



Centro Servizi - Bologna Fiere

TRATTAMENTO DEL MELANOMA. QUANDO IL GENERE FA LA DIFFERENZA

R. Libonati¹, M. Soda¹, A. Telesca¹, L. Valvano¹, T. Statuto¹, L.C. Omer², R. Conca³, M.P. Grieco⁴, F. Tommaso⁴, R. Vilella¹.

¹Laboratorio di Ricerca Clinica e Diagnostica Avanzata, Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata (IRCCS-CROB), Rionero in Vulture, Italia. ²Oncologia Sperimentale, Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata (IRCCS-CROB), Rionero in Vulture, Italia. ³U.O. Oncologia Medica, Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata (IRCCS-CROB), Rionero in Vulture, Italia. ⁴Chirurgia plastica ricostruttiva e Skin Cancer Unit, Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata (IRCCS-CROB), Rionero in Vulture, Italia.

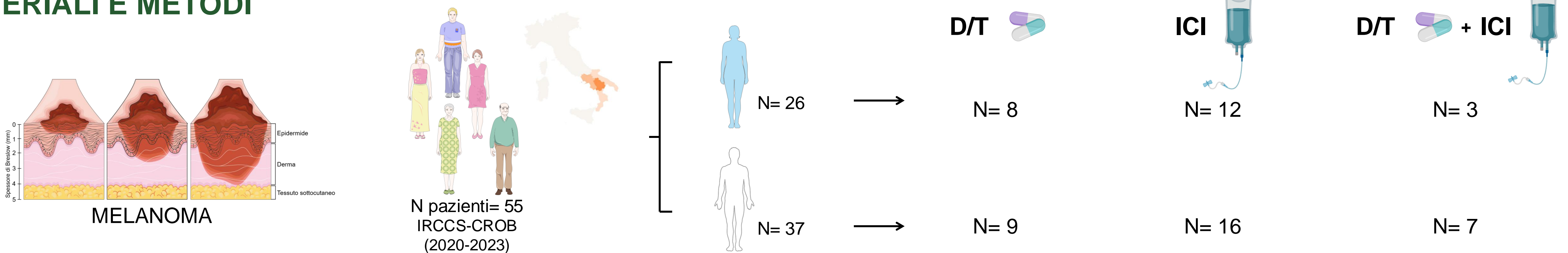
BACKGROUND

Il melanoma rappresenta una sfida importante per l'oncologia a causa della sua aggressività e dell'alto tasso di metastatizzazione. Un ruolo chiave nell'incidenza, nella risposta terapeutica e nella mortalità è svolto sia dalle mutazioni a carico dei geni BRAF e/o RAS che dal sesso. L'approccio terapeutico preferenziale consiste nella target therapy (Dabrafenib/Trametinib, D/T) per i pazienti con diagnosi di melanoma metastatico, mutazione BRAF/RAS, malattia estesa (IV o III stadio) e sintomatica, dati gli alti tassi di risposta osservati rispetto alla terapia con gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI). Contrariamente, gli ICI Pembrolizumab, Nivolumab e Ipilimumab, da soli o in combinazione, vengono utilizzati per i pazienti con malattia metastatica a basso volume o asintomatici. Tuttavia, oltre al basso tasso di risposta, il limite delle attuali terapie è la tossicità: il 60% dei pazienti manifesta eventi avversi immuno-correlati (IRAE) e tossicità multiorgano, fattori determinanti per la sospensione del trattamento.



L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare se il sesso, in associazione alle caratteristiche clinico-patologiche, influenza la comparsa della tossicità ai trattamenti presi in esame.

MATERIALI E METODI



RISULTATI

Le principali caratteristiche clinico-patologiche della corte dei pazienti presi in esame sono riportate nella tabella 1 e stratificate in base al sesso.

L'analisi (Tabella 2) ha evidenziato che nel gruppo trattato con ICI, la tossicità è significativamente influenzata dal sesso: il 35% dei maschi rispetto al 4% delle femmine sviluppano IRAE (regressione logistica binaria: AUC=0.76, OR=15.0, p=0.021). Inoltre, abbiamo osservato un'influenza dell'indice mitotico sulla tossicità da ICI: quando è compreso tra 1 e 6 mm/m², questo risulta essere un fattore protettivo (AUC=0.76, OR=0.08, p=0.04) sia analizzato singolarmente che in associazione al sesso (multivariata); contrariamente, pazienti con indice mitotico alto (>6mm/m²) mostravano una tendenza a sviluppare maggiore tossicità.

La tossicità nel gruppo D/T, non è risultata essere sesso-dipendente né dipendente dalle altre variabili analizzate (età, mutazione, stadio, spessore di Breslow, TILs, mitosi). Non sono state registrate tossicità nel gruppo D/T+ICI.

La frequenza di distribuzione delle tossicità rispetto al sesso è illustrata nella figura 1.

Tabella 2. Analisi mediante regressione logistica binomiale della tossicità al trattamento.

Covariata	Tossicità	Univariata			Multivariata		
		OR	p	AUC	OR	p	AUC
Sesso	D/T	0.48	0.49	0.59			
	ICI	15.0	0.021	0.76	26.73	0.029	0.88
Mitosi 1-6	D/T	0.64	0.70	0.55			
	ICI	0.08	0.04	0.76	0.04	0.03	0.88
Mitosi >6	D/T	1.00	1.00	0.50			
	ICI	1.67	0.08	0.70			

Figura 1. Stacked plot

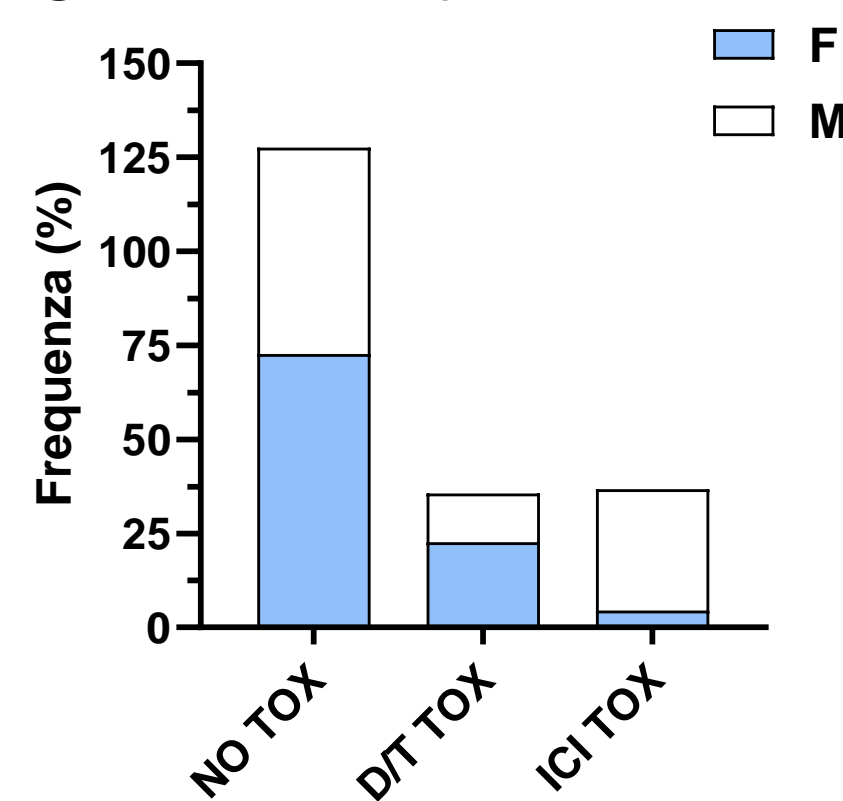


Tabella 1 Caratteristiche patologiche (n pazienti 63)

	F	M
Età, mediana (range)	59 (25-81)	62.5 (20-88)
T stage, N (%) ^a		
tis	1 (1.8)	0
1-2	4 (7.3)	4 (7.3)
3-4	18 (32.7)	19 (34.5)
N.d.		2 (3.6)
Ulcerazione, N (%) ^a	12 (21.8)	21 (38.2)
N.d.		2 (3.6)
R, N (%)		
R0	22 (40.0)	22 (40.0)
R1	0	8 (14.5)
N.d.	1 (1.8)	2 (3.6)
Spessore di Breslow, mediana (mm) ^a	3 (1-11)	7 (1.4-108)
Livello di Clark, N (%) ^a		
II	2 (3.6)	1 (1.8)
III	6 (10.9)	3 (5.5)
IV	5 (9.1)	12 (21.8)
V	1 (1.8)	0
N.d.		10 (18.2)
TILs, N (%) ^a	19 (34.5)	16 (29.1)
N.d.	5 (9.1)	9 (16.4)
Mutazione, N (%) ^a		
BRAF	13 (23.6)	16 (29.1)
RAS	3 (5.5)	5 (9.1)
Indice mitotico		
<1	1 (1.8)	3 (5.5)
1-6	9 (16.4)	15 (27.3)
>6	10 (18.2)	10 (18.2)
N.d.	3 (5.5)	4 (7.3)
Tossicità, N (%) ^a		
D/T	5 (9.1)	4 (7.3)
ICI	1 (1.8)	10 (18.2)
D/T+ICI	0	0

CONCLUSIONI

Questo studio preliminare evidenzia come i pazienti di sesso maschile, affetti da melanoma, trattati con ICI siano maggiormente soggetti a IRAE, mentre non ci sono differenze nel trattamento con D/T. È interessante notare come il rischio di sviluppare tossicità nei maschi aumenti all'aumentare dell'indice mitotico, risultando così un ipotetico fattore predittivo sulla comparsa di IRAE, che potrebbe supportare i clinici verso una scelta terapeutica personalizzata, mirata a ridurre gli eventi avversi e ad abbattere i costi sanitari diretti ed indiretti ad essi correlati.

I. R. C. C.S.

