno-correlato di qualsiasi grado e solo il 7% sviluppa eventi di grado 3 o superiore. La maggior parte di questi (25%) è correlata alla tiroidite, che spesso richiede una terapia sostitutiva della tiroide per tutta la vita. Il 7% degli effetti immuno-correlati sono gravi e possono essere pericolosi per la vita; questi includono miocardite, polmonite, colite, epatite, cardiomiopatia e coinvolgimento del sistema nervoso come Guillain-Barré o sindromi simili alla miastenia grave. Gli effetti immunitari endocrini, come tiroidite, insufficienza surrenalica, ipofisite e diabete di tipo 1, sono permanenti e richiedono una terapia per tutta la vita. Tutti questi hanno il potenziale per influenzare la morbidità e la mortalità indipendentemente dalla prognosi associata al melanoma dell'individuo. L'impatto a lungo termine di questi eventi immuno-correlati non è ben noto e sono necessari ulteriori dati. I medici dovrebbero considerare attentamente questi rischi e benefici quando discutono di terapia adiuvante con i pazienti, in particolare quelli con malattia a basso rischio.³

Lettura: uno sguardo sul domani

Nonostante decenni di ricerca clinica, i pazienti con melanoma avanzato continuano ad avere una prognosi sfavorevole e nessun agente ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza globale in uno studio di fase III in pazienti con melanoma metastatico. Per la malattia resecata ad alto rischio, la terapia adiuvante con IFN- α ha dimostrato di aumentare costantemente la sopravvivenza libera da recidiva, così come la sopravvivenza globale in alcuni studi. Il trattamento standard per i pazienti con melanoma metastatico si sta evolvendo e laddove le mutazioni possono essere documentate in BRAF (V600E) o nel gene c-Kit, esistono nuovi promettenti approcci alla terapia mirata che hanno alterato il paradigma della terapia sistemica. A parte questi, o per i pazienti che sono sintomatici e incapaci di prendere in considerazione il perseguimento di nuovi studi sperimentali, la chemioterapia offre un'efficacia transitoria e palliativa. I progressi nella comprensione del meccanismo della resistenza alla chemioterapia offrono la speranza di risultati migliori. A causa dei potenziali benefici dei nuovi farmaci mirati e delle immunoterapie, le linee guida per il trattamento del melanoma raccomandano l'inclusione di pazienti con melanoma metastatico negli studi clinici.

Diverse nuove immunoterapie hanno dimostrato una promettente attività antitumorale con effetti

³ [Current State of Adjuvant Therapy for Melanoma: Less Is More, or More Is Better? | American Society of Clinical Oncology Educational Book \(ascopubs.org\)](#)

collaterali gestibili nei pazienti con melanoma avanzato. Questi includono tremelimumab e ipilimumab del mAb anti-CTLA4 e gli agenti mirati RG7204 (BRAF V600E), AZD6244 (BRAF V600E) e il nuovo agente proapoptotico tasisulam. Sebbene i primi studi clinici non abbiano indicato che alcuno di questi offra una "svolta" in termini di attività antitumorale per tutti i pazienti, ognuno probabilmente offrirà miglioramenti incrementali rispetto alle cure standard. Le immunoterapie complesse con trasferimento adottivo di cellule T dopo linfodeplezione non mieloablativa suggeriscono tassi di risposta straordinari, ma dobbiamo ricordare che questi risultati derivano da campioni di pazienti altamente selezionati, fino ad oggi senza grandi studi multicentrici di fase III. Si spera che gli studi clinici in corso chiariscano i meccanismi terapeutici di questi approcci e forniscano benefici in termini di sopravvivenza ai pazienti con melanoma.⁴

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 15 minuti**.

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

SEDE DELLA PIATTAFORMA ONLINE

Il Corso di Formazione a Distanza "**IO CAMPUS - Esperienze a confronto sulla gestione del trattamento adiuvante nel melanoma. Corso 2**" 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 - Esperienze a confronto sulla gestione del trattamento adiuvante nel melanoma. Corso 2**" intende favorire, nelle équipes 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 [Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects - PMC \(nih.gov\)](#)