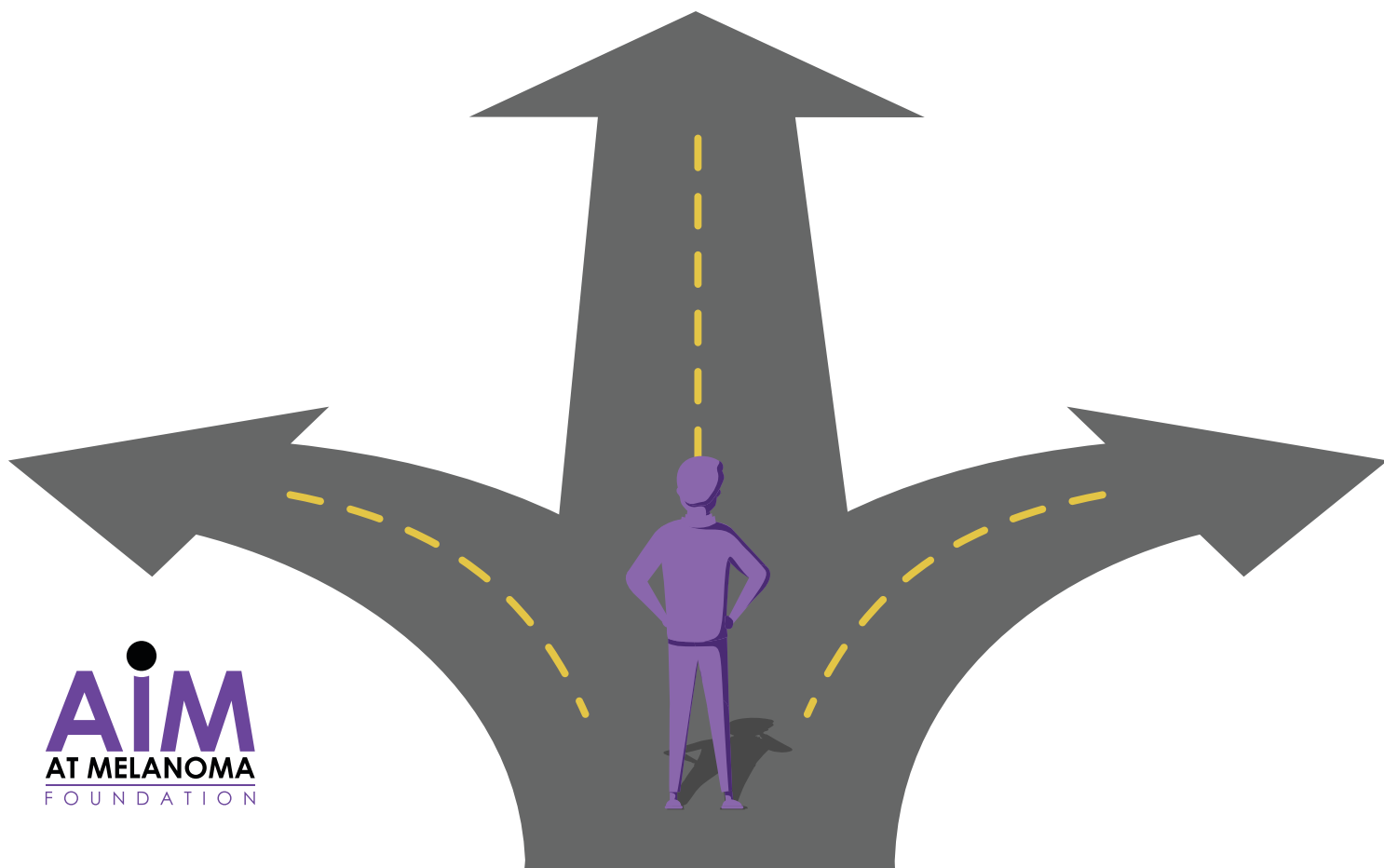


Opzioni per il Melanoma allo Stadio III

Prendi la decisione giusta per te



INTRODUZIONE

Stai leggendo questo documento perché a te, o a qualcuno a cui tieni, è stato diagnosticato un melanoma allo Stadio III. Affrontare una diagnosi di melanoma può essere un'esperienza devastante. Tu (o la persona vicino a te) potresti aver già subito un intervento chirurgico per rimuovere il tumore. Ciononostante, il melanoma è considerato ad alto rischio di ritorno o diffusione.

La buona notizia è che ora ci sono diverse opzioni a tua disposizione, tra cui dei trattamenti che possono contribuire a ridurre il rischio di ritorno del melanoma. Oltre alla sorveglianza attiva, esistono farmaci che sono stati testati in pazienti con melanoma ad uno stadio più avanzato del tuo, quindi sono stati fatti molti passi avanti. Questi farmaci sono stati testati in pazienti con melanoma allo Stadio III rimosso chirurgicamente — il tuo stesso stadio- e alcuni studi hanno rivelato che i nuovi trattamenti contribuiscono a ridurre il rischio di ritorno del melanoma. **Questo tipo di trattamento è chiamato terapia adiuvante perché viene somministrato dopo il trattamento primario, nel tuo caso l'intervento chirurgico, ed è una terapia (un farmaco).**

Questa guida è organizzata per fornirti informazioni sulla tua malattia, sulle opzioni di terapia a tua disposizione, e su come valutare queste opzioni con il tuo team oncologico per scegliere la cura giusta per te. Verranno esaminati i seguenti argomenti:

● CAPIRE IL RISCHIO	2
● PERCHÉ I PAZIENTI ALLO STADIO III SONO AD ALTO RISCHIO DI RICADUTA E PERCHÉ DOVREBBERO PRENDERE IN CONSIDERAZIONE LE CURE?	4
● OPZIONI PER IL MELANOMA ALLO STADIO III	5
○ Terapia mirata	5
○ Immunoterapia	6
○ Sorveglianza attiva	7
● QUANTO FUNZIONANO QUESTI FARMACI	8
● GLI EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI	11
● ALTRE CONSIDERAZIONI	17
○ Somministrazione dei farmaci	17
○ Fertilità/Pianificazione familiare	18
● VALUTARE LE DIVERSE OPZIONI	20
● LE MIE RISORSE	23
● ULTERIORI INFORMAZIONI SULLA STADIAZIONE	25
● RICONOSCIMENTI	31

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 a uno o più dei **linfonodi** vicini, o alla pelle o al tessuto intermedi. 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 Grafici 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 antecedenti, 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'inguine e nel collo.

Ulcerato: Termine usato per descrivere quando lo strato superiore della pelle su un melanoma è lacerato o mancante.

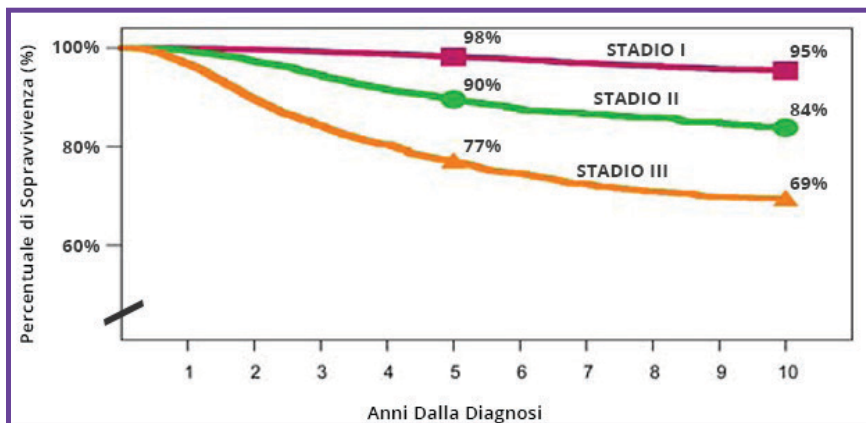


Grafico 1

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.

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.

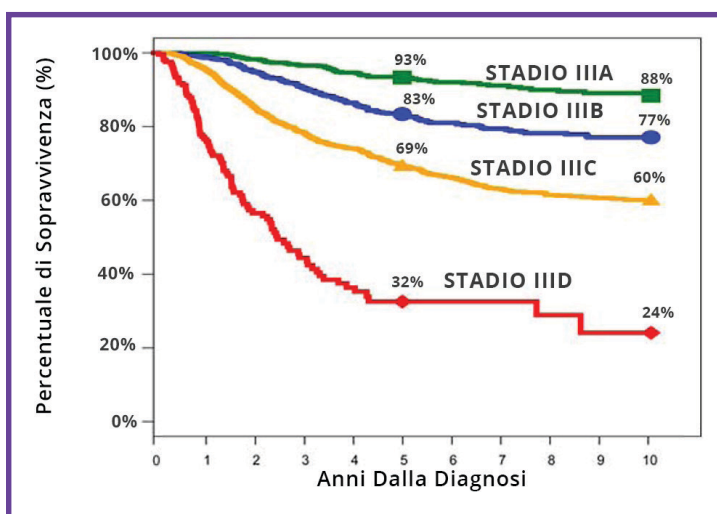


Grafico 2

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.

Stadio	Sopravvivenza specifica al melanoma	
	5 anni	10 anni
Stadio IIIA	93%	88%
Stadio IIIB	83%	77%
Stadio IIIC	69%	60%
Stadio IIID	32%	24%

Grafico 3

Grafico 3. Evidenzia le differenze nella sopravvivenza per i diversi sottostadi dello Stadio III. 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.

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 sradicare 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.

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 entrambe 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.

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 esperienza 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.

SORVEGLIANZA ATTIVA

In alcuni casi, tu e il tuo oncologo potreste decidere che la migliore linea di condotta sia la **sorveglianza attiva**. La sorveglianza attiva è un modo per monitorare con attenzione l'eventuale nuova insorgenza del melanoma, piuttosto che curarti subito per evitare che il melanoma ritorni. Forse il tuo tumore ha un rischio relativamente basso di recidiva, o hai avuto problemi di salute e sei preoccupato di non essere in grado di tollerare il trattamento. Sotto sorveglianza attiva, non riceverai il trattamento adiuvante, ma farai regolarmente esami e test di controllo per individuare una eventuale diffusione o recidiva del cancro.

Il follow-up può includere:

- Esami fisici più volte l'anno concentrati sulla pelle e sui linfonodi
- Scansioni per immagini come **ecografia**, radiografia, **tomografia computerizzata (TC)**, **PET/TC** o **risonanza magnetica per immagini (RMI)** per vedere se sono presenti segni di melanoma nei linfonodi o in altre aree del corpo
- Il tuo team oncologico potrebbe consigliarti dei test genetici se hai avuto 3 o più melanomi invasivi, o se qualcuno nella tua famiglia ha avuto un melanoma. Questi test possono consentire ai tuoi medici di definire meglio una strategia di follow-up appropriata per te.

TERMINI CHIAVE:

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

Sorveglianza attiva: Un piano di gestione delle malattie che prevede di tenere sotto stretto controllo le condizioni di un paziente e di effettuare regolarmente esami e test per determinare se la condizione sta progredendo. Il trattamento sarà preso in considerazione se la malattia progredisce (in questo caso, se il melanoma si ripresenta o si diffonde).

Ecografia: Una scansione per immagini che utilizza suoni o vibrazioni per creare un'immagine delle parti interne del corpo.

Tomografia computerizzata (TC): Una tecnica di scansione per immagini che utilizza raggi X da diverse angolazioni per creare un'immagine tridimensionale dell'interno del corpo.

Tomografia ad emissione di positroni (PET)/TC: Un metodo di imaging che combina la TC con un altro test di imaging nucleare (PET) per fornire informazioni dettagliate sulla struttura (TC) e sulla funzionalità (PET) delle cellule e dei tessuti del corpo. Questo test è utile per trovare e valutare i tumori.

Risonanza magnetica per immagini (RMI): Una tecnica di scansione che utilizza magneti e onde radio per generare immagini degli organi del corpo.

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 (fianco a fianco) all'immunoterapia per il melanoma allo Stadio III.

TERAPIA MIRATA

Per una terapia mirata, uno studio ha confrontato la combinazione di dabrafenib + trametinib con un placebo (pillola 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 i melanomi sono stati rimossi chirurgicamente e che sono ad alto rischio di ricaduta. Adattato da Long et al. 2017.

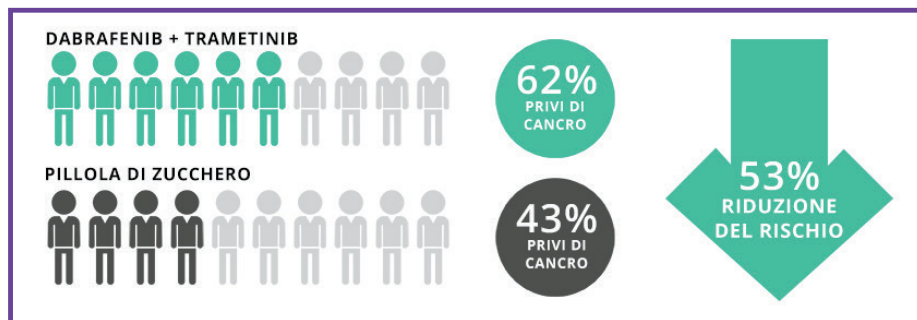


Grafico 4

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.

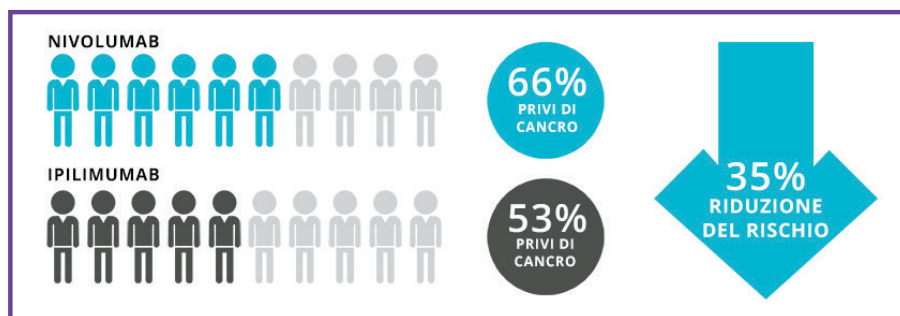


Grafico 5

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 (pillola 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 gravi) 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.

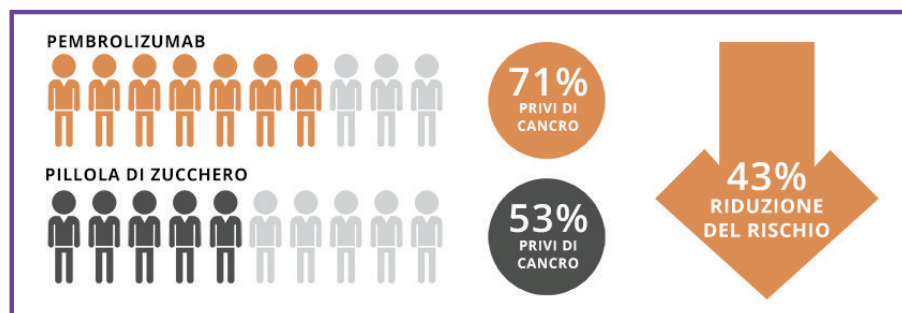


Grafico 6. Risultati dello studio su pembrolizumab rispetto al placebo in pazienti con melanoma allo Stadio III completamente rimosso chirurgicamente. Adattato da Eggermont 2018.

Grafico 6

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 l'immunoterapia. Non sappiamo se per i pazienti allo Stadio III sia meglio ricevere una terapia mirata o l'immunoterapia.
- Sia per l'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 riepilogo 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.

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 nei Grafici 7 e 8.

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

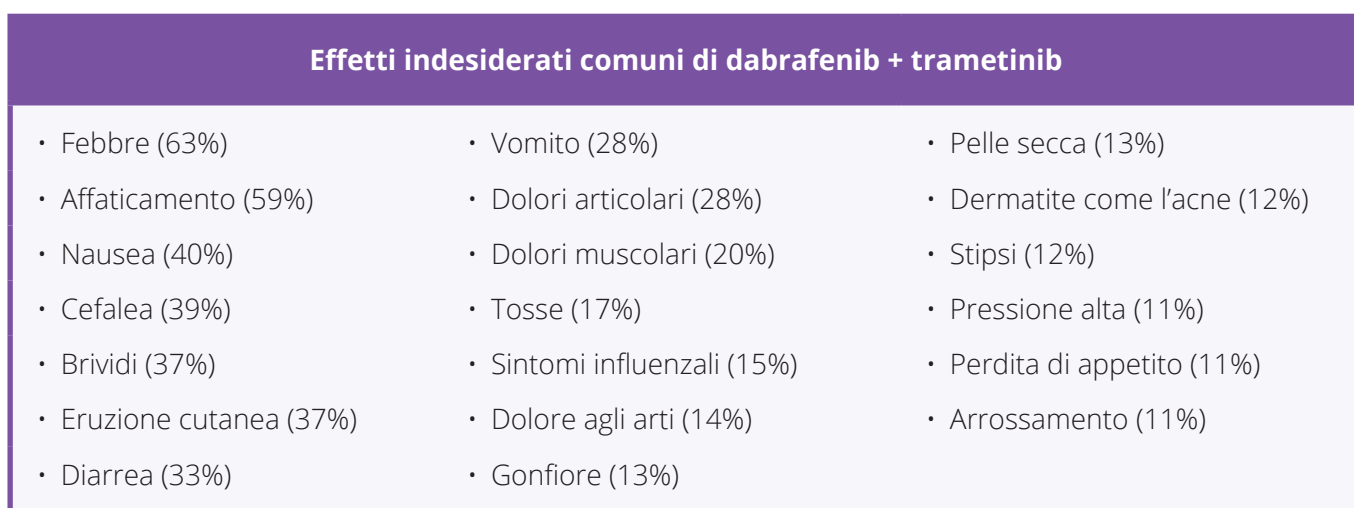


Grafico 7

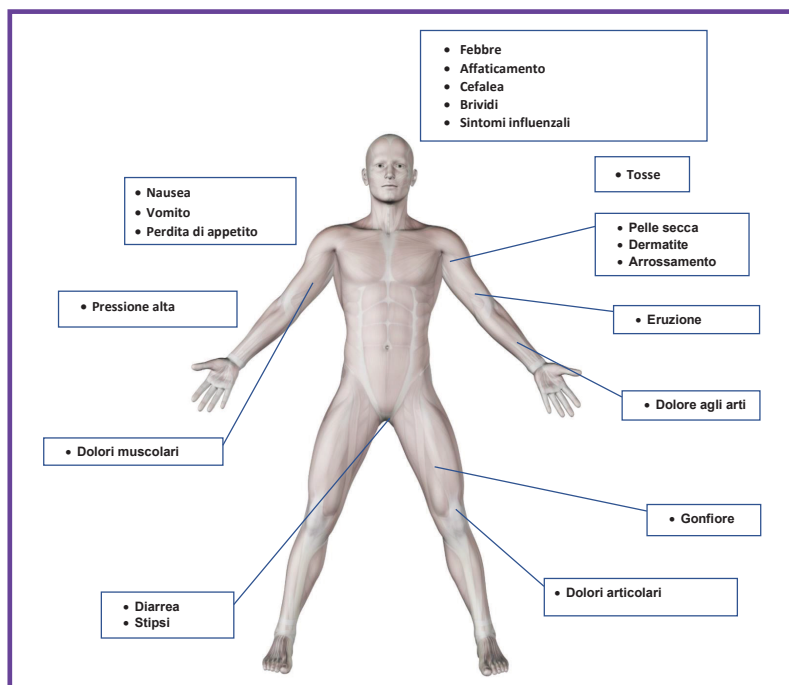


Grafico 8. Immagine del corpo che mostra gli effetti collaterali comuni associati alla terapia mirata.

Grafico 8

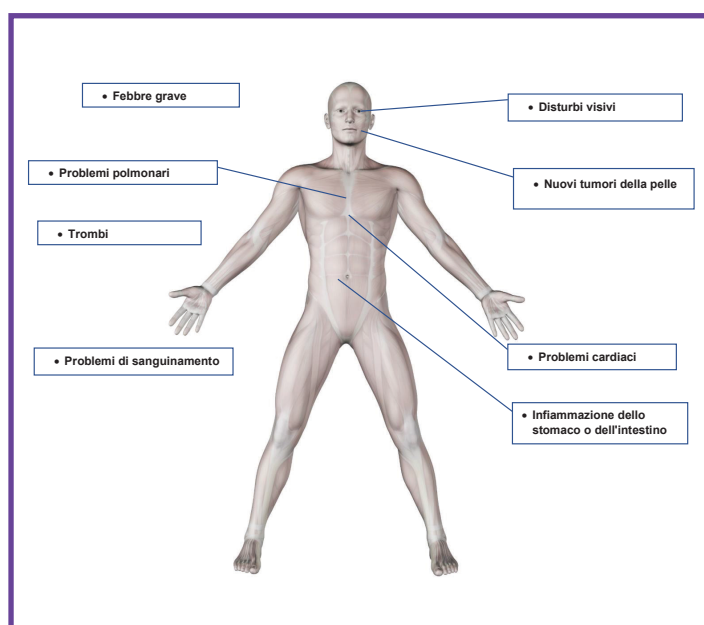
Le terapie mirate tendono a causare effetti collaterali “fastidiosi”, di solito non gravi come quelli associati alle immunoterapie ma comunque gravosi (ad esempio la febbre può far sentire molto a disagio il paziente). Tuttavia, alcuni degli effetti indesiderati — in particolare quelli cardiaci e i problemi alla vista — possono essere molto gravi e devono essere segnalati immediatamente. La gamma di effetti collaterali gravi è mostrata nei Grafici 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.

Effetti indesiderati gravi associati alla terapia mirata

- Sanguinamento (19%)
- Febbre grave (17%)
- Elevati livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) (<6% grave o pericoloso per la vita)
- Problemi cardiaci (inclusi insufficienza cardiaca e disturbi del ritmo cardiaco) 3%)
- Trombi (2%)
- Problemi agli occhi (2%)
- Nuovi tumori della pelle (<2%)
- Problemi polmonari (<1%)
- Lacerazioni 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 9



Graphic 10

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

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

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 (l'aumento dei fluidi 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, e la successiva 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 interazioni 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 quelli 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 riscontrati negli studi clinici. Questi effetti collaterali sono elencati in ordine decrescente, dal più comune al meno comune. Adattato dalle informazioni prescritte dal produttore.

Effetti collaterali comuni associati a nivolumab

- | | | |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| • Sensazione di stanchezza (57%) | • Cefalea (23%) | • Dolore articolare (19%) |
| • Diarrea (feci sciolte) (37%) | • Nausea (23%) | • Bassa funzionalità tiroidea (12%) |
| • Eruzione cutanea (35%) | • Infezione delle vie respiratorie superiori (22%) | • Capogiri (11%) |
| • Dolore a muscoli e ossa (32%) | • Mal di stomaco (21%) | • Fiato corto (10%) |
| • Pelle pruriginosa (28%) | • Tosse (19%) | • Stipsi (10%) |

Grafico 11

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

Effetti indesiderati comuni associati a pembrolizumab

- Diarrea (feci sciolte) (28%)
- Pelle pruriginosa (19%)
- Nausea (17%)
- Dolore articolare (16%)
- Bassa funzionalità tiroidea (12%)
- Tosse (14%)
- Eruzione cutanea (13%)
- Debolezza muscolare (11%)
- Sintomi influenzali (11%)
- Perdita di peso (11%)
- Ipertiroidismo (10%)

Grafico 12

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

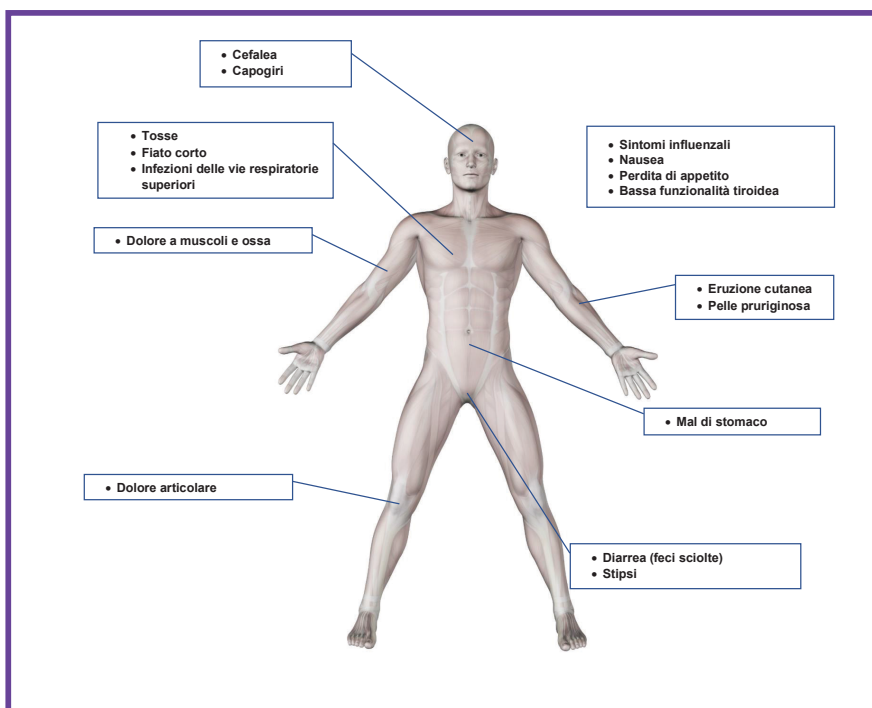


Grafico 13

Come accennato in precedenza, l'immunoterapia agisce attivando il sistema immunitario del corpo per combattere il cancro. Per questo motivo, il sistema immunitario può andare su di giri e attaccare qualsiasi organo o tessuto. Ciò significa che se si riceve una terapia immunologica, possono verificarsi una serie di effetti collaterali che interessano qualsiasi parte del corpo. Inoltre, poiché questi effetti collaterali sono causati da cambiamenti nel sistema immunitario e non direttamente dal farmaco, possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento, o anche dopo la sua fine.

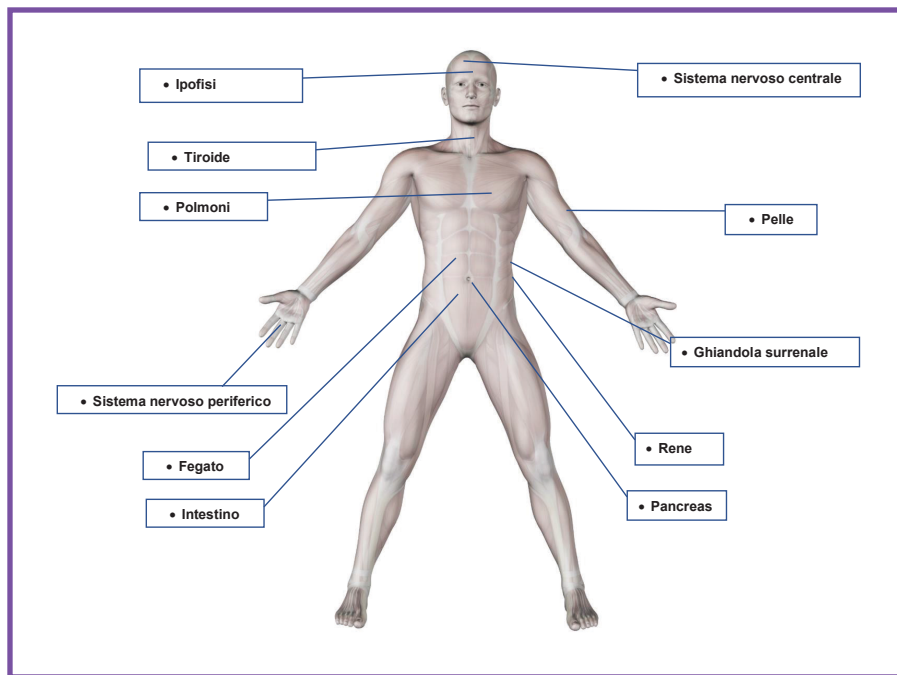
Gli effetti collaterali potenzialmente gravi dell'immunoterapia possono diventare pericolosi per la vita. Questi effetti sono mostrati nel Grafico 14. Il Grafico 15 mostra un'immagine del corpo con gli organi e i sistemi che possono essere colpiti. Questo elenco non è completo — come indicato sopra, qualsiasi organo o sistema del corpo può essere colpito. Nel follow-up degli studi adiuvanti di nivolumab e pembrolizumab, alcuni pazienti hanno manifestato effetti collaterali tardivi dopo aver interrotto la terapia.

Grafico 14. Effetti collaterali gravi che possono verificarsi con l'immunoterapia. Le frequenze di eventi avversi sono elencate dagli studi clinici; nel mondo reale, possono essere più alte. Sono generalmente raggruppati dal più comune al meno comune.

Effetto collaterale potenzialmente grave	Frequenza complessiva dei casi (% dei pazienti interessati)	Frequenza di casi gravi o pericolosi per la vita (% dei pazienti interessati)
Problemi cutanei (come eruzioni e prurito)	Fino al 40%	Inferiore al 2%
Problemi intestinali		
Diarrea , che può portare a disidratazione	Dall'8% al 20%	Inferiore al 2%
Colite (infiammazione del colon)	Dall'1% al 3%	Inferiore a 1%
Problemi ormonali		
tiroidei (più comuni)	Dal 3% al 10%	Inferiore a 1%
Altre endocrinopatie che coinvolgono il pancreas (diabete), ghiandole surrenali o ipofisi (centro di controllo del cervello)	Inferiore al 3%	Inferiore al 3%
Problemi al fegato	Inferiore al 10%	Inferiore a 1%
Problemi polmonari (chiamata polmonite)	Dall'1% al 6%	Dall'1% al 2%
Problemi neurologici (inclusa l'infiammazione del cervello)	Inferiore al 3%	Inferiore a 1%
Problemi renali	Inferiore al 2%	Inferiore a 1%

Grafico 14

Grafico 15. Organi e sistemi interessati dall'immunoterapia. Il risultato possono essere effetti collaterali gravi.



Graphic 15

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.

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.

FERTILITÀ/PIANIFICAZIONE FAMILIARE

Prevenzione della gravidanza

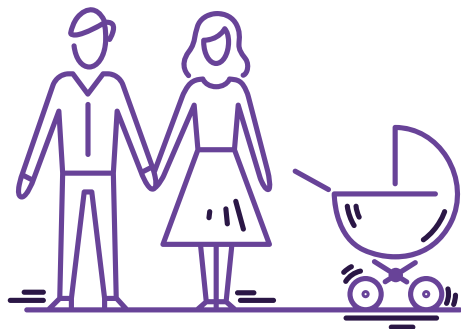
Sia che tu sia una donna in età fertile o un uomo sessualmente attivo, è importante utilizzare un sistema contraccettivo efficace durante il trattamento e per il periodo successivo indicato. Questi farmaci possono causare danni al feto. Le persone che assumono dabrafenib + trametinib devono utilizzare 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.



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
Piuttosto importante
Molto importante

Scheda 2: Immunoterapia

Fattore da considerare	Le mie opinioni	Peso del fattore per te				
		1	2	3	4	5
Stato del mio tumore (<i>BRAF</i>)		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
 Piuttosto importante
 Molto importante

Scheda 3: Sorveglianza attiva

Fattore da considerare	Le mie opinioni	Peso del fattore per te				
		1	2	3	4	5
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

Piuttosto 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.

FONTI INFORMATIVE

AIM at Melanoma

Generale: <https://www.aimatmelanoma.org>

Badante: <https://www.aimatmelanoma.org/support-resources/caregiving>

American Cancer Society. Working During Cancer Treatment. <https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/staying-active/working-during-and-after-treatment/working-during-cancer-treatment.html>

Melanoma Italia

<https://melanomaitalia.org>

<https://aiom.it/melanoma>

<https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/melanoma-cutaneo>

Risorse per pazienti e caregiver del National Comprehensive Cancer Center. Linee guida NCCN per i pazienti. Melanoma. 2018. Disponibile su <https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma>

Risorse per i pazienti. Melanoma: Classificazione e Stadiazione del Melanoma della pelle. Disponibile su https://www.patientresource.com/Melanoma_Staging.aspx

APPROFONDIMENTI DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1465-1477.

Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1139-1148.

Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:519-527.

Eggermont AMM, Robert C, Suciú S. Adjuvant pembrolizumab in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018;379:593-595.

Garbe C, Keim U, Suciú S, et al.; German Central Malignant Melanoma Registry and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Prognosis of patients with stage III melanoma according to American Joint Committee on Cancer Version 8: a reassessment on the basis of 3 independent stage III melanoma cohorts. *J Clin Oncol.* 2020;38:2543-2551.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:474-492.

Keung EZ, Balch CM, Gershenwald JE, Halpern AC. Key changes in the AJCC eighth edition melanoma staging system. *Melanoma Lett.* 2018;36:1-10.

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1813-1823.

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al; for the CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824-1835.

IL TUO STADIO

Come fanno i medici a determinare quanto è avanzato il tuo melanoma? La procedura utilizzata dal tuo team sanitario per determinare fino a che punto è avanzato il tuo cancro viene chiamata stadiazione ed si basa su un sistema sviluppato dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Questo sistema di stadiazione è stato aggiornato l'ultima volta nel 2017. La stadiazione aiuta i medici a identificare i migliori trattamenti per il cancro.

Il tuo stadio viene determinato valutando sia le informazioni cliniche che quelle patologiche. Le informazioni cliniche sono costituite da un esame fisico di tutto il corpo, compreso un esame completo della pelle e ogni altro test che si potrebbe effettuare, come le radiografie, le TC, ecc. Le informazioni patologiche includono i risultati della biopsia originale (un esame microscopico del campione di tessuto dal melanoma originale), e la biopsia dei linfonodi più vicini al sito del tumore, se sono stati rimossi chirurgicamente.

Il metodo più usato per determinare lo stadio del cancro è chiamato sistema TNM (Tumore-Nodo-Metastasi). Diversi fattori clinici e patologici determinano lo stadio del melanoma.

T = CLASSIFICAZIONE TUMORALE

La classificazione **tumorale** nel melanoma è determinata da 2 fattori: spessore del tumore e ulcerazione. Più spesso è il tumore, più il melanoma è penetrato negli strati più profondi del derma, e più è probabile che si diffonda. Vi sono 5 designazioni T: la prima è in situ, poi vi sono 4 designazioni supplementari, ognuna delle quali è suddivisa.

L'altro fattore principale nella classificazione del tumore è l'ulcerazione. Come illustrato nel Grafico 16, un'ulcera è una lacerazione (una ferita aperta) della pelle. Può coprire una parte o quasi tutto il melanoma, e può avere una crosta intorno ai bordi. Di solito non guarisce. L'ulcerazione è una parte fondamentale del sistema di stadiazione AJCC recentemente rivisto, perché è stato dimostrato che i melanomi ulcerati sono più propensi a diffondersi e sono associati a tassi di sopravvivenza più bassi rispetto ai melanomi che non sono ulcerati. L'ulcerazione è determinata dal patologo quando esamina la biopsia al microscopio.

Grafico 16. Esempio di classificazione T di un melanoma localizzato.

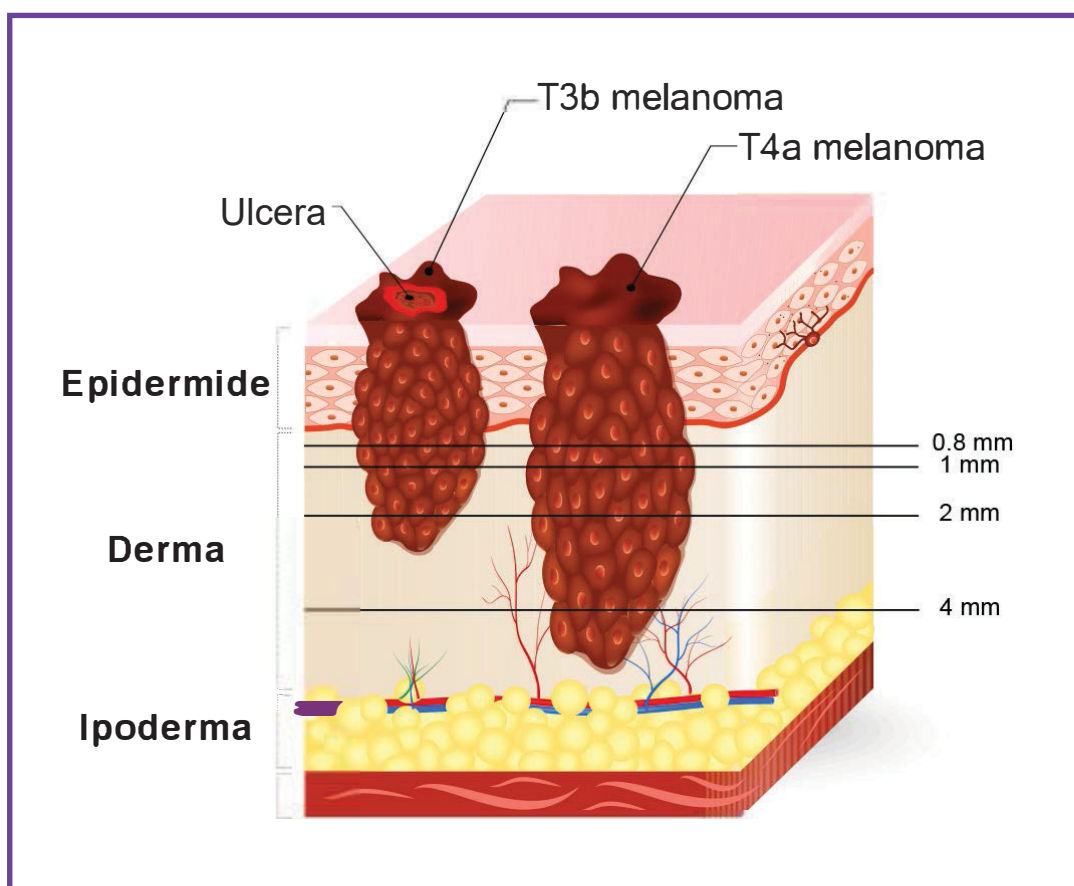


Grafico 16

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 tracciante 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 microsattelliti. 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.

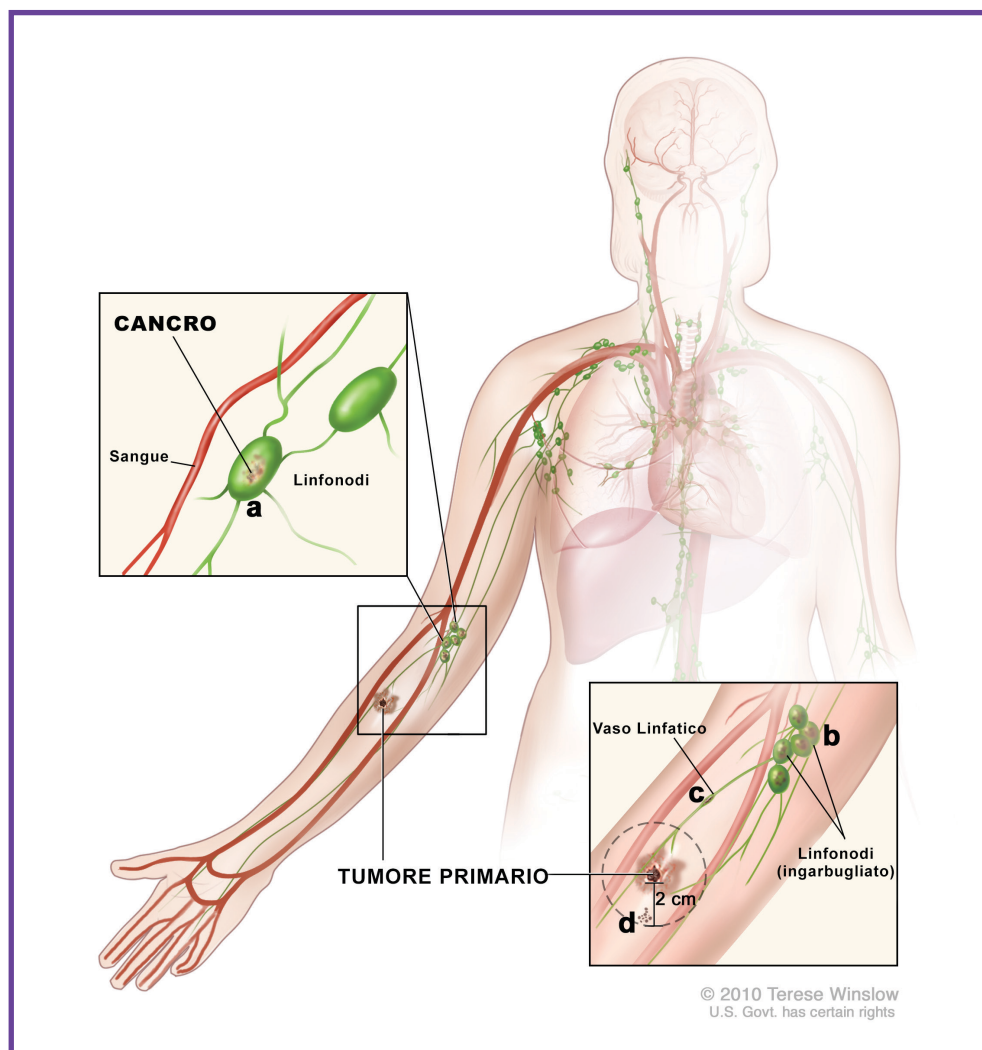


Grafico 17

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.

M = METASTASI (DISTANTI)

La classificazione **M** (metastasi, distanti) si riferisce a quali altre zone del corpo ha raggiunto il cancro — ai linfonodi lontani oppure ai polmoni, al cervello o ad altri organi, noti come **metastasi distanti**. La malattia allo Stadio III sarebbe classificata come M0 (nessuna metastasi distante). M1 significa che il cancro si è diffuso in siti lontani nel corpo oltre i linfonodi regionali, ossia una malattia allo Stadio IV. M1 può essere scomposto nella posizione delle metastasi distanti, per includere la pelle, i tessuti molli o i muscoli, altri linfonodi, i polmoni, le viscere (organi del sistema digestivo come l'intestino tenue e crasso), e il cervello/ midollo spinale (sistema nervoso centrale).

Dopo aver ricevuto la diagnosi di melanoma allo Stadio III, puoi lavorare con il tuo team oncologico utilizzando il Grafico 18 per identificare i fattori che hanno determinato qual è il tuo sottostadio (IIIA, IIIB, IIIC, o IIID). Potresti voler chiedere al medico di indicare il tumore e i fattori nodali che ti collocano in quel particolare stadio.

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, <i>non ulcerato</i> ○ T1b: Inferiore a 0,8 mm, <i>ulcerato</i> ○ 0,8 – 1,00 mm, <i>indipendentemente dall'ulcerazione</i>	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, <i>non ulcerato</i> ○ T2b: 1,1 – 2,0 mm, <i>ulcerato</i>	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, <i>non ulcerato</i> ○ T1b, T2b: Inferiore a 2,0 mm, <i>ulcerato</i>	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			
T1a-T3a: Inferiore a 4,00 mm, <i>non ulcerato</i> ○ T1b-T2b: Inferiore a 2,00 mm e <i>ulcerato</i>	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/palpabili e/o qualsiasi nodo a grappolo più metastasi in transito, satellite o microsatellite	Stadio IIIC	69%	60%
T3b: 2,1 – 4,0 mm, <i>ulcerato</i> ○ T4a: Superiore a 4,0 mm, <i>non ulcerato</i>	Qualsiasi N1, N2 o N3 (qualsiasi coinvolgimento nodale o metastasi in transito, satellite o microsatellite)			
T4b: Superiore a 4,00 mm, <i>ulcerato</i>	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			
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	Stadio IIID	32%	24%
T4b: Superiore a 4,00 mm, <i>ulcerato</i>	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			

RICONOSCIMENTI

Questo opuscolo è stato prodotto attraverso una collaborazione tra la AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica, LLC.

Desideriamo ringraziare i nostri consulenti per aver diretto ed esaminato il contenuto:

- Dr Eric D. Whitman, MD, FACS; Direttore Medico dell'Atlantic Health System's Oncology Service Line; Morristown, New Jersey
- Janice M. Mehnert, MD; Direttore Regionale del Programma Clinico di Fase 1; Medico Oncologo; Rutgers Cancer Institute; New Brunswick, New Jersey
- Lisa A. Kottschade, APRN, MSN, CNP; Coordinatore, Ambulatorio Oncologico in Day Hospital per Melanomi; Mayo Clinic; Rochester, Minnesota

AIM at Melanoma Foundation desidera ringraziare Chiara Puri Purini per la revisione della traduzione italiana di questi materiali.

Lo sviluppo di questo opuscolo è stato sostenuto da sovvenzioni educative senza restrizioni di Bristol-Myers Squibb; Merck & Co., Inc; e Novartis Pharmaceuticals Corporation.

Informazioni su AIM at Melanoma

AIM at Melanoma è impegnata a livello globale nella lotta contro il melanoma attraverso ricerca innovativa, riforme legislative, istruzione, e supporto a pazienti, familiari e volontari. Fondata nel 2004, AIM at Melanoma è la più grande fondazione internazionale sulla ricerca della cura per il melanoma.

In Italia, AIM at Melanoma collabora con Melanoma Italia onlus (<https://www.melanomaitalia.org/>) per progetti nazionali scientifici ed educativi.

Innovazione nella ricerca sul melanoma

Crediamo che sia essenziale nella battaglia contro il melanoma la collaborazione a livello mondiale. Per questo riuniamo oncologi e ricercatori internazionali e finanziamo la loro ricerca.

Le nostre tre iniziative globali di ricerca rivoluzionarie, tra cui il Melanoma Tissue Bank Consortium, sono in procinto di cambiare il futuro del melanoma.

Legislazione, Politiche e Sostegno

Siamo la voce del melanoma, ascoltata e rispettata in tutti gli Stati Uniti. Quando vengono approvati i farmaci, viene redatta la legislazione e valutata la ricerca, AIM siede al tavolo e parla forte e chiaro a nome dei pazienti e delle loro famiglie. Siamo consulenti fidati e collaboratori per le aziende farmaceutiche, i comitati medici e le agenzie governative su argomenti critici che interessano i pazienti affetti da melanoma.

Informazione e Risorse

Sia negli Stati Uniti che a livello mondiale forniamo ai pazienti e agli operatori sanitari informazioni e risorse complete e facilmente accessibili sul melanoma, attraverso il nostro sito e le associazioni satellite con le quali collaboriamo

Per ulteriori informazioni su AIM a Melanoma, ti preghiamo di visitare www.AIMatMelanoma.org.

