



Introduzione

Il melanoma è uno dei carcinomi cutanei più aggressivi. La sua incidenza è in costante aumento: a livello mondiale, nel 2020 sono stati diagnosticati circa 325.000 nuovi casi. In particolare, secondo i dati dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) ⁽¹⁾, con stime basate sui Registri AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumore - www.registri-tumori.it) ⁽²⁾ e sulle rilevazioni Istat, nel 2020 in Italia sono stati stimati 14.900 nuovi casi, 2.600 in più (+20%) dell'anno precedente (12.300 nuovi casi, con oltre 2.000 decessi).

All'incremento contribuiscono ovviamente la disponibilità di migliori strumenti per la diagnosi e la maggiore sensibilità della popolazione sulla malattia, ma certamente anche una non corretta esposizione al sole e l'utilizzo delle lampade solari e, probabilmente, anche la riduzione delle visite di prevenzione durante il *lockdown* per l'emergenza pandemica. Sono in aumento statisticamente significativo anche la *trend* di incidenza in entrambi i generi: + 4,4% per anno negli uomini, + 3,1% per anno nelle donne. Da notare che:

- l'incidenza di melanoma al Nord e al Centro Italia è risultata due volte più frequente che al Sud, confermando indirettamente la necessità di implementare interventi tempestivi ed efficaci di prevenzione primaria;
- nella popolazione italiana, il melanoma costituisce il secondo tumore più frequente nei maschi sotto i 50 anni e il terzo più frequente nelle femmine sotto i 50 anni;

Tuttavia, a fronte di un aumento notevole dell'incidenza la mortalità è rimasta sostanzialmente stabile. La sopravvivenza netta a 5 anni, standardizzata per età, è dell'85% per gli uomini e dell'89% per le donne (*pool* di 42 Registri Tumori, dati AIRTUM).

La chirurgia resta il trattamento di prima scelta negli stadi precoci (I-II), ma va sottolineato che nel 50% dei casi avanzati (stadi III-IV/non resecabili) la diagnosi iniziale è di me-





lanoma in stadio precoce; ne consegue la necessità di uno stretto monitoraggio anche nei soggetti sottoposti a chirurgia potenzialmente curativa. Più complessa la gestione degli stadi avanzati, per i quali sono tuttavia attualmente disponibili – in un *setting* genericamente adiuvante - innovativi approcci, ovvero:

- farmaci mirati (*target therapies*–TT, anche dette terapie a bersaglio molecolare): i farmaci vemurafenib e dabrafenib, che inibiscono le forme mutate della chinasi BRAF, un proto-oncogene, e di solito sono somministrati in combinazione, rispettivamente, con cobimetinib e trametinib, farmaco inibitore di MEK (enzima immediatamente a valle di BRAF nella via di segnalazione che porta alla proliferazione cellulare);
- le immunoterapie (*immunotherapies* - IT) – a) ipilimumab, un anticorpo monoclonale che blocca l'attività di CTLA-4 (proteina T-linfocita-associata citotossica4); b) nivolumab e pembrolizumab, inibitori specifici del PD-1 (*Programmed cell Death-1*), recettore di membrana delle cellule tumorali che rappresenta un potente “scudo/freno” alla risposta immunitaria antineoplastica dell'organismo.

Il PD-1 fa parte della vasta famiglia dei cosiddetti *checkpoints* immunitari, che agiscono come un 'segnale di stop', impedendo al sistema immunitario di distruggere le cellule tumorali. Il PD-1 è il bersaglio specifico di pembrolizumab, che è stato il primo anti-PD-1 ad essere approvato, già nel settembre 2014, dalla *Food and Drugs Administration* (FDA) statunitense, con procedura prioritaria (e *trials* ancora in corso). Le indicazioni per il melanoma sono state successivamente allargate sulle base dei vari studi KEYNOTE. Attualmente, pembrolizumab nel melanoma è indicato:

- in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti;
- in monoterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma allo stadio III e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa ⁽³⁾.

La lunga serie degli studi registrativi KEYNOTE ha successivamente convinto le Autorità regolatorie ad ampliare le indicazioni al carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule (NSCLC, *non small-cell lung cancer*), e successivamente ad altri tumori solidi e non (linfoma di Hodgkin classico, carcinoma uroteliale, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, carcinoma a cellule renali, carcinoma del colon-retto, carcinoma dell'esofago). Il farmaco va comunque gestito da specialisti qualificati, considerando i potenziali eventi avversi immuno-mediati che possono coinvolgere vari organi (polmone, colon,





ghiandole endocrine). La maggior parte di questi, comprese le reazioni severe, generalmente si risolvono dopo l'inizio di un'appropriate terapia medica o la sospensione di pembrolizumab. Comunque, tutti i medici prescrittori devono conoscere le Informazioni per il Medico e le Linee guida per la gestione del farmaco. Il medico prescrittore deve valutare insieme al paziente i rischi della terapia con pembrolizumab. Ad ogni prescrizione sarà fornita al paziente la scheda di allerta.

Relativamente al melanoma, meritano una citazione almeno due degli studi KEYNOTE, in particolare: il KEYNOTE-006 (*versus* ipilimumab), ovvero lo studio *pivotal* per l'approvazione del farmaco nel melanoma in stadio avanzato, e il KEYNOTE-054 (*versus* placebo), per l'indicazione aggiunta di pembrolizumab in adiuvante in pazienti con melanoma completamente resecato allo stadio III.

I risultati del KEYNOTE-006 hanno portato all'approvazione di pembrolizumab (2 mg/kg ogni 2 o 3 settimane – dose “finale” approvata 200 mg ogni 3 settimane o 400 mg ogni 6 settimane, mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti) come monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico).

Un altro interessante studio su pembrolizumab è il KEYNOTE-054⁽⁴⁾ - studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo per il trattamento adiuvante in pazienti con melanoma completamente resecato allo stadio IIIA (metastasi dei linfonodi > 1mm), IIIB o IIIC. La somministrazione dell'anti-PD-1 (200 mg ogni tre settimane) è proseguita fino ad un anno, fino alla comparsa di recidiva della malattia o tossicità inaccettabile. I pazienti dovevano essere stati sottoposti a dissezione linfonodale e, se indicato, a radioterapia entro 13 settimane prima dell'inizio del trattamento.

Si confermano dunque le potenzialità di pembrolizumab in un *setting* adiuvante, mentre sono sempre più numerosi gli studi in corso per verificarne efficacia e sicurezza in terapia neoadiuvante.

La terapia neoadiuvante in paziente con melanoma in stadio avanzato appare in grado di ridurre la *burden* tumorale e favorire l'operabilità della lesione⁽⁵⁾.

Tuttavia, va ribadito che una percentuale non trascurabile di pazienti resecati per melanoma in stadio II precoce manifesta a lungo termine una recidiva, con sopravvivenza a 5 anni dell'87-94% (*versus* 97-99% dello stadio I).

In conclusione, le evidenze disponibili confermano che pembrolizumab è una immunoterapia adiuvante efficace e maneggevole nel trattamento del melanoma e va a potenziare un



sempre più ricco armamentario a disposizione dell'oncologo.

Restano in discussione se e quali siano le più efficaci terapie sequenziali o di combinazione anche con farmaci a bersaglio molecolare⁽⁶⁾. Si tratta di sfide impegnative per lo specialista che dovrà necessariamente personalizzare il trattamento sul “fenotipo” clinico-istologico del paziente, con particolare attenzione a possibili comorbidità, sulla sua *compliance*, considerando ovviamente anche gli eventi avversi di ciascun farmaco. Nella pratica clinica il processo decisionale è particolarmente impegnativo in pazienti con malattia aggressiva e/o lesioni viscerali multiple, ad esempio con metastasi cerebrali o melanoma primitivo mucosale/uveale. Alcune di queste problematiche saranno discusse in questa pubblicazione, in riferimento a casi esemplificativi di *real life*.

Bibliografia

- 1 Fondazione AIMO “I numeri del cancro in Italia 2020” - https://www.registri-tumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/2020_Numeri_Cancro-pazienti.pdf.
- 2 AIRTUM Working Group. I tumori in Italia Rapporto 2018. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2018; 41(2): Suppl. 1.
- 3 Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. [Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III EORTC1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma](#). *Eur J Cancer*. 2019;116:148-57.
- 4 Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al; EORTC Melanoma Group. [Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma \(EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054\): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial](#). *Lancet Oncol*. 2021;22(5):643-54.
- 5 Stege H, Haist M, Nikfarjam U, et al. [The status of adjuvant and neoadjuvant melanoma therapy, new developments and upcoming challenges](#). *Target Oncol*. 2021;16(5):537-52.
- 6 Crispo A, Corradin MT, Giulioni E, et al; Clinical National Melanoma Registry Study Group at the Italian Melanoma Intergroup. [Real life clinical management and survival in advanced cutaneous melanoma: the Italian Clinical National Melanoma Registry Experience](#). *Front Oncol*. 2021;11:672797.

