

Dottorato di ricerca in Medicina Traslazionale e di Precisione

Nome: Valentina

Cognome: Croce

Ciclo: 41°

**Laurea: Medicina e Chirurgia
Specializzanda in Oncologia Medica**

ORCID: 0009-0005-7998-5862



Progetto di Ricerca/Research Project

Multi-omics integrated analyses to identify biomarkers of disease progression and response to ICI therapy in melanoma patients with brain metastases.

Metastatic spread to the central nervous system (CNS) represents a major clinical challenge, particularly in advanced melanoma, where prognosis historically remains poor. Although blood-brain barrier constraints and poor survival outcomes led to the systematic exclusion of patients with brain metastases (BM) from early immune checkpoint inhibitor (ICI) trials, recent insights into CNS immunobiology have transformed this treatment paradigm. Among phase II and III trials, the NIBIT-M1 and NIBIT-M2 studies provided landmark evidence for ICI efficacy in this setting. Long-term 10-year data from NIBIT-M2 confirmed that combined CTLA-4 and PD-1 blockade (ipilimumab plus nivolumab) yields unprecedented durable clinical benefit, achieving a median overall survival (OS) of 29.2 months and an intracranial progression-free survival (iPFS) of 8.7 months, while preserving health-related quality of life. Despite these therapeutic advances, a considerable proportion of melanoma patients with BM fail to derive sustained benefit from ICI regimens, highlighting the urgent need for robust prognostic and predictive biomarkers. To address this gap, integrated multi-omics approaches will be implemented on prospectively collected pre- and on-treatment plasma samples from the NIBIT-M2 cohort. The combination of these non-invasive metrics will aim to improve risk stratification compared to clinical features alone, and ongoing translational studies will seek to identify liquid biopsy biomarkers. The goal will therefore be to personalize immunotherapeutic strategies – as monotherapy or combination therapy – in the treatment of melanoma brain metastases, ensuring better patient selection.

Analisi multi-omiche integrate per l'identificazione di biomarcatori di resistenza e di risposta all'immunoterapia con Immune-checkpoint inhibitors in pazienti affetti da melanoma con metastasi cerebrali.

La diffusione metastatica al sistema nervoso centrale (SNC) rappresenta una sfida importante in oncologia ed in particolare nel melanoma avanzato. Sebbene i limiti legati alla presenza della barriera emato-encefalica e la limitata efficacia delle strategie terapeutiche disponibili abbiano portato in passato all'esclusione sistematica dei pazienti con metastasi cerebrali dai trial sugli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI), le recenti scoperte sull'immunobiologia del SNC hanno rivoluzionato questo paradigma terapeutico. Trial clinici di fase II e III, tra cui gli studi NIBIT-M1 e NIBIT-M2, hanno contribuito a generare evidenze sull'efficacia degli ICI in questo setting. I dati a lungo termine a 10 anni dello studio NIBIT-M2 hanno confermato che la combinazione dei due anticorpi immunomodulanti diretti contro CTLA-4 e PD-1, ipilimumab e nivolumab, inducono un beneficio clinico duraturo senza precedenti, con una sopravvivenza globale (OS) mediana di 29,2 mesi e una sopravvivenza libera da progressione intracranica (iPFS) di 8,7 mesi, preservando al contempo la qualità della vita. Nonostante questi progressi terapeutici, una quota significativa di pazienti con melanoma e metastasi cerebrali non ottiene un beneficio duraturo dal trattamento con ICI, evidenziando la stringente necessità di identificare biomarcatori prognostici e predittivi solidi. Nel presente progetto per colmare questa lacuna, verranno impiegati approcci multi-omici integrati —su campioni di plasma raccolti prospetticamente prima e durante il trattamento, nella coorte di pazienti arruolati all'interno dello studio NIBIT-M2. La combinazione di questi parametri non invasivi avrà l'obiettivo di migliorare la stratificazione del rischio rispetto alle sole caratteristiche cliniche e gli studi traslazionali in corso cercheranno di identificare biomarcatori dalla biopsia liquida. Tale approccio consentirà pertanto di personalizzare le strategie immunoterapeutiche — in monoterapia o in combinazione — nel trattamento delle metastasi cerebrali da melanoma, garantendo una migliore selezione dei pazienti.