- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 01:25:29

Recenti Prog Med 2018; 109: e31-e35

Melanoma: quale terapia per quale paziente

PAOLA QUEIROLO[1], FRANCESCO SPAGNOLO[1]

[1]Oncologia Medica 2, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova.

Pervenuto il 17 dicembre 2018.

Riassunto. Negli ultimi anni il trattamento del melanoma è entrato in una nuova era grazie all'introduzione dell'immunoterapia con gli inibitori dei checkpoint immunologici, in particolare con anticorpi anti PD-1, e delle terapie a bersaglio molecolare dirette verso BRAF e MEK. In assenza di studi di confronto diretto, la scelta della strategia terapeutica di prima linea deve basarsi sulle caratteristiche cliniche del paziente e su quelle biologiche del tumore. Per cercare di definire un algoritmo di trattamento dei pazienti con melanoma sulla base dei dati attualmente disponibili, abbiamo analizzato e confrontato i dati di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale a 3 e 4 anni delle analisi per sottogruppi dei principali studi con inibitori di BRAF+MEK e anticorpi anti PD-1.

Parole chiave. Adiuvante, algoritmo, immunoterapia, melanoma, terapie a bersaglio molecolare.

Melanoma: which therapy for which patient.

Summary. The introduction of anti PD-1 immunotherapy and BRAF+MEK-directed targeted therapy have been a breakthrough for the treatment of melanoma. Because no direct comparison exist between such strategies, the choice of front-line therapy relies on patients characteristics and tumor biology. To define an algorithm for the management of patients with high-risk or metastatic melanoma based on currently available data, we analyzed and compared 3-year and 4-year OS and PFS results from subgroup analyses of clinical trials with anti PD-1 drugs and BRAF+MEK inhibitors.

Key words. Adjuvant, algorithm, immunotherapy, melanoma, targeted therapy.

Introduzione

Negli ultimi anni il trattamento del melanoma è entrato in una nuova era grazie all'introduzione dell'immunoterapia con gli inibitori dei checkpoint immunologici, in particolare con anticorpi anti PD-1, e delle terapie a bersaglio molecolare dirette verso BRAF e MEK[1]. Tuttavia, non esistono dati di studi di confronto tra le due strategie in prima linea. Se in caso di melanoma BRAF wild-type l'unica terapia efficace disponibile è l'immunoterapia (e quindi anticorpi anti PD-1 in prima linea e anti CTLA-4 in seconda linea), nei pazienti con mutazione di BRAF sono disponibili in prima linea sia gli inibitori di BRAF+MEK sia gli anticorpi anti PD-1. In assenza di studi di confronto diretto, la scelta delle strategie terapeutiche deve basarsi sulle caratteristiche cliniche del paziente e le caratteristiche biologiche del tumore.

Per cercare di definire un algoritmo di trattamento dei pazienti con melanoma sulla base dei dati attualmente disponibili, abbiamo analizzato e confrontato i dati di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS) a 3 e 4 anni delle analisi per sottogruppi dei principali studi con inibitori di BRAF+MEK e anticorpi anti PD-1[2-6]. I limiti di tale analisi derivano principalmente dal bias per il confronto di studi diversi con popolazioni non del tutto sovrapponibili, dall'assenza dello stesso tipo di analisi per sottogruppo negli studi considerati, dal reporting bias e, per quanto riguarda la OS, dal confondimento causato dalle terapie successive alla prima linea.

Il termine "carico tumorale" viene spesso utilizzato per suddividere in pazienti a "basso carico", con migliore prognosi, e ad "alto carico", a prognosi peggiore. Tradizionalmente, in presenza della mutazione di BRAF, i pazienti ad alto carico tumorale ricevono la terapia con inibitori di BRAF+MEK in prima linea, mentre i pazienti a basso carico, in casi selezionati, possono essere trattati in prima linea con l'immunoterapia. Tuttavia, la definizione di "carico tumorale" non è univoca e molteplici fattori possono contribuire alla sua determinazione, come il valore basale di LDH, la somma dei diametri delle lesioni metastatiche, il numero di organi coinvolti, la velocità di crescita tumorale, la presenza di sintomi e il coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Il valore basale di LDH è uno dei principali fattori prognostici del melanoma metastatico e può essere considerato come un punto di partenza nella decisione della terapia.

Pazienti con melanoma avanzato e LDH basale nella norma

Sulla base dei risultati in PFS e OS nei pazienti con LDH nella norma trattati con inibitori di BRAF+MEK e anticorpi anti PD-1 (tabella 1)[2,4], la combinazione di inibitori di BRAF+MEK potrebbe essere la terapia da scegliere in prima linea per i pazienti con più basso carico tumorale (LDH normale, <3 siti metastatici,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 01:25:29

Tabella 1. Sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale nei pazienti con melanoma metastatico e LDH nella norma trattati con inibitori di BRAF+MEK e anticorpi anti PD-1.

Trattamento	PFS a 3 anni		OS a 3 anni
BRAF+MEKi[2]	31%		55%
	SLD<66 mm <3 siti metastatici 42%	SLD ≥66 mm ≥3 siti metastatici 18-23%	
	PFS a 3 anni		OS a 4 anni
Anti PD-1[4]	36%		54%

OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione; SLD: somma dei diametri maggiori delle lesioni.

somma dei diametri delle lesioni <66 mm), oltre che in casi di tumori sintomatici o in rapida crescita, grazie alla veloce cinetica d'azione e alto tasso di risposta della targeted therapy. In pazienti asintomatici, ma con alto volume tumorale (>3 siti metastatici e somma dei diametri delle lesioni >66 mm) e LDH nella norma, si potrebbe ipotizzare di utilizzare un anticorpo anti PD-1 in prima linea, specialmente in caso di alta espressione del PD-L1 (figura 1).

Questa ipotesi è rinforzata dall'analisi dei dati mostrati in tabella 2[2,3], in cui si mostra che i risultati ottenuti dalla targeted therapy, limitatamente ai pazienti con LDH nella norma, sono sovrapponibili a quelli ottenuti dall'immunoterapia con anticorpi anti PD-1 in tutti i pazienti, incluso quelli con LDH elevato. Inoltre, per la OS sono disponibili i dati dell'immunoterapia per il gruppo dei pazienti BRAF-mutati: la differente quota di pazienti con mutazione di BRAF, che negli studi di immunoterapia può essere sottorappresentata mentre per la targeted therapy è sempre il 100%, non sembra quindi costituire un bias.

Sebbene nel melanoma avanzato si possano trattare i pazienti con gli anticorpi anti PD-1 indipendentemente dal livello di espressione del PD-L1, visto che anche in caso di negatività del PD-L1 si può ottenere un beneficio clinico, il ruolo di questo biomarcatore non può considerarsi irrilevante. Diversi dati suggeriscono infatti un'associazione tra un'alta espressione di PD-L1 con un maggiore tasso di risposta, PFS e OS[3-4,7]. Nei casi di melanoma con alta espressione di PD-L1 si può quindi rinforzare la possibilità di trattare i pazienti in prima linea con anticorpi anti PD-1 in caso di assenza di sintomi ed alto volume tumorale (figura 1).

Pazienti con melanoma avanzato e LDH basale elevato

In caso di LDH elevato, la targeted therapy rimane la terapia di prima linea da preferirsi nei tumori sintomatici o a rapida crescita, per cui uno degli obiettivi

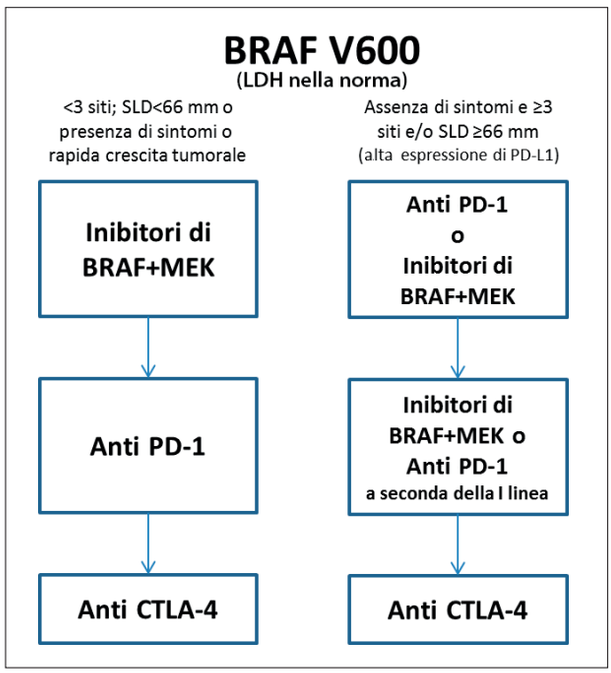

Figura 1. Algoritmo di gestione dei pazienti con melanoma avanzato e LDH basale nella norma.

Tabella 2. Confronto tra sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale a 3 anni nei pazienti con melanoma metastatico trattati con inibitori di BRAF+MEK (LDH nella norma) e anticorpi anti PD-1 (tutti i pazienti).

Trattamento	PFS a 3 anni	OS a 3 anni
BRAF+MEKi[2]	31%	55%
Anti PD-1[3]	Tutti i pazienti (incluso LDH>ULN) 32%	Tutti i pazienti BRAF-mutati (incluso LDH>ULN) 56%

OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 01:25:29

principali è il rapido ottenimento del controllo dei sintomi nella più alta percentuale possibile di pazienti; se invece il paziente è asintomatico e il tumore a più lenta cinetica di crescita, si può preferire l'immunoterapia in prima linea, data la migliore PFS e OS ottenuta dagli anti PD-1 rispetto agli inibitori di BRAF+MEK nei pazienti con LDH elevato (tabella 3; figura 2)[2,4]. In particolare, la PFS a 4 anni ottenuta con gli anti PD-1 è pari all'11%, contro lo 0% per gli inibitori di BRAF+MEK; in termini di OS, a 4 anni il 31% dei pazienti con LDH elevato trattati con anti PD-1 è ancora vivo, contro il 22% a 3 anni per la targeted therapy[2,4].

Pazienti con metastasi encefaliche

Nei pazienti con metastasi encefaliche, le terapie a bersaglio molecolare ottengono risultati decisamente migliori rispetto agli anticorpi anti PD-1 in caso di lesioni sintomatiche (tabella 4)[8,9]. Anche nei pazienti asintomatici, e che non richiedono terapia corticosteroidea ad alte dosi, gli inibitori di BRAF+MEK sono da preferirsi in prima linea, anche se le differenze con gli anticorpi anti PD-1 appaiono meno evidenti (tabella 4)[8-10].

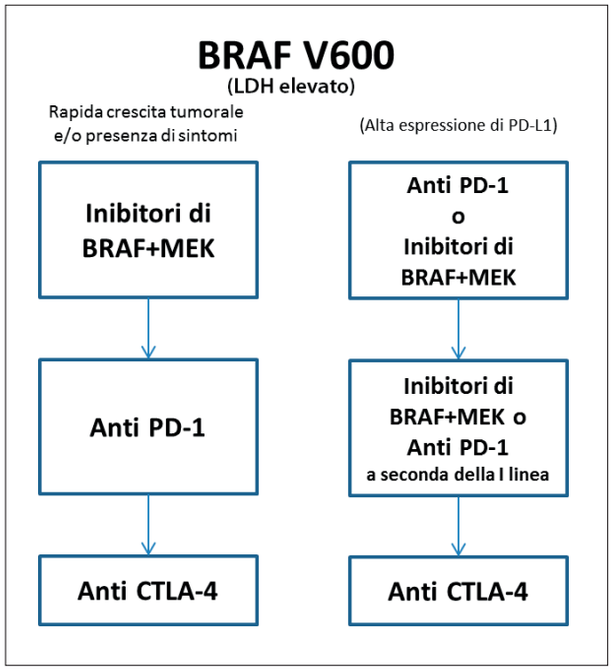

Figura 2. Algoritmo di gestione dei pazienti con melanoma avanzato e LDH basale elevato.

Terapia adiuvante

Per quanto riguarda il setting adiuvante (tabella 5; figura 3)[11-15], l'interferone rimane, in assenza della disponibilità di studi clinici, l'unica terapia negli stadi IIB e IIC, con un vantaggio decisamente più evidente in caso di ulcerazione del tumore primitivo[11,16]. Nello stadio III sono disponibili anticorpi anti PD-1 e, in caso di mutazione di BRAF, la combinazione di dabrafenib+trametinib; nei pazienti mutati, la scelta

Tabella 3. Sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale nei pazienti con melanoma metastatico ed LDH elevato trattati con inibitori di BRAF+MEK e anticorpi anti PD-1.

Trattamento	PFS a 3 anni		OS a 3 anni
BRAF+MEKi[2]	Da >1 a <2xULN 13%	>2xULN 0%	22%
	PFS a 4 anni		OS a 4 anni
Anti PD-1[4]	Da >1 a <2xULN 19%	>2xULN 11%	31%

OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione

Tabella 4. Sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale in pazienti con metastasi encefaliche asintomatiche e sintomatiche.

Trattamento	Pazienti asintomatici				Pazienti sintomatici			
	PFS a 6 mesi	PFS a 1 anno	OS a 6 mesi	OS a 1 anno	PFS a 6 mesi	PFS a 1 anno	OS a 6 mesi	OS a 1 anno
BRAF+MEKi[8]	44-71%	19-47%	79-88%	44-69%	46%	8%	88%	44%
Anti PD-1[9,10]	20%	20%	68-73%	NA	13%	NA	44%	NA

NA: non disponibile; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 01:25:29

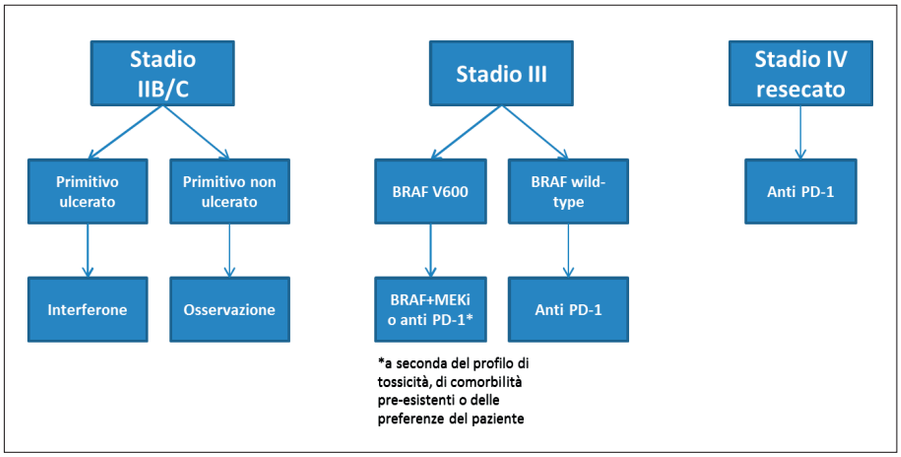

Figura 3. Algoritmo di gestione dei pazienti nel setting adiuvante.

della terapia adiuvante dovrà essere basata sul profilo di tossicità, sulla presenza di comorbilità preesistenti che costituiscano una controindicazione all'una o all'altra terapia e sulla preferenza del paziente, essendo l'efficacia delle due strategie (immunoterapia con anticorpi anti PD-1 e terapie a bersaglio molecolare) sostanzialmente sovrapponibile, pur con i limiti del confronto di studi diversi[13-15]. Sebbene per i due studi adiuvanti con anticorpi anti PD-1 non siano ancora maturi i dati di sopravvivenza[13,14], Suciu et al.[17] hanno infatti dimostrato che la RFS è un ottimo surrogato di OS per l'immunoterapia adiuvante nel melanoma. Analizzando i dati, più maturi, di ipilimumab dello studio EORTC 18071, si è addirittura osservato un hazard ratio (HR) migliore per la OS rispetto alla RFS[12], contrariamente a quanto accade generalmente con la chemioterapia e le terapie a bersaglio molecolare[15]. Possiamo quindi aspettarci un HR per la sopravvivenza simile a quello osservato per dabrafenib+trametinib in un setting di pazienti con caratteristiche basali simili (a eccezione della percentuale di pazienti con mutazione di BRAF). Il trattamento adiuvante con pembrolizumab è risultato associato a eventi avversi immunologici di grado ≥3 in solo il 7% dei pazienti e la terapia è stata sospesa per tossicità nel 14% dei pazienti (contro il 26% per dabrafenib+trametinib); tuttavia, in quasi il 20% dei pazienti si è sviluppato un ipotiroidismo che, sebbene di grado lieve, può necessitare di terapia sostitutiva a lungo termine[14,15].

Infine, nei pazienti in stadio IV resecato sarà disponibile la terapia con l'anticorpo anti PD-1 nivolumab, l'unico farmaco studiato in questo sottogruppo di pazienti ad altissimo rischio, con un profilo di tollerabilità sovrapponibile a quello di pembrolizumab[13].

Prospettive future

Nel prossimo futuro la disponibilità di nuove strategie di combinazione potrebbe cambiare la pratica clinica. Sebbene lo studio CheckMate-067 non sia stato disegnato per confrontare l'associazione di nivolumab+ipilimumab verso il nivolumab, la terapia di combinazione, con tale limite, sembra avere una maggiore attività ed efficacia rispetto alla monoterapia (in particolare in pazienti con bassa espressione di PD-L1) a fronte di una più alta probabilità di effetti collaterali

Tabella 5. Caratteristiche e risultati dei principali studi di terapia adiuvante nel melanoma.

Studio	Trattamento	Stadio	HR per RFS	HR per OS
Interferone (meta-analisi)[11]	Interferone (differenti regimi)	IIB -> IIIC	0,82 vs placebo	0,89
CheckMate-029[12]	Ipilimumab Placebo	IIIA (>1 mm)/IIIB/IIIC	0,76 vs placebo	0,72
CheckMate-238[13]	Nivolumab Ipilimumab	IIIB/IIIC/resected IV	0,65 vs ipilimumab	Non disponibile
Keynote-054[14]	Pembrolizumab Placebo	IIIA (>1 mm)/ IIIB/IIIC	0,57 vs placebo	Non disponibile
Combi-AD[15]	Dabrafenib+trametinib Placebo	IIIA (>1 mm)/ IIIB/IIIC	0,49 vs placebo	0,57

HR: hazard ratio.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 01:25:29

severi[3,4]. La combinazione di anti CTLA-4+anti PD-1 potrebbe inoltre essere più attiva della monoterapia in pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche[9,10].

Numerosi studi clinici di fase 3 sono attualmente in corso per verificare l'efficacia delle combinazioni di terapie a bersaglio molecolare con l'immunoterapia. I dati dello studio di fase 2 Keynote-022 con pembrolizumab+dabrafenib+trametinib vs dabrafenib+trametinib suggeriscono che questa strategia possa migliorare la PFS e la durata delle risposte, ma non si sono osservati miglioramenti in percentuale di risposte e, soprattutto, in OS, a fronte di effetti collaterali più severi[18]. Analizzando il Forest Plot si può tuttavia osservare che il vantaggio in termini di PFS della tripla combinazione è più evidente nei sottogruppi a prognosi più sfavorevole (ECOG performance status >0; LDH basale elevato), suggerendo che questa strategia possa essere riservata ai pazienti ad alto carico, che ottengono risultati subottimali con gli inibitori di BRAF+MEK e gli anticorpi anti PD-1 in monoterapia[2-6,18].

Conclusioni

I nuovi regimi di combinazione potranno non essere la migliore strategia per tutti i pazienti, considerati l'aumentato rischio di tossicità e il costo economico delle terapie. I trattamenti andranno quindi personalizzati sulla base di biomarcatori prognostici e predittivi di risposta; studi clinici con una forte componente traslazionale saranno indispensabili per definire questi biomarcatori.

Si può quindi ipotizzare che in pazienti a prognosi più favorevole (LDH nella norma, basso volume tumorale, alta espressione di PD-L1, ecc.), per i quali gli anticorpi anti PD-1 e gli inibitori di BRAF+MEK ottengono ottime probabilità di sopravvivenza a lungo termine, il bilancio rischio/beneficio delle combinazioni di anti CTLA-4+anti PD-1 e di inibitori di BRAF+MEK con anti PD-1 è incerto. In pazienti, invece, con caratteristiche prognostiche sfavorevoli (LDH elevato, alto volume tumorale, bassa espressione di PD-L1), il rischio di maggiore tossicità delle nuove strategie di combinazione potrebbe essere bilanciato da una maggiore attività clinica e, potenzialmente, da una maggiore probabilità di sopravvivenza a lungo termine.

Dichiarazioni: questo lavoro è stato realizzato grazie a un contributo non vincolante di MSD Italia.

Conflitti di interesse: FS dichiara di ricevere onorari per letture da Roche, MSD, Novartis, BMS; PQ ricopre il ruolo di advisor per Bristol-Myers Squibb, Roche-Genentech, MSD, GlaxoSmithKline e Novartis.

Bibliografia

1. Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. Eur J Cancer 2017; 83: 247-57.
2. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. Eur J Cancer 2017; 82: 45-55.
3. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2017; 377: 1345-56.
4. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 1480-92.
5. Larkin J, Ferrucci PF, Gonzalez R, et al. Efficacy of nivolumab plus ipilimumab combination in patients with advanced melanoma and elevated serum lactate dehydrogenase: a pooled analysis. Presented at the 13th International Congress of the Society for Melanoma Research, November 6-9, 2016, Boston, MA, USA.
6. Blank CU, Ribas A, Long GV, et al. Impact of baseline serum lactate dehydrogenase (LDH) concentration on efficacy in the KEYNOTE-006 study of pembrolizumab versus ipilimumab. Presented at the 13th International Congress of the Society for Melanoma Research, November 6-9, 2016, Boston, MA, USA.
7. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, et al. Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma. J Clin Oncol 2016; 34: 4102-9.
8. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 863-73.
9. 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.
10. 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.
11. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jun 18; (6): CD008955.
12. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. N Engl J Med 2016; 375: 1845-55.
13. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N Engl J Med 2017; 377: 1824-35.
14. Eggermont AMM, Robert C, Suciu S. Adjuvant pembrolizumab in resected stage III melanoma. N Engl J Med 2018; 379: 593–5.
15. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. J Clin Oncol 2018: JCO1801219.
16. Ives NJ, Suciu S, Eggermont AMM, et al. Adjuvant interferon-α for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. Eur J Cancer 2017; 82: 171-83.
17. Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, et al. Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II-III melanoma adjuvant therapy. J Natl Cancer Inst 2018; 110(1).

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Francesco Spagnolo
RCCS San Martino - IST Istituto Nazionale
per la Ricerca sul Cancro
Largo Rosanna Benzi 10
16132 Genova
E-mail: francesco.spagnolo85@gmail.com