

Opzioni per il Melanoma allo Stadio III



Prendi la decisione giusta per te

Documento di accompagnamento per pazienti italiani



Questo è un testo di accompagnamento per la guida, **Opzioni per il Melanoma allo Stadio III**

Prendi la decisione giusta per te, che può essere scaricato qui: (<https://aimwithimmunotherapy.org/Italy/>). Questo articolo complementare è stato sviluppato sulla base delle risposte alle domande poste da veri pazienti che hanno partecipato a una revisione della guida su Facebook Live. Ci auguriamo che queste informazioni ti siano utili mentre esamini la diagnosi del melanoma di stadio III.

Una risorsa della Melanoma International Patient Advocates Coalition.

Questo contenuto è stato creato grazie alla collaborazione di AIM at Melanoma e Melanoma Italia Onlus.



Domande e Risposte

Cos'è il melanoma allo Stadio III?

Il melanoma allo Stadio III è un melanoma che si è diffuso (metastatizzato), ovvero dal tumore primario è arrivato ad un'area regionale. Questo è in contrasto con il melanoma che si è diffuso lontano, in una zona distante. Nella fase III, il melanoma si è diffuso dalla posizione originale alla regione immediatamente circostante o un po' più in là, ai linfonodi nella regione o ai linfonodi regionali. Potresti avere familiarità con i linfonodi del collo, dell'ascella e dell'inguine. Ad esempio, immaginiamo che tu abbia un melanoma primario nella parte superiore del braccio. I linfonodi dove il melanoma arriverebbe normalmente per primo sarebbero sotto l'ascella. Se quelli risultassero positivi al melanoma, sarebbe considerato uno Stadio III della malattia. Potresti anche avere altre forme di malattia regionale (Stadio III). Ad esempio, una metastasi in transito che si manifesta da qualche parte nei piccoli canali linfatici che si allontanano dalla posizione originale del tumore ma non così lontano come i linfonodi sotto l'ascella. Sarebbe anche uno stadio III della malattia se il melanoma si fosse diffuso nell'area intorno al tumore primario originale. Questo tipo di diffusione a volte viene rilevato quando il medico esegue l'escissione locale ampia e viene chiamato microsatellite. Così potresti sentire termini diversi (malattia nodale, satellite, microsatellite o malattia in transito) per descrivere un melanoma che si è diffuso nella regione (malattia di Stadio III).

Note: L'ultima parte della guida contiene una discussione approfondita sulla stadiazione del melanoma. Le pagine 26-27 spiegano la regione (Fase III melanoma) nel testo e nelle immagini sotto la voce N (classificazione nodale).

N = CLASSIFICAZIONE NODALE

La classificazione **nodale** nel melanoma indica se una qualsiasi delle cellule del melanoma si è diffusa dal tumore primario ai linfonodi vicini (regionali) o alla pelle / sistema linfatico. Come mostrato nel Grafico 17, i linfonodi sono piccole strutture a forma di seme che contengono ammassi di cellule immunitarie. La loro funzione è filtrare il fluido linfatico. Si trovano in tutto il corpo, in particolare nel collo, sotto le ascelle e nell'inguine. Come discusso in precedenza, le cellule tumorali solitamente si diffondono dal tumore primario al linfonodo più vicino prima di viaggiare verso altre parti del corpo.

Il coinvolgimento dei linfonodi viene valutato in base a diversi fattori. Uno di questi è in quanti linfonodi siano state trovate le cellule del melanoma durante la biopsia. Vi sono 4 designazioni N: N0 significa che non c'è nessun coinvolgimento dei linfonodi, mentre le designazioni N1-3 sono usate per un numero di linfonodi da 1 a più di 4. Esistono ulteriori sottogruppi basati su visibilità a occhio nudo dei nodi o sulla loro palpabilità (cioè se possono essere sentiti con le mani). Alcuni nodi coinvolti non sono visibili/palpabili e vengono individuati solo con una biopsia del linfonodo sentinella (SLN).

Gli SLN sono i primi nodi (o un singolo nodo) verso cui fluisce il fluido linfatico e verso cui il cancro può spostarsi quando lascia il derma. Per effettuare una biopsia SLN, un medico inietta un tracciatore radioattivo o un colorante (marcatore) nella zona vicino alla posizione del tumore primario; il marcatore viaggerà attraverso il sistema linfatico al nodo o ai nodi sentinella, e questo aiuterà il chirurgo a visualizzarli / identificarli. L'SLN o gli SLN saranno poi rimossi ed esaminati alla ricerca di cellule tumorali. I linfonodi al cui interno sono identificate delle cellule del melanoma, solo effettuando una biopsia SLN, vengono classificati come occulti, poiché non sono palpabili o visibili a occhio nudo. In generale, quando il coinvolgimento dei linfonodi è occulto rispetto a quando è visibile o palpabile, il decorso della malattia tende a essere migliore.

Infine, la classificazione N include la valutazione dei satelliti, delle metastasi in transito e dei microsatelliti. Anche se possono essere definiti con termini diversi, questi sono tutti raggruppati insieme come metastasi regionali intralinfatiche e sono considerate malattia regionale. Rappresentano tutte piccole metastasi che sono vicine ma separate dal tumore primario. Non hanno raggiunto il linfonodo regionale (nelle vicinanze). Come mostrato nel Grafico 17, quando i nodi sono "a grappolo/ingarbugliato", cioè quando il processo di diffusione li ha uniti tra loro, è segno che la malattia è più avanzata.

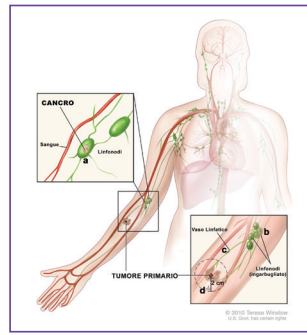


Grafico 17

Grafico 17. Melanoma allo Stadio III. La figura mostra i nodi in relazione al melanoma primario così come il sistema linfatico che drena il tessuto circostante il tumore. All'interno, molti dei linfonodi sono a grappolo/ingarbugliato, un indicatore di malattia in fase più avanzata. Usato con il permesso di Terese Winslow, LLC.

Perché è importante sapere quale specifica stadiazione della Fase III del melanoma ho?

Il melanoma allo stadio III comprende una ampia gamma di condizioni. Puoi avere uno o più linfonodi che contengono il cancro. I tuoi linfonodi possono essere ingranditi al punto che il tuo medico può vederli o sentirli. Oppure i linfonodi colpiti potrebbero non essere evidenti: potrebbero essere rilevati solo dopo una biopsia, quando il cancro è visibile al microscopio. Potresti avere linfonodi a grappolo/ingarbugliato, cioè quando il processo di diffusione li ha uniti tra loro.

O ancora potresti avere il melanoma nella zona tra il tumore primario e i linfonodi. Il tuo indice

di stadiazione in stadio III è anche influenzato dalle caratteristiche del tuo melanoma primario – quanto era spesso, se era ulcerato o meno (il che significa che parte dello strato superiore della pelle è lacerato sulla parte superiore del melanoma). I melanomi ulcerati hanno un decorso della malattia (prognosi) diverso rispetto ai melanomi non ulcerati.

È importante conoscere queste informazioni e quale fase della malattia di stadio III hai, se si tratta di Stadio IIIA, IIIB, IIIC o IIID. La prognosi differisce in ogni stadiazione.

Note: oltre alle pagine 27 e 28 della guida, che spiegano tutto dei diversi elementi del sistema di classificazione nodale, pagina 29 contiene una tabella che ti aiuta a capire come le caratteristiche del tumore primario e le caratteristiche nodali possono essere utilizzate per determinare la stadiazione precisa. La tabella mostra anche l'indice di sopravvivenza a 5 e 10 anni associati ad ogni stadiazione, nel momento in cui è stato pubblicato il sistema di stadiazione.

Il tuo medico può utilizzare questa tabella per aiutarti a capire come ha elaborato la tua stadiazione e cosa implica per il decorso della malattia (prognosi). Tuttavia, è importante ricordare che i tassi di sopravvivenza non segnano il destino di un individuo. Ogni persona e ogni caso sono diversi e molti fattori contribuiscono alla sopravvivenza di ciascuno. È anche importante ricordare che negli ultimi anni sono arrivati trattamenti nuovi e di successo, che hanno aumentato il tasso di sopravvivenza nello stadio III.

Grafico 18. Criteri di sottostadiazione del melanoma allo Stadio III.

Tumore primario, categoria T con spessore e ulcerazione	Categoria nodale	Stadio	Sopravvivenza specifica al melanoma	
			5 anni	10 anni
T1a o T2a: Inferiore a 2,0 mm, non ulcerato T1b: Inferiore a 0,8 mm, ulcerato 0,8 – 1,00 mm, indipendentemente dall'ulcerazione	N1a: 1 nodo trovato, non visibile o palpabile (rilevato da biopsia SLN) N2a: 2-3 nodi trovati, non visibili o palpabili (rilevati da biopsia SLN)	Stadio IIIA	93%	88%
T3a: 2,1 - 4,0 mm, non ulcerato T2b: 1,1 - 2,0 mm, ulcerato	N1a: 1 nodo trovato, non visibile o palpabile (rilevato da biopsia SLN) N2a: 2-3 nodi trovati, non visibili o palpabili (rilevati da biopsia SLN)	Stadio IIIB	83%	77%
T1a-T3a: Inferiore a 4,0 mm, non ulcerato T1b, T2b: Inferiore a 2,0 mm, ulcerato	N1b: 1 nodo visibile/palpabile N1c: Metastasi in transito, satellite o microsatellite, ma nessuna malattia nel linfonodo regionale N2b: 2-3 nodi, almeno 1 visibile/palpabile			
T0: Melanoma primario non trovato	N1b: 1 nodo visibile/palpabile N1c: Metastasi in transito, satellite o microsatellite, ma nessuna malattia nel linfonodo regionale	Stadio IIIC	69%	60%
T1a-T3a: Inferiore a 4,00 mm, non ulcerato T1b-T2b: Inferiore a 2,00 mm e ulcerato	N2c: 1 nodo non visibile o palpabile (rilevabile da biopsia SLN) o 1 nodo visibile/palpabile con metastasi in transito, satellite o microsatellite N3a: 4 o più nodi, non visibili o palpabili (rilevati da biopsia SLN) N3b: 4 o più nodi, almeno 1 visibile o palpabile, o qualsiasi nodo a grappolo N3c: 2 o più nodi, visibili/palpabili o non visibili o palpabili (rilevati da biopsia SLN) e/o qualsiasi nodo a grappolo più metastasi in transito, satellite o microsatellite			
T3b: 2,1 - 4,0 mm, ulcerato T4a: Superiore a 4,0 mm, non ulcerato	Qualsiasi N1, N2 o N3 (qualsiasi coinvolgimento nodale o metastasi in transito, satellite o microsatellite)			
T4b: Superiore a 4,00 mm, ulcerato	N1a-N2c: Fino a 3 nodi coinvolti, indipendentemente dal fatto che siano visibili/palpabili o metastasi in transito, satellite o microsatellite senza coinvolgimento nodale regionale o solo 1 nodo regionale rilevato N2b: 2-3 nodi, almeno 1 visibile/palpabile N2c: 1 nodo non visibile o palpabile (rilevato da biopsia SLN) o 1 nodo visibile o palpabile con metastasi in transito, satellite o microsatellite N3b: 4 o più nodi, almeno 1 visibile o palpabile, o qualsiasi nodo a grappolo N3c: 2 o più nodi, visibili/palpabili o non visibili o palpabili (rilevati da biopsia SLN) e/o qualsiasi nodo a grappolo più metastasi in transito, satellite o microsatellite	Stadio IIID	32%	24%
T0: Primario sconosciuto	N2b: 2-3 nodi, almeno 1 visibile/palpabile N2c: 1 nodo non visibile o palpabile (rilevato da biopsia SLN) o 1 nodo visibile o palpabile con metastasi in transito, satellite o microsatellite N3b: 4 o più nodi, almeno 1 visibile o palpabile, o qualsiasi nodo a grappolo N3c: 2 o più nodi, visibili/palpabili o non visibili o palpabili (rilevati da biopsia SLN) e/o qualsiasi nodo a grappolo più metastasi in transito, satellite o microsatellite			

Grafico 18

Perché la chirurgia a volte non è sufficiente?

A volte la chirurgia per uno stadio III non è abbastanza. Nei pazienti di stadio III, il rischio di ricomparsa della malattia (ricidiva) può essere talmente elevato che può accadere che la rimozione chirurgica del o dei tumori non sia sufficiente. Quando un linfonodo è positivo, il melanoma può avere accesso al resto del corpo. Può diffondersi in tutto il sistema linfatico, che è strettamente collegato al flusso sanguigno, il quale viaggia in tutto il corpo. Quindi, anche se il melanoma si è manifestato sulla tua mano, se si infila nei vasi linfatici può diffondersi più

facilmente. Nel complesso, i pazienti di stadio III hanno circa due terzi di possibilità di recidiva in 5 anni. Ecco perché può essere importante una terapia farmacologica per prevenire il ritorno della malattia. Più alta è la stadiazione nella Fase III, maggiore il rischio di recidiva della malattia.

Note: alle pagine 2-4, la guida esamina il rischio di recidiva nel caso di melanoma in stadio III. Mostra le curve di sopravvivenza che ti aiutano capire perché il melanoma di stadio III è considerato ad alto rischio, e come il rischio aumenti con le sottofasi progressive (Stadio IIIA, Stadio IIIB, Stadio IIIC, Stadio IIID). Spiega anche come il tumore possa ripresentarsi anche quando il chirurgo ha rimosso tutta la parte visibile.

CAPIRE IL RISCHIO

Lo stadio del tuo melanoma influenza il decorso previsto della tua malattia. Gli stadi del melanoma sono generalmente divisi in 4 gruppi.

Lo **Stadio 0** è un melanoma sottile che non ha penetrato (invaso) gli strati più profondi della pelle (in situ).

Gli **stadi I e II** sono melanomi che sono confinati alla pelle. Questi melanomi variano in base allo spessore e alla presenza o meno di **ulcere** nella pelle che copre il melanoma. I melanomi più spessi e i melanomi ulcerati presentano un rischio maggiore di ricaduta.

Lo **Stadio III** è un melanoma che si è diffuso dal suo sito originale ad uno o più dei **linfonodi** vicini, o alla pelle o al tessuto intermedio. Il melanoma allo Stadio III si divide in 4 gruppi, A, B, C e D, come descritto di seguito. Per maggiori informazioni su come questi gruppi sono definiti, vedere la sezione **ULTERIORI INFORMAZIONI SULLA STADIAZIONE**.

Lo **Stadio IV** è un melanoma che si è diffuso a una distanza maggiore rispetto ai linfonodi regionali, verso siti lontani come il polmone, il fegato o il cervello.

Una curva di sopravvivenza mostra quante persone ci si può aspettare che siano ancora vive, in genere da 1 a 10 anni, dopo la diagnosi. I Grafico 1 e 2 mostrano la probabilità di sopravvivere al melanoma per 5 o 10 anni (sopravvivenza specifica del melanoma).

I pazienti che muoiono per altre cause non sono inclusi in questo valore. Ricorda: i tassi di sopravvivenza sono medie stimate in base ai casi precedenti, ma non indicano necessariamente la tua sopravvivenza a livello individuale. Ogni persona e ogni caso sono diversi, e sono molti i fattori che contribuiscono alla sopravvivenza. Puoi parlare di queste curve con il tuo team oncologico.

TERMINI CHIAVE: **Linfonodi:** Piccole strutture a forma di fagiolo contenenti globuli bianchi che combattono le malattie. Sono situati in tutto il corpo, ma soprattutto sotto le ascelle, nell'inguinale e nel collo.
Ulcerato: Termine usato per descrivere quando lo strato superiore della pelle su un melanoma è lacerato o mancante.

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III: Prendi la decisione giusta per te
Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Tutti i Diritti Riservati. Documento aggiornato il 15 febbraio 2021.

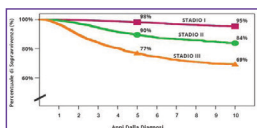


Grafico 1. Differenze nei tassi di sopravvivenza specifici del melanoma tra gli Stadi I, II e III del melanoma. Adattato da Gershenwald et al. 2017.

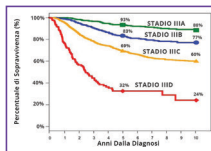


Grafico 2. Differenze con lo Stadio III, il tuo stadio. Lo Stadio III è suddiviso in Stadio IIIA, IIIB, IIIC e IIID. Adattato da Gershenwald et al. 2017.

Recentemente, uno studio tedesco del Central Malignant Melanoma Registry (CMMR) ha esaminato i tassi di sopravvivenza per 1553 pazienti con una diagnosi di melanoma in stadio III dal 2000 al 2012. I ricercatori hanno riscontrato tassi di sopravvivenza generalmente peggiori per i pazienti in questo gruppo (e altri gruppi europei) rispetto a quelli riportati dall'AJCC per fase. Ad esempio, nel gruppo CMMR vs AJCC, la sopravvivenza a 5 anni per lo stadio IIIa è stata dell'80% contro il 93%. Per lo stadio IIIB, era del 75% contro l'83%. Risultati simili sono stati osservati per le sottofasi più avanzate, Stadio III in generale e per i tassi di sopravvivenza a 10 anni.

Nel gruppo dello Stadio III, i tassi di sopravvivenza generalmente peggiorano man mano che si passa dallo Stadio IIIA allo Stadio IIID. Per questo è importante che tu e il tuo team oncologico parliate del tuo stadio e del tuo rischio individuale.

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III: Prendi la decisione giusta per te
Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Tutti i Diritti Riservati. Documento aggiornato il 15 febbraio 2021.

Come puoi vedere da questo grafico, dopo 10 anni:

- il 95% dei pazienti allo Stadio I è vivo
- il 84% dei pazienti allo Stadio II è vivo
- il 69% dei pazienti allo stadio III è vivo. Lo Stadio III ha un esito della malattia relativamente negativo rispetto allo Stadio I o II.

Stadio	Sopravvivenza specifica al melanoma	
	5 anni	10 anni
Stadio IIIA	93%	88%
Stadio IIIB	83%	77%
Stadio IIIC	69%	60%
Stadio IIID	52%	24%

Grafico 3. Evidenzia le differenze nella sopravvivenza per i diversi sottostadi dello Stadio III. Adattato da Gershenwald et al. 2017.

PERCHÉ I PAZIENTI DI STADIO III SONO AD ALTO RISCHIO DI RICADUTA E PERCHÉ DOVREBBERO PRENDERE IN CONSIDERAZIONE LE CURE?

Il melanoma ad alto rischio è un melanoma che ha un'alta probabilità di **ricidiva** o diffusione dopo la rimozione chirurgica del tumore primario. **Complessivamente, i pazienti con melanoma allo Stadio III hanno un rischio del 68% che il melanoma si ripresenti entro un periodo di 5 anni. Ciò significa che 2 persone su 3 avranno una ricaduta.** Per questo motivo, i pazienti allo Stadio III dovrebbero prendere in considerazione un trattamento adiuvante (aggiuntivo).

L'idea che il tuo cancro possa tornare o diffondersi nel tuo corpo potrebbe sembrarti strana, dato che forse ti è stato detto che "abbiamo rimosso tutto". È stato rimosso tutto ciò che si poteva vedere tuttavia è rimasto ciò che il tuo team medico non può vedere. Purtroppo, è possibile che alcune cellule del melanoma si siano staccate dal tumore primario e siano rimaste nel tuo corpo. Benché il tuo team medico abbia fatto del suo meglio per rimuovere tutto il cancro visibile, non è possibile esaminare tutto il corpo alla ricerca di eventuali cellule tumorali separate. La terapia adiuvante è progettata per stradicare queste cellule separate, o interferendo con i processi cellulari che le cellule usano per crescere e moltiplicarsi, o per aiutare il sistema immunitario del tuo corpo a cercarle e distruggerle. In questo modo, al cancro può essere impedito di diffondersi o tornare.

Da molto tempo si usano terapie adiuvanti per combattere altri tipi di cancro, come quello al seno. La terapia adiuvante è stata utilizzata anche nel trattamento del melanoma per decenni, ma le opzioni precedenti erano altamente tossiche e non miglioravano la sopravvivenza. Le cose sono cambiate. La buona notizia è che ora abbiamo più opzioni per il melanoma allo Stadio III, più efficaci e in generale con meno effetti collaterali. Le sezioni successive ti forniscono informazioni su queste opzioni e speriamo possano contribuire a guidare te e il tuo team oncologico nel decidere cosa è giusto per te.

TERMINI CHIAVE: **ricidiva:** Un melanoma che si è ripresentato dopo il trattamento.

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III: Prendi la decisione giusta per te
Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Tutti i Diritti Riservati. Documento aggiornato il 15 febbraio 2021.



Cosa devo sapere prima di andare dall'oncologo?

Ci sono alcune informazioni che il tuo team di oncologia avrà bisogno di conoscere per valutare come trattare il tuo melanoma ad alto rischio.

Innanzitutto, il team ha bisogno di tutti i dettagli sulla tua stadiazione: questo può includere il rapporto sulla patologia della massa primaria, così come tutte le informazioni sul tuo linfonodo (esempio, biopsia del linfonodo sentinella, chirurgia, biopsia con ago, ecc.). Avranno anche bisogno di scansioni di staging (imaging) per assicurarsi che il melanoma non si sia già metastatizzato ulteriormente, ovvero che non si sia diffuso oltre i linfonodi ad altre parti del corpo come polmone, fegato o ossa. Tali scansioni di stadiazione potrebbero includere l'uso di una tomografia a emissione di positroni / combinazione di tomografia computerizzata (PET / TC) scansione, risonanza magnetica per immagini (MRI) o a solo scansione TC. Se ci sono metastasi distanti, allora il tuo melanoma sarà classificato come Stadio IV. Con il tuo

oncologo discuterete delle opzioni di terapia specifiche per quella fase.

Un altro pezzo importante del puzzle è il tuo stato *BRAF*. *BRAF* è una mutazione presente in circa il 50% delle aree cutanee dei melanomi (della pelle) testati. Se hai melanoma su mani, piedi, mucose o in un occhio, possono esserci diverse mutazioni coinvolte – non discuteremo però di questi tipi di melanoma qui. Ma per il melanoma cutaneo è molto importante sapere il tuo stato *BRAF*, perché ci sono farmaci, trattamenti, combinazioni di inibitori *BRAF* / *MEK*, che sono un'opzione per la terapia adiuvante se viene rilevata la mutazione *BRAF*. Quei farmaci non funzionano se non hai la mutazione *BRAF*.

Per sapere se c'è la mutazione *BRAF*, il tuo patologo, chirurgo, dermatologo o l'oncologo deve ordinare il test. Se non è stato fatto, devi parlare con il tuo chirurgo, dermatologo o oncologo per chiedere di eseguirlo.

Note: la guida fornisce una discussione sui test *BRAF* e il trattamento per il melanoma *BRAF*-positivo (pagine 5-6).

OPZIONI PER IL MELANOMA ALLO STADIO III

Ora lavorerai con il tuo team oncologico per capire cosa fare. Ci sono 3 opzioni possibili se hai un melanoma allo Stadio III. Si tratta di: terapia mirata, immunoterapia, o di sorveglianza attiva (senza l'uso di farmaci).

Per determinare se la terapia mirata sia un'opzione adatta a te, sarà effettuato un test sul tumore alla ricerca di un marcatore chiamato *BRAF*. Se il test *BRAF* mostra che il tumore ha la mutazione *BRAF*, sei idoneo per la terapia mirata. Ma se il tuo tumore **non** ha la mutazione *BRAF*, non sei idoneo per farla.

La seconda opzione è l'immunoterapia. L'immunoterapia utilizza farmaci che sono progettati per "svegliare" il sistema immunitario del tuo corpo per contribuire a combattere eventuali cellule tumorali rimanenti. Sei idoneo per l'immunoterapia indipendentemente dallo stato *BRAF* del tuo tumore.

Infine, la terza opzione è la sorveglianza attiva, che significa non assumere alcun farmaco, ma tenere sotto stretto controllo la tua condizione con il tuo team oncologico, al fine di gestire in anticipo il melanoma qualora si ripresentasse.

Ognuna di queste opzioni è esaminata di seguito, con un'analisi dei potenziali pro e contro.

TERAPIA MIRATA

Le chinasi *BRAF* e *MEK* sono entrambi enzimi proteici chiave che contribuiscono alla crescita delle cellule del melanoma. Circa la metà di tutti i pazienti con melanoma ha una forma mutata del codice della proteina *BRAF* nel proprio tumore. Questo significa avere una mutazione *BRAF*.

Per i pazienti con mutazione *BRAF* esiste la possibilità di utilizzare una combinazione di farmaci orali (per bocca) chiamati dabrafenib (Tafinlar[®]) e trametinib (Mekinist[™]) come terapia adiuvante. Se somministrati insieme, questi farmaci possono aiutare a bloccare queste proteine e fermare la crescita del melanoma. Ricorda, questi farmaci funzionano solo nelle persone che hanno la mutazione *BRAF*.

TERMINI CHIAVE: Mutazione: Cambiamento nella struttura di un gene che spesso porta ad un cambiamento in una proteina.

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III: Prendi la decisione giusta per te
Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Tutti i Diritti Riservati. Documento aggiornato il 15 febbraio 2021.

5

Dabrafenib + trametinib è approvato per i pazienti con melanoma allo Stadio III rimossi chirurgicamente, e che sono risultati positivi alla mutazione *BRAF*. Non è approvato per i pazienti che non hanno la mutazione *BRAF* (tumori *wild-type*). Pertanto, conoscere se il tuo tumore ha questa mutazione genetica è fondamentale prima di scegliere un trattamento.

Il test della mutazione *BRAF* richiede un esame specifico di un campione del tuo tumore. Idealmente, nel tuo melanoma dovrebbe essere cercata la mutazione *BRAF* con un test approvato dalla CE-IVD, per garantire che il tuo team sanitario abbia accesso alle informazioni necessarie.

Poiché l'uso di dabrafenib + trametinib per la terapia adiuvante è ancora un'opzione di trattamento relativamente nuova, il tuo team medico potrebbe non aver disposto il test. Dovresti contattarli per vedere se è stato ordinato. In caso contrario, dovresti chiedere un test della mutazione *BRAF* prima di discutere delle tue opzioni con il tuo oncologo. In alcuni casi, non c'è abbastanza tumore disponibile per completare il test. Se dovesse accadere, il tuo oncologo ti spiegherà cosa succede in seguito. I team di oncologia sono diventati più abili nel gestire queste situazioni difficili, con più esperienze e opzioni di test.

IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia è un trattamento che fornisce al tuo sistema immunitario maggiore forza per combattere il cancro. Ogni giorno, il nostro sistema immunitario riconosce le cose pericolose — cellule tumorali, invasori esterni come batteri e alcuni virus — e le cerca e le distrugge. Tuttavia, alcune cellule tumorali (incluse alcune quelle del melanoma) riescono a eludere/rallentare il sistema immunitario, impedendogli di fare il suo lavoro. In effetti, il sistema immunitario potrebbe anche non riconoscere queste cellule tumorali, e ciò potrebbe spiegare perché queste riescono a continuare a crescere e moltiplicarsi.

Gli inibitori dei checkpoint immunitari tolgono i freni dal sistema immunitario, permettendogli di identificare e distruggere le cellule tumorali. Gli inibitori PD-1 e gli inibitori CTLA4 sono tipi di inibitori dei checkpoint immunitario. Gli inibitori PD-1 producono generalmente effetti indesiderati minori e meno gravi rispetto agli inibitori CTLA4, come l'ipilimumab (Yervoy[®]). Inoltre, in uno studio clinico il nivolumab (Opdivo[®]) ha funzionato meglio nel prevenire il ritorno del cancro allo Stadio III rispetto all'ipilimumab. Nivolumab è un inibitore PD-1 approvato per l'uso in contesto adiuvante per il melanoma. Anche pembrolizumab (Keytruda[®]), un altro inibitore PD-1, è stato recentemente approvato dalla Agenzia Europea per i Medicinali per la terapia adiuvante.

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III: Prendi la decisione giusta per te
Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Tutti i Diritti Riservati. Documento aggiornato il 15 febbraio 2021.

6



Quali sono le opzioni per il melanoma in stadio III?

Sono disponibili tre opzioni per la gestione della fase III melanoma: terapia mirata, immunoterapia, e sorveglianza attiva. Ciascuna è brevemente discussa di seguito.

La terapia mirata è una combinazione di farmaci per via orale: una combinazione di inibitori BRAF / MEK che può essere utilizzata in pazienti che hanno la mutazione *BRAF*. Insieme, questi farmaci bloccano gli enzimi proteina chiave che aiutano la crescita del melanoma.

I trattamenti immunoterapici forniscono al tuo sistema immunitario più potere per combattere il cancro. Attualmente, gli inibitori del checkpoint immunitario: inibitori del PD-1 e inibitori CTLA4 — vengono usati come immunoterapia adiuvante per il melanoma.

Un'altra opzione è chiamata sorveglianza attiva. Con la sorveglianza attiva non assumi farmaci per prevenire il ritorno del melanoma, ma tieni sotto controllo qualsiasi possibile segnale. Torni regolarmente dal tuo oncologo per il monitoraggio, che include l'esame della pelle, un esame clinico dei linfonodi e altre analisi per vedere se il melanoma si è diffuso ulteriormente. Potresti considerare la sorveglianza attiva se l'oncologo valuta che il rischio di recidiva è relativamente basso o se le terapie adiuvanti non sono una buona opzione per te.

Note: la guida fornisce una discussione dettagliata delle opzioni per la fase III melanoma alle pagine 5-10.

OPZIONI PER IL MELANOMA ALLO STADIO III

Ciò lavorerà con il tuo team oncologico per capire cosa fare. Ci sono 3 opzioni possibili se hai un melanoma allo stadio III. Si tratta di: terapia mirata, immunoterapia o di sorveglianza attiva (senza l'uso di farmaci).

Per determinare se la terapia mirata sia un'opzione adatta a te, sarà effettuato un test sul tumore alla ricerca di un'infezione chiamata *BRAF*. Se il tuo *BRAF* risulta che il tumore ha la mutazione *BRAF*, sei idoneo per la terapia mirata. Ma se il tuo tumore non ha la mutazione *BRAF*, non sei idoneo per fare.

La seconda opzione è l'immunoterapia. L'immunoterapia utilizza farmaci che sono progettati per "regalarci" il sistema immunitario del tuo corpo per combattere eventuali cellule tumorali rimanenti. Se idoneo per l'immunoterapia indipendentemente dalla tua *BRAF* del tuo tumore.

Infine, la terza opzione è la sorveglianza attiva, che significa non assumere alcun farmaco, ma tenere sotto stretto controllo la tua condizione con il tuo team oncologico, e fare il ginecologo in anticipo il melanoma qualora si ripresentasse.

Ci sono di queste opzioni e scartare di seguito, con un'analisi dei potenziali pro e contro.

TERAPIA MIRATA

La terapia mirata e *MEK* sono entrambi farmaci progettati che contribuiscono alla crescita delle cellule del melanoma. C'è la metà di tutti i pazienti con melanoma ha una forma mutata del codice della proteina *BRAF* nel proprio tumore. Questo significa avere una mutazione *BRAF*. Per i pazienti con mutazione *BRAF* esiste la possibilità di utilizzare una combinazione di farmaci oral per bloccare chiamate *brafinibici* (*Vemurafenib*) e *mechinibici* (*MEK162*) come terapia adiuvante. Se determinati insieme, questi farmaci possono aiutare a bloccare queste proteine e fermare la crescita del melanoma. Ricorda, questi farmaci funzionano solo nelle persone che hanno la mutazione *BRAF*.

TERMINI CHIAVE: Mutazione: Cambiamento nella struttura di un gene che spesso porta un cambiamento in un proteina.

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III Prendi la decisione giusta per te. Documento di accompagnamento per pazienti italiani. Aggiornato il 15 febbraio 2021.

IMMUNOTERAPIA

La sorveglianza attiva è un'opzione per i pazienti con melanoma allo stadio III il rischio che si ripresenti e che si è trasferito ad altre parti del corpo. È un'opzione per i pazienti che non hanno la mutazione *BRAF* (tumori *wt/BRAF*). Pertanto, conoscere il tuo tumore e le sue caratteristiche genetiche è il fondamento per scegliere un trattamento.

Il tuo tumore può essere testato per la presenza di una mutazione *BRAF* che indica se il tuo tumore ha la mutazione *BRAF*. Ricorda, il tuo tumore dovrebbe essere testato per la mutazione *BRAF* con un test approvato dalla FDA per garantire che il tuo team sanitario abbia accesso alle informazioni necessarie.

Quando il tuo tumore è testato per la presenza di una mutazione *BRAF*, il tuo team medico potrebbe non aver disposto di test. Questo significa che se il tuo tumore ha la mutazione *BRAF*, il tuo team medico potrebbe non aver disposto di test. Questo significa che se il tuo tumore ha la mutazione *BRAF*, il tuo team medico potrebbe non aver disposto di test. Questo significa che se il tuo tumore ha la mutazione *BRAF*, il tuo team medico potrebbe non aver disposto di test.

IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia è un trattamento che fornisce al tuo sistema immunitario maggiore forza per combattere il cancro. Ogni giorno, il tuo sistema immunitario riconosce le cose pericolose — cellule tumorali, virus, batteri e alcuni virus — e le cerca e le distrugge. Tuttavia, alcune cellule tumorali (incluse alcune quelle del melanoma) riescono a sfuggire al tuo sistema immunitario, impedendogli di fare il suo lavoro. In effetti, il sistema immunitario potrebbe anche non riconoscere queste cellule tumorali e di potrebbe sfuggire perché queste riescono a continuare a crescere e moltiplicarsi.

Le cellule dei checkpoint immunitari (come i tumori del sistema immunitario, paracetamoli) di identificare e distruggere le cellule tumorali. Gli inibitori PD-1 e gli inibitori CTLA4 sono tipi di inibitori dei checkpoint immunitari. Gli inibitori PD-1 producono generalmente effetti indesiderati minori e meno gravi rispetto agli inibitori CTLA4, come l'ipertensione (*Nivolumab*), ma in alcuni casi clinicici di melanoma (*Ipilimumab*) ha funzionato meglio nel prevenire il ritorno del cancro allo stadio III rispetto agli inibitori CTLA4. *Nivolumab* è un inibitore PD-1 approvato per tutti i sottotipi di melanoma per il melanoma. Anche *ipilimumab* (*Ipilimumab*) è un altro inibitore PD-1. È stato recentemente approvato dalla Agenzia Europea per i Medicinali per la terapia adiuvante.

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III Prendi la decisione giusta per te. Documento di accompagnamento per pazienti italiani. Aggiornato il 15 febbraio 2021.

SORVEGLIANZA ATTIVA

In alcuni casi, tu e il tuo oncologo potete decidere che la migliore linea di condotta sia la sorveglianza attiva. La sorveglianza attiva è un modo per monitorare e affrontare il melanoma. Invece di assumere farmaci, il tuo oncologo ti farà controllare il tuo melanoma con esami di routine. Questo significa che il tuo oncologo ti farà controllare il tuo melanoma con esami di routine. Questo significa che il tuo oncologo ti farà controllare il tuo melanoma con esami di routine.

TERMINI CHIAVE: Mutazione: Cambiamento nella struttura di un gene che spesso porta un cambiamento in un proteina.

Sorveglianza attiva: Un modo di gestire la malattia che prevede di tenere sotto stretto controllo la condizione di un paziente e di effettuare regolarmente esami per determinare se la condizione sta peggiorando. Il trattamento sarà preso in considerazione se la malattia progredisce in questo modo, in presenza o in assenza di sintomi.

Terapia mirata: Una categoria per farmaci che utilizzano un enzima o un enzima per creare un'azione mirata contro il cancro.

Terapia mirata con inibitori del checkpoint immunitario (ICPI): Un tipo di terapia mirata che prevede di tenere sotto stretto controllo la condizione di un paziente e di effettuare regolarmente esami per determinare se la condizione sta peggiorando. Il trattamento sarà preso in considerazione se la malattia progredisce in questo modo, in presenza o in assenza di sintomi.

Immunoterapia: Un modo di gestire la malattia che prevede di tenere sotto stretto controllo la condizione di un paziente e di effettuare regolarmente esami per determinare se la condizione sta peggiorando. Il trattamento sarà preso in considerazione se la malattia progredisce in questo modo, in presenza o in assenza di sintomi.

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III Prendi la decisione giusta per te. Documento di accompagnamento per pazienti italiani. Aggiornato il 15 febbraio 2021.

QUANTO FUNZIONANO QUESTI FARMACI

Gli oncologi hanno diversi modi per vedere come funzionano i farmaci contro il cancro. In alcuni casi, si usano gli scatti, quando persone sono ancora vive dopo 5 e dopo 10 anni. Gli scatti si riferiscono a **superiore sopravvivenza globale** (cioè per quanto tempo una persona vive se segue uno di questi trattamenti, indipendentemente dal ritorno o meno del cancro). Un'altra misura di quanto si concentra su **superiore sopravvivenza globale** è la sopravvivenza senza malattia, ossia quanto tempo una persona può vivere senza un ritorno del cancro. È importante avere informazioni su **superiore sopravvivenza globale** e **superiore sopravvivenza globale** per capire quanto tempo una persona può vivere senza un ritorno del cancro. È importante avere informazioni su **superiore sopravvivenza globale** e **superiore sopravvivenza globale** per capire quanto tempo una persona può vivere senza un ritorno del cancro.

TERAPIA MIRATA

Per una terapia mirata, uno studio ha confrontato la combinazione di dabrafenib + trametinib con un placebo (più di zucchero). Questo studio ha coinvolto 870 pazienti con melanoma allo stadio III che avevano la mutazione *BRAF*. Mediamente i pazienti che ricevevano la terapia combinata e media ha ricevuto un placebo.

Come mostrato nel grafico A, dopo 24 anni, il 53% dei pazienti che ricevevano la combinazione era sopravvissuto rispetto al 43% dei pazienti che ricevevano il placebo. Complessivamente, si è osservata una riduzione del 53% del rischio di ritorno del melanoma nei pazienti trattati con la combinazione rispetto al placebo.

Grafico A: Risultati dello studio

Gruppo	Superiore sopravvivenza globale	Superiore sopravvivenza globale
Terapia mirata (dabrafenib + trametinib)	53%	53%
Placebo	43%	43%

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III Prendi la decisione giusta per te. Documento di accompagnamento per pazienti italiani. Aggiornato il 15 febbraio 2021.

IMMUNOTERAPIA

Nivolumab

Per la sorveglianza attiva, uno studio ha confrontato nivolumab con placebo. Questo studio ha coinvolto 900 pazienti con melanoma allo stadio III. Il rischio di ritorno del melanoma è stato confrontato con placebo. Questo studio ha coinvolto 900 pazienti con melanoma allo stadio III. Il rischio di ritorno del melanoma è stato confrontato con placebo.

Come mostrato nel grafico A, dopo 18 mesi, il 53% dei pazienti trattati con nivolumab era sopravvissuto rispetto al 43% dei pazienti trattati con placebo. Complessivamente, si è osservata una riduzione del 53% del rischio di ritorno del melanoma nei pazienti trattati con nivolumab rispetto al placebo.

Grafico A: Risultati dello studio

Gruppo	Superiore sopravvivenza globale	Superiore sopravvivenza globale
Nivolumab	53%	53%
Placebo	43%	43%

Follow-up di 3 anni: il 52% dei pazienti trattati con nivolumab era sopravvissuto, contro il 41% dei pazienti trattati con placebo.

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III Prendi la decisione giusta per te. Documento di accompagnamento per pazienti italiani. Aggiornato il 15 febbraio 2021.

IMMUNOTERAPIA

Pembrolizumab

Per la sorveglianza attiva, uno studio ha confrontato pembrolizumab con un placebo (più di zucchero). Questo studio ha coinvolto 1010 persone affette da melanoma allo stadio III. Il rischio di ritorno del melanoma è stato confrontato con placebo. Questo studio ha coinvolto 1010 persone affette da melanoma allo stadio III. Il rischio di ritorno del melanoma è stato confrontato con placebo.

Come mostrato nel grafico A, il 53% dei pazienti trattati con pembrolizumab era sopravvissuto rispetto al 43% dei pazienti trattati con placebo. Complessivamente, si è osservata una riduzione del 43% del rischio di ritorno del melanoma nei pazienti trattati con pembrolizumab rispetto al placebo.

Grafico A: Risultati dello studio

Gruppo	Superiore sopravvivenza globale	Superiore sopravvivenza globale
Pembrolizumab	53%	53%
Placebo	43%	43%

Follow-up di 3 anni: il 52% dei pazienti trattati con pembrolizumab era sopravvissuto, contro il 41% dei pazienti trattati con placebo. La sopravvivenza globale non è stata riportata.

SPUNTI PER PRENDERE UNA DECISIONE:

- Se hai la mutazione *BRAF*, puoi risultare idoneo per una terapia mirata o per l'immunoterapia. Non sappiamo se per i pazienti allo stadio III la meglio sia una terapia mirata o l'immunoterapia.
- Se per l'immunoterapia che per la terapia mirata, non sappiamo ancora quali pazienti traggano beneficio e quale sia il miglior risultato.
- Nivolumab* è stato approvato dall'agenzia europea per i medicinali per tutti i pazienti con melanoma allo stadio III in presenza o in assenza di sintomi.
- Pembrolizumab* è stato approvato dall'agenzia europea per i medicinali per tutti i pazienti con melanoma allo stadio III in presenza o in assenza di sintomi.
- È importante non guardare semplicemente i risultati dei dati che abbiamo fornito e cercare di confrontare i trattamenti. Questi studi sono stati condotti su gruppi di persone diverse e in modo diverso e sono stati organizzati in modo diverso. Inoltre, il dato mostrato sulla tua parte dei dati. È importante parlare con il tuo team oncologico del tuo caso e della sua gestione.

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III Prendi la decisione giusta per te. Documento di accompagnamento per pazienti italiani. Aggiornato il 15 febbraio 2021.

Quanto dura il trattamento farmacologico?

Le terapie mirate e gli inibitori del PD-1 possono essere somministrati per massimo un anno, sempre che tu sopporti gli effetti collaterali e il melanoma non sia tornato.

Note: vedere pagina 17 per una discussione sulle modalità di somministrazione dei farmaci.

ALTRE CONSIDERAZIONI

SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

Per una terapia mirata, assumerai capsule/comprese due volte al giorno fino a quando la combinazione è tollerata e il melanoma non si ripresenta, per un periodo massimo di un anno.

Nivolumab viene somministrato come infusione endovenosa (IV) nel braccio, generalmente nell'ambulatorio del tuo oncologo. Il farmaco è solitamente somministrato ogni 2 settimane (ma può essere somministrato ogni 4 settimane) finché lo si tollera e il melanoma non si ripresenta, per un massimo di 1 anno. L'infusione dura 30 o 60 minuti.

Pembrolizumab viene somministrato come infusione IV nel braccio, generalmente nell'ambulatorio del tuo oncologo. Il farmaco è solitamente iniettato ogni 3 o 6 settimane finché lo si tollera e il melanoma non si ripresenta, per un massimo di 1 anno. L'infusione dura 30 minuti.

Ora che hai una migliore comprensione di come viene somministrato ogni trattamento, ecco alcuni fattori che potresti voler prendere in considerazione nella scelta dell'opzione di trattamento:

Terapia mirata

- Cosa pensi del dover prendere delle "pillole" ogni giorno?
- Ti ricorderai di prendere le tue medicine due volte al giorno, ogni giorno?
- Il componente trametinib della terapia mirata deve essere refrigerato. Questo sarebbe un problema per te (per esempio, dover mantenere il farmaco alla temperatura corretta durante i viaggi)?
- Quanto sarai diligente nel prendere queste pillole? Devono essere assunte a stomaco vuoto (almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto)

Immunoterapia

- Sei disposto ad andare in un centro per le infusioni ogni 2, 3, 4, o 6 settimane?
- Hai i mezzi di trasporto e le risorse per raggiungere il centro per le infusioni?
- Riesci a organizzare i tuoi impegni in modo da essere al centro per le infusioni ogni 2, 3, 4, o 6 settimane?

Molti pazienti si aspettano che le pillole abbiano meno effetti collaterali dei farmaci per via endovenosa, ma non sempre è così. Si possono avere eruzioni cutanee o dolori con farmaci per via orale così come dopo un'infusione endovenosa, e si può essere meno preparati mentalmente per gli effetti collaterali di un farmaco per via orale rispetto a quelli di un'infusione.

I trattamenti farmacologici funzionano?

Questi farmaci sono efficaci nel ridurre il rischio di recidiva e per migliorare i tassi di sopravvivenza nei pazienti di melanoma. Stiamo imparando a conoscere sempre di più i benefici a lungo termine di questi farmaci sulla sopravvivenza.

Note: vedere le pagine 8-10 per una discussione dei dati su ciascuna delle terapie adiuvanti.

QUANTO FUNZIONANO QUESTI FARMACI

Gli oncologi hanno diversi modi per vedere come funzionano i farmaci contro il cancro. In primo luogo, di solito esaminano quante persone sono ancora vive dopo 5 e dopo 10 anni. Ciò si chiama beneficio di **sopravvivenza globale**, ossia per quanto tempo una persona vivrà se segue uno di questi trattamenti, indipendentemente dal ritorno o meno del cancro. L'altro modo è quello di considerare la **sopravvivenza senza ricadute** (o la sopravvivenza senza malattia), ossia quanto tempo una persona può vivere senza un ritorno del cancro. È importante tenere presente che la terapia mirata non è stata paragonata direttamente (lancio a fianco) all'immunoterapia per il melanoma allo Stadio II.

TERAPIA MIRATA

Per una terapia mirata, uno studio ha confrontato la combinazione di dabrafenib + trametinib con un placebo (pillole di zucchero). Questo studio ha coinvolto 870 pazienti con melanoma allo Stadio III che avevano la mutazione BRAF. Metà dei pazienti ha ricevuto la terapia combinata e metà ha ricevuto un placebo.

Come mostrato nel grafico 4, dopo 2,8 anni, il 62% dei pazienti che ricevevano la combinazione era privo di melanoma, rispetto al 43% dei pazienti che ricevevano il placebo. Complessivamente, si è osservata una riduzione del 53% del rischio di ritorno del melanoma nei pazienti trattati con la combinazione rispetto al placebo.

Grafico 4. Risultati dello studio su adiuvante con dabrafenib + trametinib rispetto al placebo in pazienti i cui melanomi sono stati rimossi chirurgicamente e che sono stati a alto rischio di ricaduta. Adattato da Long et al. 2017.



Questo beneficio prosegue nel tempo — dei risultati recenti mostrano che dopo 5 anni, il 52% dei pazienti trattati con la combinazione era ancora libero da melanoma, rispetto al 36% di coloro che avevano ricevuto il placebo. Tuttavia, i ricercatori non sono stati in grado di assumere una posizione definitiva sulla sopravvivenza a lungo termine, poiché non ci sono stati abbastanza elementi per trarre una conclusione.

IMMUNOTERAPIA

Nivolumab

Per l'approvazione di nivolumab, uno studio ha confrontato nivolumab con ipilimumab. Questo studio ha coinvolto 906 persone con melanoma nei linfonodi (Stadio III), ma escluso lo Stadio IIIa) o metastasi distanti (Stadio IV) rimosse chirurgicamente.

Come mostrato nel Grafico 5, dopo 18 mesi, il 66% dei pazienti trattati con nivolumab era privo di melanoma, rispetto al 53% dei pazienti trattati con ipilimumab. Complessivamente, si è osservata una riduzione del 35% del rischio di ritorno del melanoma nei pazienti trattati con nivolumab rispetto a quelli trattati con ipilimumab. È importante ricordare che questo studio ha confrontato nivolumab con un farmaco già noto per la sua efficacia in questo contesto (ipilimumab) e non con un placebo. In questo studio vi erano anche persone con melanoma allo Stadio IV, che è una fase della malattia più avanzata. È necessario più tempo per vedere se vi sarà un miglioramento della sopravvivenza globale con nivolumab rispetto a ipilimumab.

Grafico 5. Risultati dello studio su nivolumab rispetto a ipilimumab nei pazienti con melanoma completamente rimosso chirurgicamente e ad alto rischio di ricaduta. Adattato da Weber et al. 2017.



Al follow-up di 4 anni, il 52% dei pazienti trattati con nivolumab era senza cancro, contro il 41% dei pazienti trattati con ipilimumab.

IMMUNOTERAPIA

Pembrolizumab

Per l'approvazione di pembrolizumab, uno studio ha confrontato pembrolizumab con un placebo (pillole di zucchero). Questo studio ha coinvolto 1.019 persone affette da melanoma nei linfonodi (alcuni pazienti allo Stadio IIIa e altri con la malattia allo Stadio III più grave) rimosso chirurgicamente. Come mostrato nel Grafico 6, a 18 mesi, il 71% dei pazienti trattati con pembrolizumab era privo di cancro, mentre lo era il 53% dei pazienti trattati con il placebo. Complessivamente, si è osservata una riduzione del 43% del rischio di ritorno del melanoma nei pazienti trattati con pembrolizumab rispetto al placebo.



Grafico 6. Risultati dello studio su pembrolizumab rispetto al placebo in pazienti con melanoma allo Stadio III completamente rimosso chirurgicamente. Adattato da Eggermont 2018.

A un follow-up di 3 anni, l'effetto è stato confermato: 64% dei pazienti trattati con pembrolizumab era libero dal cancro, rispetto al 44% di coloro che erano stati trattati con placebo. La sopravvivenza globale non è stata riportata.

SPUNTI PER PRENDERE UNA DECISIONE:

- Se hai la mutazione BRAF, puoi risultare idoneo per una terapia mirata o per Immunoterapia. Non sappiamo se per i pazienti allo Stadio III sia meglio ricevere una terapia mirata o Immunoterapia.
- Sia per Immunoterapia che per la terapia mirata, non sappiamo ancora quali pazienti reagiranno bene a questi farmaci e quali non lo faranno.
- Nivolumab è stato approvato dall'Agenzia europea per i medicinali per tutti i pazienti con melanoma allo Stadio III rimosso chirurgicamente, sebbene lo studio clinico non includesse lo Stadio IIIa.
- Pembrolizumab è stato approvato dall'Agenzia europea per i medicinali per tutti i pazienti con melanoma allo Stadio III rimosso chirurgicamente. È stato testato su alcuni melanomi allo Stadio IIIa su casi allo Stadio III più gravi.
- È importante non guardare semplicemente il riplotto dei dati che abbiamo fornito e cercare di confrontare i trattamenti. Questi studi sono stati condotti su gruppi di persone diverse in momenti diversi, e sono stati organizzati in maniera diversa. Inoltre, ti stiamo mostrando solo una parte dei dati. È importante parlare con il tuo team oncologico dei dati e di cosa significhino per te.

Quali sono gli effetti collaterali di questi farmaci?

Con gli inibitori BRAF / MEK, circa il 97% dei pazienti avrà qualche tipo di effetto collaterale. Quindi anche se è facile assumere questa combinazione di farmaci a casa, potrebbero verificarsi effetti collaterali di qualche tipo. I più comuni sono la febbre - e può essere piuttosto alta, intorno ai 39.4 °C; il senso di affaticamento; e la nausea. Si può sviluppare un'eruzione cutanea pruriginosa. Ci sono altri effetti collaterali, come descritto nella guida. Il tuo oncologo può cambiare il dosaggio del medicinale e ridurre la dose se alcuni di questi effetti collaterali tendono ad essere più gravi.

Con l'immunoterapia, l'effetto collaterale più comune è l'affaticamento. I farmaci agiscono stimolando il sistema immunitario, di conseguenza si possono sviluppare problemi autoimmuni, come un'inflammatione del colon, un'eruzione cutanea, l'inflammatione del fegato, problemi endocrini, problemi polmonari, ecc. Questi possono verificarsi in qualsiasi momento durante e dopo la fine della terapia e possono progredire e diventare gravi. Ma generalmente possono essere risolti in modo abbastanza efficace. Quindi è importante informare il tuo team di medici su qualsiasi cambiamento di come ti senti perché alcuni degli effetti collaterali immuno-correlati possono iniziare in modo subdolo. Meglio trattarli subito.

Note: vedere le pagine 11-16 per una discussione sugli effetti collaterali dei farmaci.

GLI EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI

TERAPIA MIRATA

La terapia mirata è associata a una serie di effetti collaterali. Nello studio clinico che ha condotto all'approvazione di dabrafenib + trametinib nel contesto adiuvante, il 97% dei pazienti che ha ricevuto dabrafenib + trametinib ha riportato di avere almeno 1 effetto indesiderato. Gli effetti collaterali comuni di dabrafenib + trametinib sono mostrati nel Grafico 7 a 9.

Grafico 7. Effetti indesiderati comuni associati a dabrafenib + trametinib e percentuale di pazienti che li hanno riportati negli studi clinici. Questi effetti collaterali sono elencati in ordine decrescente, dal più comune al meno comune. Dati e informazioni prese dal produttore.

Effetti indesiderati comuni di dabrafenib + trametinib	
• Febbre (81%)	• Vomito (28%)
• Affaticamento (59%)	• Dolore articolare (28%)
• Nausea (64%)	• Diarrea (26%)
• Cefalea (59%)	• Tosse (27%)
• Bradicardia (37%)	• Sintomi influenzali (15%)
• Eruzione cutanea (37%)	• Dolore agli arti (14%)
• Diarrea (33%)	• Aumento di peso (11%)
• Pelle secca (3%)	• Demenza (come facche) (2%)
• Sottile (2%)	• Perdita di appetito (1%)
• Perdite di sangue (1%)	• Aumento di peso (1%)

Grafico 8. Immagine del corpo che mostra gli effetti collaterali comuni associati alla terapia mirata.

Grafico 9. Effetti indesiderati gravi associati a dabrafenib + trametinib e loro frequenza nel contesto adiuvante. Adattato dalle informazioni prese dal produttore.

Effetti indesiderati gravi associati alla terapia mirata	
• Sanguinamento (17%)	• Febbre grave (17%)
• Dolore agli arti (17%)	• Problemi cardiaci (problemi modificati funzionali cardiaci e disturbi del ritmo cardiaco) (3%)
• Trombosi (2%)	• Problemi agli occhi (2%)
• Nuovi tumori della pelle (<2%)	• Problemi polmonari (<1%)
• Lesioni dello stomaco o dell'intestino (0,3%)	• Scomposizione dei globuli rossi (anemia) nelle persone con una condizione relativamente rara chiamata carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Grafico 10. Immagine del corpo che mostra gli effetti gravi associati a dabrafenib + trametinib.

COME VENGONO GESTITI QUESTI EFFETTI COLLATERALI?

Con la terapia mirata, a volte un singolo effetto collaterale può essere gestito con farmaci specifici (per esempio, paracetamolo per la febbre) e cure di supporto (fluido nei pazienti con febbre). Altre volte, questi effetti collaterali possono essere gestiti sia con una diminuzione del dosaggio o con la breve interruzione di uno o entrambi i farmaci, sia con la ripresa della somministrazione quando i sintomi scompaiono. A volte, quando si riprende la somministrazione del farmaco o dei farmaci, si utilizza un dosaggio più basso. In alcuni casi rari, il farmaco può dover essere sospeso definitivamente. Una volta che i pazienti smettono di assumere i farmaci, questi sono espulsi dal corpo entro pochi mesi e i sintomi in genere si fermano.

Uno dei rischi della terapia mirata è la potenziale interazione farmaco-farmaco, dato che questi vengono scomposti da un enzima comune che scompone anche altri farmaci. Se si assumono altri farmaci, è importante tenerne conto. Ciò è particolarmente importante se assumono farmaci che possono causare aritmie cardiache o se si assumono contraccettivi ormonali, poiché ciò può causare interazioni farmaco-farmaco con la terapia mirata. Le interazioni farmaco-farmaco costituiscono un problema minore con le immunoterapie, in quanto non sono scomposte dagli stessi enzimi che agiscono sulla maggior parte dei farmaci da prescrizione.

IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia è associata ad una serie di effetti collaterali. Negli studi clinici con nivolumab e pembrolizumab, la maggior parte dei pazienti ha avuto effetti collaterali che potrebbero essere correlati alla terapia. Gli effetti collaterali gravi o pericolosi per la vita si sono verificati in meno del 20% dei pazienti. Il Grafico 11 elenca gli effetti collaterali comuni associati a nivolumab. Il Grafico 12 mostra quali associati a pembrolizumab, e il Grafico 13 mostra un'immagine del corpo con questi effetti collaterali.

Grafico 11. Effetti indesiderati comuni associati a nivolumab e percentuale di pazienti che li hanno riportati negli studi clinici. Questi effetti collaterali sono elencati in ordine decrescente, dal più comune al meno comune. Adattato dalle informazioni prese dal produttore.

Effetti collaterali comuni associati a nivolumab	
• Sintomatologia di stanchezza (57%)	• Cefalea (23%)
• Diarrea (feci sciolte) (37%)	• Nausea (23%)
• Eruzione cutanea (35%)	• Infusione delle vie respiratorie superiori (22%)
• Dolore a muscoli e ossa (32%)	• Mal di stomaco (21%)
• Pelle pruriginosa (28%)	• Tosse (19%)
• Dolore articolare (17%)	• Bassa funzionalità tiroidea (17%)
• Capogiri (11%)	• Rito corto (10%)
• Perdite di sangue (10%)	• Stipsi (10%)

Grafico 12. Effetti indesiderati comuni associati a pembrolizumab e percentuale di pazienti che li hanno riportati negli studi clinici. Questi effetti collaterali sono elencati in ordine decrescente, dal più comune al meno comune. Adattato dalle informazioni prese dal produttore.

Effetti collaterali comuni associati a pembrolizumab	
• Diarrea (feci sciolte) (29%)	• Cefalea (23%)
• Pelle pruriginosa (19%)	• Nausea (17%)
• Dolore articolare (16%)	• Bassa funzionalità tiroidea (12%)
• Tosse (14%)	• Eruzione cutanea (13%)
• Debolezza muscolare (11%)	• Sintomi influenzali (11%)
• Perdite di peso (11%)	• Iperidrosi (10%)

Grafico 13. Immagine del corpo che mostra gli effetti collaterali comuni associati all'immunoterapia.

COME SONO GESTITI QUESTI EFFETTI COLLATERALI?

Nell'immunoterapia la riduzione del dosaggio generalmente non è raccomandata. La gestione di questi effetti collaterali comporta in genere la sospensione dell'immunoterapia e quindi la gestione degli effetti collaterali. In molti casi, vengono utilizzati i corticosteroidi per calmare il sistema immunitario, e successivamente l'immunoterapia può essere ripresa. Nei casi gravi, tuttavia, si può arrivare a dover sospendere il farmaco.

SPUNTI PER PRENDERE UNA DECISIONE:

L'immunoterapia può causare effetti collaterali ormonali gestibili, ma potrebbe essere necessario ricorrere alla sostituzione ormonale per tutta la vita. Molti degli altri effetti collaterali sono reversibili, anche se vi sono alcuni casi in cui i pazienti hanno problemi permanenti con il fegato, i reni o altri organi, inoltre, gli effetti collaterali possono verificarsi molto tempo dopo il completamento del regime di immunoterapia.

Effetto collaterale potenzialmente grave	Frequenza complessiva (%) del pazienti (nessuno)	Frequenza di casi gravi o pericolosi per la vita (pazienti nei quali è necessario)
Problemi cutanei (come ustioni e pruriti)	Risò al 40%	inferiore al 2%
Problemi intestinali		
Diarrea , che può portare a disidratazione	Dall'8 al 20%	inferiore al 2%
Colite (inflammatione del colon)	Dall'1 al 3%	inferiore al 1%
Problemi ormonali		
Stress (più comune)	Dal 3 al 10%	inferiore al 1%
Altre endocrinopatie (che coinvolgono il sistema endocrino, il sistema di controllo del corpo)	inferiore al 3	inferiore al 3%
Problemi al fegato	inferiore al 10%	inferiore al 1%
Problemi polmonari (pneumonia polmonare)	Dall'1 al 6%	Dall'1 al 2%
Problemi neurologici (inclusa l'inflammatione del cervello)	inferiore al 3%	inferiore al 1%
Problemi renali	inferiore al 2%	inferiore al 1%

GLI EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI

La terapia mirata tendono a causare effetti collaterali "fastidiosi", di solito non gravi come quelli associati alle immunoterapie ma comunque gravi (ad esempio la febbre può far sentire molto a disagio il paziente). Tuttavia, alcuni degli effetti indesiderati - in particolare quelli cardiaci e i problemi alla vita - possono essere molto gravi e devono essere segnalati immediatamente. La gamma di effetti collaterali gravi è mostrata nel Grafico 9 e 10 di seguito. Da notare che la febbre comunemente associata a dabrafenib + trametinib può peggiorare e causare gravi complicazioni se non viene trattata velocemente.

Nello studio di follow-up della combinazione dabrafenib / trametinib utilizzata per la terapia adiuvante, non sono state osservate differenze nell'incidenza o nella gravità degli effetti collaterali gravi tra i pazienti trattati con associazione e placebo.

Grafico 14. Effetti collaterali gravi che possono verificarsi con immunoterapia. La frequenza di eventi avversi sono elencate negli studi clinici nel mondo reale, possono essere più alte. Sono generalmente raggruppati dal più comune al meno comune.

Grafico 15. Ogni cella immunitaria nell'immunoterapia. Il risultato possono essere effetti collaterali gravi.



Questi farmaci influenzeranno la mia capacità di avere figli?

Questi farmaci possono causare danni al feto. Perciò, la raccomandazione generale è che le coppie cerchino di evitare una gravidanza mentre uno di loro sta prendendo una qualsiasi di queste medicine, che si tratti di un uomo o una donna. Quindi, mentre sei in terapia, per essere tranquilli è meglio usare due metodi di controllo delle nascite. Questi possono essere preservativi, contraccettivi femminili, qualunque cosa vada bene per te. Tuttavia, se sei una donna che segue una terapia mirata, devi essere particolarmente attenta con i contraccettivi orali perché possono interagire con il medicinale.

Mentre gli esperti non ritengono che questi farmaci abbiano effetti diretti a lungo termine sulla fertilità, le immunoterapie possono invece

influenzare il sistema ormonale a lungo termine, a causa di un potenziale effetto ormonale. Alcune pazienti hanno riferito di aver avuto difficoltà a rimanere incinta per circa un anno dopo aver interrotto il trattamento.

La maggior parte dei medici consiglia di non concepire fino a almeno sei mesi dopo l'interruzione dell'immunoterapia. In realtà la terapia mirata viene eliminata dal tuo corpo un po' più velocemente e il produttore del farmaco raccomanda di non rimanere incinta per almeno quattro anni mesi dopo la terapia.

Prima di considerare una gravidanza, è meglio comunque consultare i propri medici.

Note: vedere pagina 18 per una discussione sulla fertilità / pianificazione familiare con queste terapie.

FERTILITÀ/PIANIFICAZIONE FAMILIARE

Prevenzione della gravidanza

Sia che tu sia una donna in età fertile o un uomo sessualmente attivo, è importante utilizzare un sistema contraccettivo efficace durante il trattamento e per il periodo successivo indicato. Questi farmaci possono causare danni al feto. Le persone che assumono dabrafenib + trametinib devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo non ormonale, come il preservativo, il diaframma o uno spermicida durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima dose. I contraccettivi ormonali (la pillola) non sono raccomandati, a causa della potenziale interazione con questa combinazione di farmaci. Per nivolumab o pembrolizumab, va usato un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento e per 6 mesi dopo l'ultima dose di terapia.

Fertilità/Pianificazione familiare

La fertilità e la pianificazione familiare possono essere questioni importanti da considerare. Si sa poco sull'impatto di questi farmaci sulla fertilità. Ciò che è noto è che una volta che la terapia mirata viene interrotta, generalmente non vi sono effetti collaterali a lungo termine, e i farmaci lasciano il corpo in tempi relativamente rapidi. Se si utilizza un efficace sistema di controllo delle nascite e non si concepisce per 4 mesi dopo aver interrotto il trattamento, è improbabile che il farmaco abbia un effetto a lungo termine sulla fertilità.

Con l'immunoterapia, i dubbi sulla fertilità sono più complessi a causa del potenziale impatto a lungo termine sul sistema immunitario di questi farmaci, sia negli uomini che nelle donne. Potrebbero verificarsi effetti collaterali (inclusi cambiamenti ormonali come problemi all'ipofisi o alla tiroide) che potrebbero avere un impatto sulla fertilità, ma su questo non esistono studi dettagliati. Anche in questo caso, come minimo, si dovrebbe evitare di cercare di concepire per almeno 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

È importante avere una conversazione franca con il proprio team oncologico sulle questioni di pianificazione familiare prima di iniziare il trattamento. Potresti anche prendere in considerazione la possibilità di rivolgerti a uno specialista della fertilità che abbia familiarità con questi problemi nei pazienti oncologici. Potresti voler discutere dell'opportunità di congelare alcuni ovuli/spermatozoi prima del trattamento, se stai pensando di cercare di concepire in seguito. Il tuo team di oncologia potrebbe fornirti dei nomi di specialisti che possono aiutarti.



Un approccio è migliore dell'altro?

Non necessariamente. Il tuo oncologo valuterà con te la scelta del piano terapeutico specifico. Molti saranno i fattori considerati:

- La tua stadiazione e il rischio di recidiva
- La presenza della mutazione *BRAF*
- Qualsiasi condizione autoimmune esistente
- La tua salute generale
- La sicurezza dei farmaci
- Convenienza / qualità della vita
- Fertilità / Pianificazione familiare

Note: vedere le pagine 19-21 per i fogli di lavoro per aiutarti a valutare le opzioni. Puoi completare i fogli di lavoro con il tuo team sanitario studiare e selezionare l'approccio migliore per te.

VALUTARE LE DIVERSE OPZIONI

Le seguenti schede sono destinate a te e al tuo oncologo per valutare se la terapia mirata, l'immunoterapia o la sorveglianza attiva siano l'approccio migliore per il tuo melanoma ad alto rischio di ricaduta. Queste schede ti aiuteranno a valutare i potenziali pro e contro di ogni opzione.

Scheda 1: Terapia mirata

Fattore da considerare	Le mie opinioni	Peso del fattore per te				
Stato del mio tumore (BRAF)		1	2	3	4	5
Efficacia del farmaco		1	2	3	4	5
Effetti collaterali		1	2	3	4	5
Comodità della ricezione del trattamento		1	2	3	4	5
Qualità della vita		1	2	3	4	5
Fertilità/Pianificazione familiare		1	2	3	4	5
Altri fattori		1	2	3	4	5

Per nulla importante
Leggermente importante
Importante
Puramente importante
Molto importante

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III: Prendi la decisione giusta per te. Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Tutti i Diritti Riservati. Documento aggiornato il 15 febbraio 2021. 19

Scheda 2: Immunoterapia

Fattore da considerare	Le mie opinioni	Peso del fattore per te				
Stato del mio tumore (BRAF)		1	2	3	4	5
Efficacia del farmaco		1	2	3	4	5
Effetti collaterali		1	2	3	4	5
Comodità della ricezione del trattamento		1	2	3	4	5
Qualità della vita		1	2	3	4	5
Fertilità/Pianificazione familiare		1	2	3	4	5
Altri fattori		1	2	3	4	5

Per nulla importante
Leggermente importante
Importante
Puramente importante
Molto importante

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III: Prendi la decisione giusta per te. Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Tutti i Diritti Riservati. Documento aggiornato il 15 febbraio 2021. 20

Scheda 3: Sorveglianza attiva

Fattore da considerare	Le mie opinioni	Peso del fattore per te				
Stato del mio tumore (BRAF)		1	2	3	4	5
Nessun effetto collaterale del trattamento		1	2	3	4	5
Ansia/preoccupazione di non ricevere il trattamento		1	2	3	4	5
Probabilità che il cancro possa tornare		1	2	3	4	5
Qualità della vita		1	2	3	4	5
Fertilità/Pianificazione familiare		1	2	3	4	5
Altri fattori		1	2	3	4	5

Per nulla importante
Leggermente importante
Importante
Puramente importante
Molto importante

Opinioni finali

Ci auguriamo che questa guida ti sia stata utile per valutare le tue opzioni per il tuo melanoma allo Stadio III. Il nostro obiettivo è quello di consentirti di lavorare con il tuo team oncologico per prendere la decisione migliore per te. Nella lista di seguito abbiamo incluso altre risorse che potresti voler consultare mentre valuti le tue opzioni. Essere informato ti mette nella posizione migliore per avere un ruolo attivo in questa importante decisione.

AIM Opzioni per il Melanoma allo Stadio III: Prendi la decisione giusta per te. Copyright © 2021 AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica. Tutti i Diritti Riservati. Documento aggiornato il 15 febbraio 2021. 21

Lo sviluppo di questo pezzo complementare è stato supportato da una sovvenzione educativa illimitata da Bristol Myers Squibb.