

Stadio IV Opzioni di Trattamento del Melanoma

Prendere la Decisione Giusta per Te



TABLE OF CONTENTS

INTRODUZIONE	1
PANORAMICA DEL MELANOMA DI STADIO IV	2
PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO PER LA MALATTIA DI STADIO IV	3
Test	3
Pesare Tutti i Fattori	8
OPZIONI TERAPEUTICHE PER IL MELANOMA DI STADIO IV	10
Panoramica delle Terapie	10
Come Funzionano Queste Terapie	19
Effetti collaterali delle terapie sistemiche di stadio IV	32
Come vengono somministrati i farmaci	41
Gravidanza, fertilità e pianificazione familiare	43
DECISIONALE CONDIVISO	45
SOPRAVVIVENZA E PIANIFICAZIONE AVANZATA DELLE CURE	48
FONTI INFORMATIVO	49
LETTURA APPROFONDATA DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA	50
APPENDICE: DIAGNOSI E MONITORAGGIO DEL MELANOMA DI STADIO IV	53
SEGNII CLINICI DELLA MALATTIA IN STADIO IV	53
Imaging	54
Biopsia	56



INTRODUZIONE

Se stai leggendo questo opuscolo, probabilmente a te (o a qualcuno vicino a te) è stato diagnosticato un melanoma in stadio IV o è in corso di valutazione.* Lo stadio IV è il melanoma avanzato, il che significa che si è diffuso dalla sua sede originale a una posizione distante nel corpo. Sebbene questa diagnosi possa essere devastante, è importante sapere che un melanoma allo stadio IV non significa "melanoma allo stadio terminale". Fortunatamente, negli ultimi 10-15 anni, abbiamo fatto molta strada nel trattamento di questa stadio del melanoma. Ora sono disponibili diversi trattamenti efficaci e molti altri sono allo studio. I pazienti con melanoma in stadio IV possono vivere vite lunghe e produttive grazie a questi progressi.

Questo documento è progettato per aiutare te e il tuo team oncologico a valutare le opzioni di trattamento e capire come scegliere il percorso di cura. Utilizzando questa guida, tu e il tuo team potete valutare le opzioni per prendere la decisione più adatta a te.

Per le persone a cui è già stato diagnosticato un melanoma in stadio IV, si consiglia di iniziare la revisione di questo documento dal principio, con la pianificazione del trattamento. Se sei ancora in stadio di valutazione per il melanoma in stadio IV (e vuoi saperne di più sulle tecniche di imaging e biopsia) ti suggeriamo di andare prima all'Appendice intitolata **DIAGNOSI E MONITORAGGIO DEL MELANOMA DI STADIO IV**. Questo background fornisce dettagli sui test a cui ti sottoporrai per arrivare a una diagnosi.



*Questo documento è stato sviluppato per supportare il processo decisionale per il melanoma cutaneo di stadio IV, in particolare il tipo che si verifica al sole pelle esposta. Esistono altri tipi di melanoma - oculare, mucoso e lentiginoso acrale - che non sono discussi qui. Per ulteriori informazioni su questi altri tipi di melanoma e sul loro trattamento, consultare <https://www.aimatmelanoma.org/melanoma-101/types-of-melanoma/>.

PANORAMICA DEL MELANOMA DI STADIO IV

Quando si parla di stadio IV si parla di un melanoma che si è diffuso (**metastaticizzato**) in siti lontani dal punto in cui è iniziato (il **melanoma primario**). Come mostrato nel grafico 1, questi siti distanti possono includere il polmone, il fegato, il cervello, le ossa o anche la pelle o i linfonodi lontani dal sito primario (originale) del melanoma. Al contrario, il melanoma in stadio III significa che il cancro si è diffuso solo ai linfonodi più vicini o alla regione cutanea proprio attorno al melanoma primario.

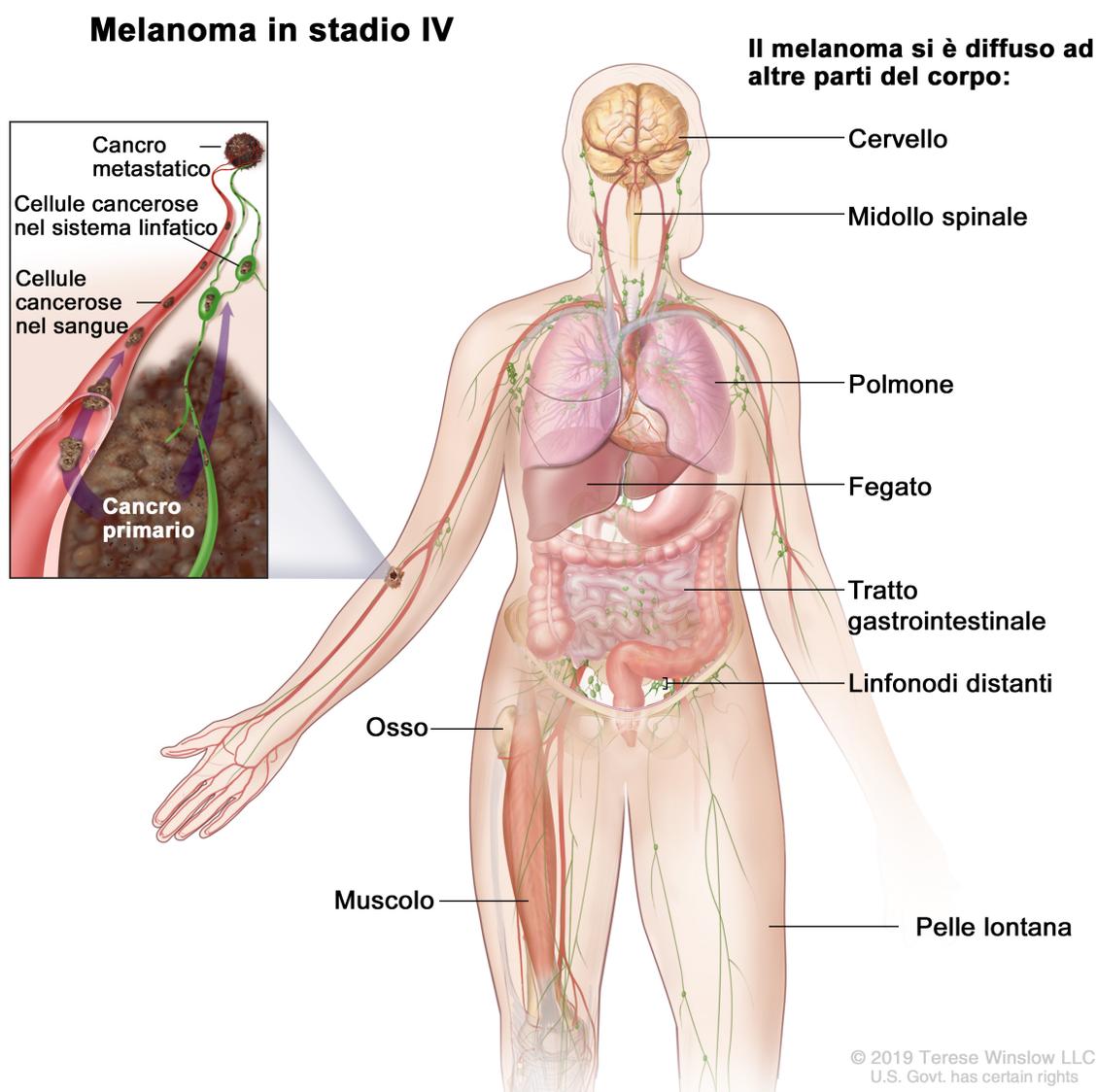


Grafico 1. Rappresentazione visiva del melanoma in stadio IV. Adattato con il permesso di Terese Winslow.

PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO PER LA MALATTIA DI STADIO IV

Di seguito è riportata una panoramica su alcuni dei test e su altri fattori che verranno presi in considerazione nella stesura del piano di trattamento. Questa guida aiuterà te e il tuo team sanitario a valutare questi fattori in modo che, insieme, possiate prendere la decisione migliore.

TEST

Per valutare il melanoma in stadio IV, il tuo team oncologico prescriverà una serie di esami patologici o di laboratorio, alcuni sul tumore, altri sul sangue. Il tumore viene campionato attraverso una biopsia. Molto probabilmente ti sottoporrai anche ad alcune scansioni di immagini. I dettagli dei diversi tipi di biopsie e delle scansioni di imaging sono discussi nell'Appendice.

Tra i test che il tuo team di oncologia ti prescriverà ci sarà il controllo dei biomarcatori, che sono sostanze nei tuoi tessuti, sangue, fluidi corporei o il tumore stesso che ci forniscono informazioni chiave sul tuo cancro. Un biomarcatore potrebbe dirci quanto è aggressivo il tuo cancro, se risponderà a una terapia specifica o come il tuo corpo stia rispondendo alla presenza del cancro. Esaminiamo alcuni dei principali biomarcatori del melanoma di seguito.

PRENDITI CURA DELLA TUA SALUTE

Molto probabilmente sarai molto impegnato a sottoporerti a esami patologici, di laboratorio e di imaging durante la tua valutazione per il melanoma in stadio IV. Quando ti siedi con il tuo oncologo per prendere decisioni terapeutiche, è meglio avere a disposizione il maggior numero possibile di risultati dei test. Assicurati che il tuo oncologo abbia i risultati del *BRAF*, perché questa è la chiave per conoscere tutte le opzioni di trattamento. I dettagli del *BRAF* sono descritti nel testo.



Test di Patologia sul Tumore

Quando il tumore dalla biopsia arriva al laboratorio di patologia, il patologo eseguirà test specifici sul tessuto tumorale per saperne di più.

BRAF

Uno dei più importanti test sui biomarcatori tumorali che il patologo condurrà è il test *BRAF*. *BRAF* (pronunciato "Bee-Raf") è un gene che produce una proteina chiamata BRAF, che è coinvolta nell'invio di segnali nelle cellule e nella crescita cellulare. Tutti hanno questo gene nelle loro cellule normali del corpo, ma alcuni tumori portano una forma mutata (o modificata) di *BRAF*. Quando *BRAF* è alterato, cambia il modo in cui il melanoma cresce. Circa la metà di tutti i melanomi cutanei della pelle esposta al sole porta questa mutazione. Questi melanomi sono chiamati *BRAF* positivi. I melanomi che non presentano questa mutazione sono chiamati wild-type o *BRAF* negativi. Se viene rilevata una mutazione *BRAF*, ciò non significa che il tuo melanoma sia ereditato geneticamente o che sei a rischio di trasmettere un gene di suscettibilità al melanoma correlato a *BRAF* a parenti di primo grado, come i bambini. Significa semplicemente che c'è una proteina anormale nelle cellule del melanoma.

È importante assicurarsi che il tuo team di oncologia abbia ottenuto il *BRAF* il prima possibile, poiché ciò aiuterà a determinare quali opzioni terapeutiche sono disponibili per te. *BRAF* è fortemente raccomandato per tutti i pazienti con melanoma in stadio III e stadio IV, quindi potresti aver già fatto il test del tumore. In caso contrario, dovresti parlare con il tuo oncologo e richiedere il test *BRAF*. Attualmente, *BRAF* richiede tessuto tumorale. Il tuo oncologo valuterà quale tessuto tumorale è disponibile per il test. Il DNA verrà estratto dal tessuto per cercare la mutazione. Per garantire un campione di dimensioni adeguate, potrebbero essere necessarie ulteriori biopsie.

PD-L1

Se stai partecipando a una sperimentazione clinica, il tuo oncologo potrebbe farti eseguire un test per misurare i livelli del ligando di morte cellulare programmata 1 (PD-L1). PD-L1 è quello che viene chiamato un checkpoint immunitario, una proteina che agisce per "frenare" il sistema immunitario, che può consentire al cancro di crescere incontrollato. Gli inibitori del checkpoint sono un tipo di farmaco immunoterapico che "toglie i freni" al sistema immunitario in modo che possa combattere il cancro. Per alcuni tipi di cancro, è importante testare i livelli di PD-L1 per vedere se l'inibitore del checkpoint funzionerà. Attualmente, nella pratica quotidiana, gli inibitori del checkpoint utilizzati nel melanoma non richiedono test per i livelli di PD-L1. Ma come accennato, l'uso dei livelli di PD-L1 per guidare la terapia è allo studio in alcuni studi clinici sul melanoma. Questo test è necessario per altri tipi di cancro trattati con inibitori del checkpoint.

Altre mutazioni

Attualmente, alcuni pazienti con melanoma si stanno sottoponendo ad un test noto come sequenziamento mirato dell'esoma. Questo esame fornisce all'oncologo una lettura di centinaia di geni nel tumore, comprese alcune rare mutazioni. I melanomi che contengono alcune di queste mutazioni meno comuni sono importanti da identificare perché possono essere trattati in modo diverso, come descritto di seguito. Mutazioni meno comuni includono una fusione neurotrofica del recettore della tropomiosina chinasi (NTRK), che verrebbe trattata con una terapia specifica per quella mutazione. Un'altra mutazione che il test potrebbe evidenziare è quella nel gene c-KIT. C-KIT è una proteina coinvolta anche nella crescita dei tumori. C-KIT è più comunemente mutato in altri tumori e nei melanomi non cutanei (come quelli delle mucose). I C-KIT sono più comuni nei melanomi che insorgono nella pelle cronicamente danneggiata dal sole. Il melanoma mutato può rispondere a specifici tipi di terapia descritti di seguito.

Se il tuo oncologo dispone il test mirato di sequenziamento dell'esoma, è utile discutere di quei risultati e di come verranno utilizzate le informazioni per guidare il trattamento. Mentre il test può rilevare mutazioni meno comuni per le quali esistono terapie specifiche, molte volte i risultati mostrano mutazioni diverse che i medici non sanno ancora come trattare. Quindi è importante che il tuo team abbia un piano su come vagliare tutti i risultati e utilizzare al meglio le informazioni del test.

Esami del sangue

Gli esami del sangue daranno elementi sulla tua salute generale, nonché alcune informazioni più specifiche sul cancro e su come il tuo corpo lo sta combattendo.

Alcuni biomarcatori sono testati nel sangue. Tali test sono spesso utili per seguire il tuo cancro (e la risposta del tuo corpo al cancro) nel tempo.

Lattato deidrogenasi (LDH)

LDH nel siero del sangue possono essere testati. LDH è una proteina che viene utilizzata per trasformare lo zucchero in energia per alimentare le cellule. È usato in diverse parti del tuo corpo. Le cellule tumorali hanno bisogno di molta di questa proteina perché hanno bisogno di molta energia che le aiuta a sopravvivere in ambienti a basso contenuto di ossigeno. Quando le cellule, come le cellule tumorali, vengono danneggiate, rilasciano LDH nel sangue, motivo per cui livelli più elevati di LDH nel siero del sangue si trovano quando le cellule tumorali si diffondono rapidamente. I livelli di LDH possono essere correlati alla quantità di melanoma presente. I livelli di LDH sono stati anche associati agli esiti del trattamento.

DNA tumorale circolante (ctDNA)

Possono essere testati anche i livelli di ctDNA, che sono piccoli pezzi di DNA rilasciati dalle cellule tumorali che si fanno strada nel flusso sanguigno. Il ctDNA è un test sensibile che aiuta a determinare se hai dei tumori nel tuo corpo, anche se i tumori non sono visibili alle scansioni (uno stato noto come **nessuna evidenza di malattia**). Questo rimane un test sperimentale nel melanoma e attualmente non è ampiamente utilizzato per guidare le decisioni di trattamento o il monitoraggio.

FATTORI PER IL PROCESSO DECISIONALE

Una volta che il tuo team di oncologia ha raccolto le informazioni sul tuo melanoma emerse dai diversi test, avrà un quadro più chiaro di ciò che sta accadendo. Valuteranno una serie di elementi sulla tua malattia.

Estensione, Ritmo e Localizzazione della Malattia

È importante riconoscere che il melanoma in stadio IV può assumere molte forme. Potresti avere una singola metastasi (in sito) o potresti avere metastasi in molte parti del tuo corpo. L'entità della malattia influisce sui trattamenti presi in considerazione. Per questo è importante stabilire l'entità della malattia.

Il tuo team di oncologia può anche esaminare la velocità con cui si è diffuso il melanoma (il ritmo della malattia) in base a scansioni e test precedenti, nonché quanti siti sono coinvolti. Se il tumore si sta diffondendo rapidamente, il tuo team potrebbe raccomandare un approccio di trattamento più aggressivo.

Anche la posizione della malattia è importante. Alcune terapie possono raggiungere tutto il corpo ma non sono efficaci quando c'è il melanoma nel cervello. Altri possono lavorare efficacemente nel cervello. A volte, il melanoma si diffonde a siti distanti sulla pelle e nei linfonodi e può essere tagliato o iniettato con farmaci, quindi anche la posizione è importante da considerare quando si seleziona la terapia.



ALTRI ASPETTI DELLA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO

Sebbene i fattori di cui sopra abbiano a che fare con il tuo melanoma, anche tu, la tua salute generale e il tuo stile di vita, sono considerazioni importanti.

La Tua Forma Fisica

Tu e il tuo team di oncologia considererete il tuo stato di salute generale nella scelta della terapia e nella valutazione del tipo di supporto di cui hai bisogno. Agli oncologi piace utilizzare criteri oggettivi quando valutano l'idoneità. Una scala utilizzata è il sistema del gruppo di oncologia cooperativa orientale/Organizzazione mondiale della sanità (ECOG/OMS) per **lo stato delle prestazioni**. Questo sistema classifica la tua capacità di eseguire compiti su una scala da 0 a 5. Il grafico 2 mostra una panoramica della scala dello stato delle prestazioni ECOG/OMS.

Grafico 2. Stato delle prestazioni ECOG/OMS.

Performance Status	Descrizione
0	Completamente attivo, nessuna restrizione sulle attività. Uno stato di prestazione di 0 significa nessuna restrizione, nel senso che qualcuno è in grado di fare tutto ciò che era in grado di fare prima della diagnosi.
1	Incapace di svolgere attività faticose ma in grado di svolgere lavori domestici leggeri e attività sedentarie. Questo stato fondamentale significa che non puoi fare un lavoro pesante ma puoi fare qualsiasi altra cosa.
2	In grado di camminare e gestire la cura di sé, ma incapace di lavorare. Fuori dal letto più del 50% delle ore di veglia. In questa categoria, le persone di solito non sono in grado di svolgere alcuna attività lavorativa, compreso il lavoro d'ufficio leggero.
3	Confinato a letto o su una sedia per più del 50 per cento delle ore di veglia. Capace di cura di sé limitata.
4	Completamente disabilitato. Totalmente confinato su un letto o una sedia. Incapace di prendersi cura di sé.
5	Della morte

I Tuoi Obiettivi per la Terapia

Il tuo team di oncologia lavorerà con te per raggiungere i tuoi obiettivi per la terapia. È importante pensare a quanto vuoi essere aggressivo nella lotta contro il cancro e a come apprezzi quell'aggressività rispetto ai compromessi in termini di comodità, qualità della vita e altri fattori che contano per te. Ogni terapia ha i suoi vantaggi e svantaggi in termini di come funziona, di effetti collaterali, di come viene somministrata (e di come impatta su di te), dei costi e delle conseguenze sulla pianificazione familiare. Questi sono tutti punti da considerare e il resto di questo documento fornisce molte più informazioni su questi argomenti.

Oltre al processo decisionale immediato in merito al trattamento, hai molte altre decisioni da prendere sul tuo futuro. Per saperne di più su questo tipo di pianificazione, vedere la **PIANIFICAZIONE DI SOPRAVVIVENZA E ASSISTENZA AVANZATA** alla fine di questo documento.

PESARE TUTTI I FATTORI

Per prendere decisioni sul trattamento, tu e il tuo team di oncologia prenderete in considerazione tutti i fattori sopra descritti: i risultati di test ed esami; l'estensione, il ritmo e la posizione del tuo cancro; la tua salute generale; e i tuoi obiettivi. Inoltre esaminerete ciò che sappiamo sul funzionamento di ciascun trattamento, sui costi e sugli effetti collaterali. Il grafico 3 mostra alcune domande che tu e il tuo team di oncologia vi porrete durante questa stadio decisionale.



Grafico 3. Fattori da considerare nel processo decisionale della stadio IV.

Estensione e localizzazione della malattia
In quanti siti (e in quali sedi) si è diffuso il tumore? È nel cervello? Ci sono tumori dentro o sotto la pelle o nei linfonodi che possono essere iniettati?
Ritmo della malattia
La malattia progredisce rapidamente? Il cancro provoca dolore e altri sintomi? Se sì, quanto sono gravi questi sintomi? Il cancro ti fa stare molto male? Qual è il livello LDH?
Altre caratteristiche del tumore
Qual è il tuo <i>BRAF</i> ? Il tumore è portatore di mutazioni rare che potrebbero essere prese di mira?
Terapia precedente
Ha ricevuto una terapia adiuvante (terapia somministrata dopo la rimozione chirurgica per prevenire la ricomparsa del tumore)? Hai già ricevuto una terapia per la malattia in stadio IV? Hai ricevuto corticosteroidi di recente?
Considerazioni sulla terapia
Quanto è probabile che una terapia funzioni per te? Quali sono gli effetti collaterali della terapia e quanto è probabile che li tolleri? Come viene somministrata la terapia? Quanto ti costerà la terapia?
Considerazioni personali In
Che modo la scelta della terapia influirà sulla pianificazione familiare, se questa è una considerazione importante? Quanto è conveniente ogni terapia per te? Quanto sei disposto a barattare in termini di altri fattori (effetti collaterali, ecc.) per una terapia che funzioni bene?

OPZIONI TERAPEUTICHE PER IL MELANOMA DI STADIO IV

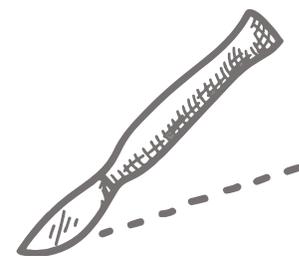
Questa sezione inizia con una panoramica dei diversi tipi di terapie utilizzate per trattare il melanoma di stadio IV in Italia. Quindi analizziamo in dettaglio i farmaci usati per trattare il melanoma: come funzionano, i loro effetti collaterali, come vengono somministrati, problemi finanziari e di accesso, nonché considerazioni sulla gravidanza e sulla pianificazione familiare. Il nostro obiettivo è di analizzare tutte queste informazioni per supportare il processo decisionale condiviso.

PANORAMICA DELLE TERAPIE

In questa sottosezione, esaminiamo le terapie in base all'ordine in cui sono generalmente considerate o offerte come opzioni: chirurgia (se possibile), farmaci e radioterapia. Discutiamo quindi di terapie specifiche per la gestione delle metastasi cerebrali, poiché sono autonome. Concludiamo con le sperimentazioni cliniche, perché le sperimentazioni cliniche possono coinvolgere uno qualsiasi di questi tipi di trattamento.

Chirurgia

In alcuni casi, il cancro potrebbe essersi diffuso dal melanoma primario a uno o solo alcuni siti e può essere rimosso chirurgicamente. Se il cancro visibile può essere rimosso completamente, allora il tuo stato diventa **nessuna evidenza di malattia (NED)**. Ma anche se l'intervento chirurgico non è in grado di rimuovere tutto il cancro, può comunque ridurre la quantità di tumore nel tuo corpo (**carico della malattia**), il che può essere utile. Molti dei farmaci che il tuo oncologo può offrirti funzionano meglio quando il carico della malattia è basso. Quindi la gestione chirurgica può avere senso, se possibile. Solo tu e il tuo team di trattamento potete determinare se i tumori possono essere rimossi chirurgicamente in modo sicuro. I tumori trovati nel cervello sono discussi nella sezione seguente.

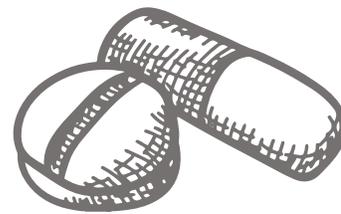


Una volta completato l'intervento, il tuo team determinerà se sei NED. Se tutto il melanoma è stato rimosso chirurgicamente verrà presa in considerazione la **terapia adiuvante**. Se l'intervento chirurgico non riesce a rimuovere tutto il tumore, verrà determinata l'entità del cancro rimasto. Se è possibile un ulteriore intervento chirurgico, potrebbe esserti proposto quello. Tuttavia, molto probabilmente, a quel punto ti verranno offerti farmaci, di solito somministrati per via sistemica per combattere il cancro.

Attualmente, sono in corso molti studi per indagare il ruolo dei farmaci somministrati prima dell'intervento chirurgico. Queste terapie **neoadiuvanti** possono ridurre o uccidere il tumore e renderlo più operabile. Quindi vale la pena discutere questa opzione con il chirurgo e l'oncologo medico.

Farmaci per la Malattia in Stadio IV

Qui forniamo una panoramica dei farmaci utilizzati nel melanoma in stadio IV. Li abbiamo organizzati in base al modo in cui funzionano i farmaci, che è un modo comune con cui gli oncologi li classificano e li presentano ai pazienti. Molti di questi farmaci sono considerati terapie sistemiche, il che significa che agiscono in tutto il corpo per combattere il melanoma.



Terapie Mirate

Le terapie mirate sono farmaci che “mirano” a determinati processi o proteine nelle cellule di melanoma. Inizieremo con le terapie mirate BRAF/MEK, poiché sono le terapie mirate più comuni utilizzate nel melanoma.

Come accennato in precedenza, BRAF è una proteina chiave che aiuta le cellule di melanoma a crescere. I pazienti il cui melanoma porta una mutazione BRAF possono beneficiare di una terapia mirata a BRAF che aiuta a bloccare la proteina e rallentare la crescita del melanoma. Quando gli inibitori BRAF furono introdotti per la prima volta e usati da soli, non erano molto bravi a rallentare la crescita del melanoma e presentavano alcuni effetti collaterali problematici. L'efficacia limitata e gli effetti collaterali aggiuntivi sono stati causati dalla cellula che ha escogitato modi per aggirare il blocco nel percorso cellulare. I ricercatori hanno scoperto che quando un inibitore BRAF è stato combinato con un inibitore MEK, che ha come bersaglio una proteina più in basso nella stessa via cellulare, la combinazione era migliore nel rallentare la crescita del melanoma ed eliminava o riduceva alcuni dei fastidiosi effetti collaterali associati agli inibitori BRAF da solo. E' come se la combinazione di farmaci colpisse il melanoma con un colpo più efficace uno-due.

Gli inibitori BRAF/MEK sono farmaci per via orale (per bocca). Per i pazienti con BRAF mutati, le terapie mirate agli inibitori BRAF/MEK sono disponibili sia per il trattamento adiuvante che per la gestione della malattia in stadio IV che non può essere gestita chirurgicamente (non resecabile).

Le terapie mirate BRAF/MEK disponibili sono:

- Dabrafenib (TAFINLAR®) + trametinib (MEKINIST®)
- Vemurafenib (ZELBORAF®) + cobimetinib (COTELLIC®)
- Encorafenib (BRAFTOVI®) + binimetinib (MEKTOVI®)



Come accennato, il BRAF e i MEK inibitori funzionano meglio se combinati. Per questo motivo, sebbene questi farmaci siano disponibili in commercio per l'uso da soli, sono usati raramente in quel modo. In genere, vengono utilizzati da soli solo se qualcuno ha una controindicazione o non può tollerare l'altro farmaco nella combinazione. Pertanto, non dedicheremo ulteriore tempo a discutere dell'uso di questi farmaci come agenti singoli. Se, per qualche motivo, hai bisogno di una monoterapia, il tuo oncologo ti aiuterà a valutare tale opzione di trattamento.

Sono disponibili altre terapie che prendono di mira le mutazioni meno comuni che si verificano nel melanoma. Per i pazienti che hanno melanomi portatori di fusioni NTRK, sono disponibili farmaci come larotrectinib (VITRAKVI®) e entrectinib (ROZLYTREK®). Questi farmaci non sono specificamente approvati nel melanoma, ma il tuo oncologo può prescrivertene uno se lo ritiene appropriato. Le fusioni NTRK sono spesso identificate da ampi schermi genetici. Per i c-KIT, inibitori come imatinib (GLEEVEC®), nilotinib (TASIGNA®), dasatinib (SPRYCEL®) e sunitinib (SUTENT®) sono stati valutati in piccoli studi. Gli approcci combinati, comprese le strategie che coinvolgono la terapia diretta con c-KIT e l'immunoterapia, sono oggetto di studio negli studi clinici.

Immunoterapia

L'immunoterapia è un trattamento che dà al tuo sistema immunitario più forza per combattere il cancro. Ogni giorno, il nostro sistema immunitario riconosce sostanze pericolose—cellule cancerose, invasori estranei come batteri e alcuni virus—e gli dà la caccia per distruggerle. Tuttavia, alcune cellule tumorali (comprese le cellule del melanoma) hanno scovato dei modi per eludere il sistema immunitario, impedendogli di svolgere il proprio lavoro. In effetti, il sistema immunitario potrebbe non riconoscere nemmeno queste cellule tumorali, e quindi possono continuare a crescere e moltiplicarsi.

Attualmente, le immunoterapie di cui parleremo di seguito vengono somministrate per via endovenosa, ad eccezione del talimogene laherparepvec, che viene somministrato per via intralesionale (intratumorale o direttamente nel tumore).



Inibitori del Checkpoint

Gli inibitori del checkpoint "tolgono i freni" al sistema immunitario, consentendogli di identificare e distruggere le cellule tumorali. Attualmente nel melanoma esistono numerosi inibitori del checkpoint approvati:



Inibitori del PD-1:

- Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
- Nivolumab (OPDIVO®) (somministrato da solo e in combinazione con YERVOY®)

Inibitori del PD-L1:

- Atezolizumab (TECENTRIQ®) (usato in combinazione con ZELBORAF® + COTELLIC®)

Inibitori CTLA4:

- Ipilimumab (YERVOY®) (somministrato da solo e in combinazione con OPDIVO®)

PD-1, PD-L1 e CTLA-4 sono tipi di inibitori del checkpoint. Gli inibitori di PD-1 e PD-L1 generalmente producono effetti collaterali minori e meno gravi rispetto agli inibitori di CTLA-4, come ipilimumab. La combinazione dell'inibitore PD-1 nivolumab e dell'inibitore CTLA-4 ipilimumab è considerata altamente efficace quando è necessaria una risposta forte, sebbene l'uso di questa combinazione sia associato a un profilo di effetti collaterali più grave. Esiste anche una terapia combinata di atezolizumab (inibitore del PD-L1) + vemurafenib + cobimetinib (entrambe le terapie mirate) che fornisce una risposta più lunga rispetto alla sola terapia mirata. Ancora una volta, è importante ricordare che questa tripla combinazione è disponibile solo per i pazienti il cui melanoma è BRAF positivo.

È anche importante ricordare che l'inibitore CTLA-4 ipilimumab è diventato disponibile in commercio nel 2011, prima degli inibitori PD-1 e PD-L1. È stato il primo nuovo trattamento approvato per il melanoma da decenni e ha inaugurato una nuova era nella ricerca e nel trattamento del melanoma. Tuttavia, come vedrai di seguito in **Come Funzionano Queste Terapie**, gli inibitori del PD-1 hanno un profilo di efficacia e sicurezza migliore. Pertanto, ipilimumab è raramente prescritto come terapia in monoterapia. Invece, è usato più frequentemente in combinazione con nivolumab. Per questo motivo, non perderemo tempo a discutere di ipilimumab come terapia a agente singolo.

Una Nota sui Corticosteroidi

I corticosteroidi sono talvolta usati per ridurre il gonfiore nel cervello da metastasi di melanoma o interventi chirurgici. I pazienti che stanno ricevendo corticosteroidi a volte non possono essere sottoposti immediatamente all'immunoterapia. Pertanto, l'uso di corticosteroidi è un fattore importante da considerare nella scelta della terapia.

Terapia con Interleuchina-2

Un'altra immunoterapia utilizzata da decenni per il trattamento del melanoma è l'interleuchina-2 ad alte dosi (IL-2). L'interleuchina-2 è una proteina presente in natura che aumenta la crescita e l'attività di una varietà di cellule immunitarie. Quando viene utilizzata come terapia ad alte dosi per il melanoma, IL-2 migliora la capacità delle cellule del sistema immunitario di colpire e uccidere le cellule tumorali. Attualmente approvato dalla FDA come aldesleuchina (PROLEUKIN®), l'IL-2 ad alto dosaggio è una terapia molto potente che deve essere somministrata in ambito ospedaliero perché provoca alcuni gravi effetti collaterali. Tuttavia, per un piccolo sottogruppo di pazienti, la terapia con IL-2 può causare la scomparsa del cancro per un periodo di tempo molto lungo. Come discusso di seguito durante gli studi clinici, IL-2 viene anche studiato in una forma ingegnerizzata per renderlo più efficace nell'uccidere le cellule tumorali riducendone la tossicità. È inoltre allo studio in combinazione con inibitori del checkpoint e in combinazione con la terapia con linfociti infiltranti il tumore (TIL). La terapia TIL è descritta nella sezione degli studi clinici di seguito.

Viroterapia Oncolitica Talimogene

Iaherparepvec (IMLYGIC®, T-VEC) è un'immunoterapia realizzata modificando un virus dell'herpes per aumentarne la capacità di insediarsi sulle cellule tumorali. Quando la T-VEC viene erogata al tumore, la riproduzione virale nelle cellule tumorali ne provoca l'esplosione (**lisi**). T-VEC provoca anche la produzione di proteine che stimolano il sistema immunitario a raggiungere la posizione del tumore e uccidere altre cellule. A differenza delle altre immunoterapie sopra menzionate, T-VEC è una terapia intralesionale: viene iniettata direttamente nel tumore del melanoma sulla pelle, sotto la pelle o nel linfonodo che non può essere facilmente rimosso con un intervento chirurgico. Come accennato, T-VEC stimola il sistema immunitario dell'organismo ad andare nel sito e ad attaccare il melanoma. Tratta anche i tumori lontano dal sito di iniezione perché provoca una risposta immunitaria locale e a livello del corpo. Insieme al suo utilizzo per lo stadio III (malattia in transito), T-VEC viene utilizzato nei pazienti con melanoma in stadio IV che si è diffuso ai tessuti sottocutanei della pelle o ai nodi lontani dal tumore originale (**noduli remoti**).

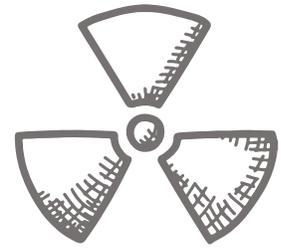


Terapie Citotossiche (Chemioterapia)

I farmaci chemioterapici generalmente agiscono interferendo con la divisione cellulare. La maggior parte dei farmaci chemioterapici ha il maggiore impatto sulle cellule in rapida divisione. Sebbene ciò includa le cellule tumorali, include anche altre cellule che si dividono rapidamente nel corpo. Poiché funziona ampiamente, la chemioterapia non è classificata come terapia mirata. La chemioterapia può essere presa in considerazione per i pazienti con melanoma in stadio IV che non sono candidati appropriati per la terapia immunitaria, inibitori BRAF/MEK o studi clinici o per i quali questi altri approcci non sono stati efficaci. Gli agenti chemioterapici testati nel melanoma che hanno le migliori evidenze sono le associazioni di carboplatino (PARAPLATIN®) e paclitaxel (TAXOL®) o temozolomide in monoterapia (TEMODAR®). Altri agenti che possono essere presi in considerazione per l'uso includono la dacarbazina (DTIC-Dome®), il paclitaxel legato all'albumina (ABRAXANE®) o la combinazione di cisplatino/vinblastina/dacarbazina (CVD).

Radioterapia

La radioterapia ha un ruolo chiaro nella gestione delle metastasi cerebrali, come discusso di seguito. La radioterapia può essere utilizzata anche come terapia adiuvante dopo l'intervento chirurgico per il melanoma ad alto rischio nei linfonodi e per migliorare i sintomi nei pazienti con melanoma in stadio IV, come il dolore da melanoma nell'osso. Gli effetti collaterali della radioterapia includono lesioni cutanee (ulcere), dolore, arrossamento nel sito di irradiazione e affaticamento.



Trattamenti Localizzati per le Metastasi Cerebrali

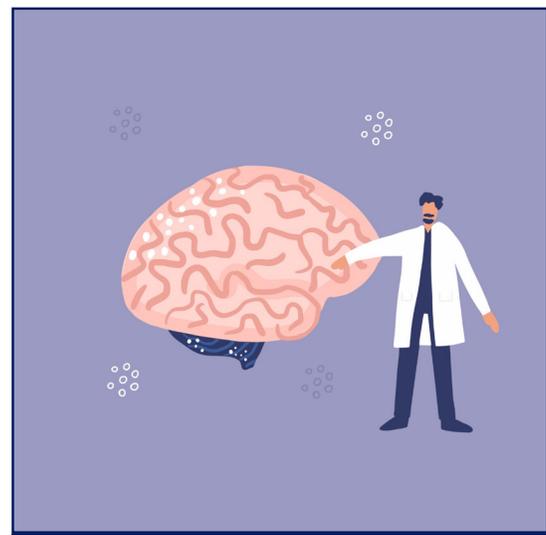
Neurochirurgia

La chirurgia del sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale) viene eseguita da un neurochirurgo specializzato. La chirurgia per le metastasi cerebrali è solitamente limitata a circostanze specifiche:

- Pazienti con meno di tre metastasi
- Pazienti che non possono sottoporsi alla radioterapia (perché le metastasi sono troppo grandi)
- Pazienti con sintomi significativi o sanguinamento dal tumore
- Pazienti i cui tumori ricrescono dopo la radioterapia.

Per eseguire un intervento chirurgico al cervello, è necessaria una **craniotomia**. In questa procedura, il neurochirurgo fa un'apertura nel cranio per accedere al tumore. Il neurochirurgo in genere cerca di rimuovere il tumore o di ridurre le dimensioni per rendere più efficaci altri trattamenti. Il tessuto tumorale viene solitamente valutato per determinare i migliori trattamenti (vedere la discussione sui biomarcatori sopra). Di solito, dopo la neurochirurgia, sono necessari trattamenti aggiuntivi, comprese le radiazioni e le terapie sistemiche, come descritto di seguito.

Le complicazioni durante o dopo qualsiasi tipo di intervento chirurgico possono includere sanguinamento, infezioni o reazioni all'anestesia, sebbene queste non siano comuni. Una delle principali preoccupazioni dopo l'intervento chirurgico è il gonfiore nel cervello. I farmaci antinfiammatori chiamati corticosteroidi vengono in genere somministrati prima e per diversi giorni dopo l'intervento chirurgico per ridurre questo rischio. Come accennato in precedenza, l'uso di corticosteroidi può influenzare la scelta della terapia sistemica.



Radioterapia per Metastasi Cerebrali

Chirurgia stereotassica (SRS o Gamma Knife) è un trattamento guidato dal computer che fornisce radiazioni altamente focalizzate ai tumori nel cervello. Non c'è incisione o bisturi. Il termine riflette il modo preciso in cui la radiazione viene usata come un coltello. Nella procedura, come mostrato nel Grafico 4, una cornice a forma di scatola viene posizionata sopra la tua testa e mantiene il bersaglio allineato. Il telaio è fissato alla testa con dei perni. Viene posizionata una linea endovenosa e un agente di contrasto viene infuso nella vena in modo da vedere il tumore. La maggior parte dei pazienti è sveglia per questa procedura. L'imaging viene quindi eseguito con la cornice in posizione. Il tuo neurochirurgo/oncologo radioterapista pianificherà quindi la dose e il luogo del trattamento. Il coltello gamma fornisce quindi il trattamento.

La radioterapia dell'intero cervello (WBRT) è un processo in cui l'intero cervello viene trattato con radiazioni. Tipicamente è riservato alle seguenti situazioni:

- Troppe metastasi per chirurgia o chirurgia stereotassica
- Pazienti con malattia leptomenigea, in cui il melanoma si è diffuso al liquido cerebrospinale, il liquido che bagna il cervello e il midollo spinale
- Dopo chirurgia stereotassica, se i tumori continuano a crescere
- Dopo aver provato l'immunoterapia, se i tumori continuano a crescere.

La radioterapia al cervello può causare una serie di effetti collaterali. WBRT è associato a più effetti collaterali rispetto a SRS perché è usato in modo più ampio. Gli effetti collaterali possono includere mal di testa, perdita di capelli, nausea e vomito, affaticamento, perdita dell'udito e problemi con la memoria e la parola.

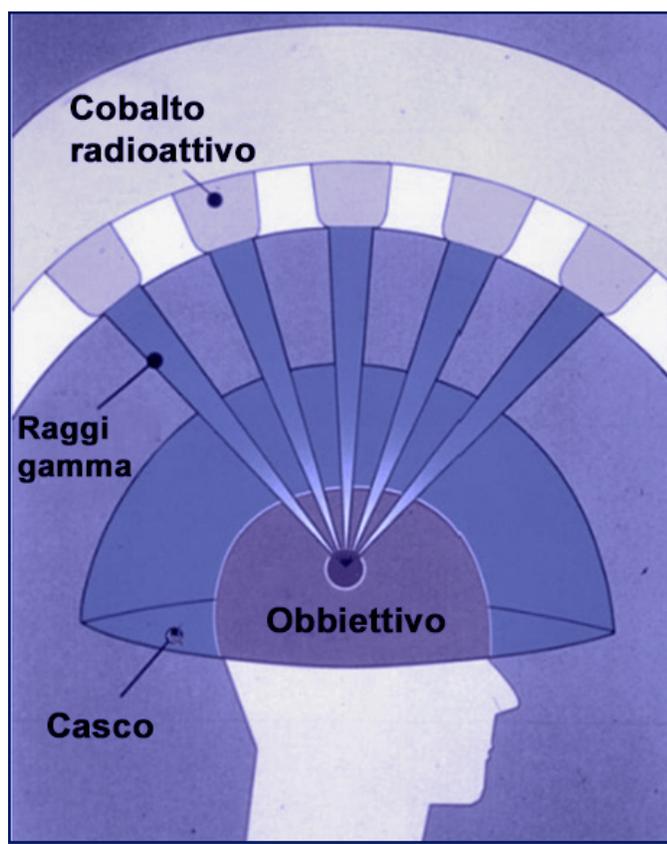


Grafico 4. Preparato per gamma knife per il trattamento delle metastasi cerebrali. Riprodotto da Wikimedia Commons, per gentile concessione di NRC.



Studi Clinici/Approcci Emergenti

Molti pazienti pensano che gli studi clinici siano un'opzione di ultima istanza, ma questa convinzione è un'idea sbagliata. La scienza porta regolarmente alla luce nuovi trattamenti, quindi gli studi clinici possono offrire buone opzioni, indipendentemente dal punto in cui ti trovi nella tua battaglia contro il cancro. Dovresti discutere le opzioni di sperimentazione clinica con il tuo oncologo prima di prendere qualsiasi decisione terapeutica, anche la prima scelta di trattamento, perché alcuni studi sono progettati per testare terapie in pazienti che non hanno ancora cominciato nessun trattamento. Questi farmaci sono in stadio di valutazione per vedere se sono l'opzione migliore per la terapia di "prima linea" o anche prima dell'intervento chirurgico (terapia neoadiuvante).

Un altro malinteso sugli studi clinici è che potresti rischiare di assumere il placebo (pillola di zucchero) se non ricevi il farmaco in studio. Questo non è vero. A differenza degli studi clinici del passato, non ci sono studi sul melanoma in stadio IV in cui uno dei gruppi riceve solo un placebo. Se non sei nel gruppo che riceve il farmaco in studio, hai la garanzia di ricevere una terapia che è lo standard di cura.

Un vantaggio della partecipazione ad una sperimentazione clinica è che sarai monitorato molto da vicino. Tuttavia, uno svantaggio è che gli studi clinici a volte possono richiedere tempo aggiuntivo e disagi per test, appuntamenti e altri monitoraggi.



Gli approcci emergenti per il melanoma si stanno evolvendo in tempo reale. Le strategie che sono molto avanti nello sviluppo e mostrano grandi promesse al momento della stesura di questo articolo includono:

- **Terapia combinata con inibitori LAG-3 e PD-1.** I ricercatori hanno recentemente identificato un altro checkpoint immunitario chiamato gene-3 di attivazione dei linfociti (LAG-3). Come punto di controllo, LAG-3 blocca la crescita e l'attività di alcuni tipi di cellule T, che sono globuli bianchi che aiutano a proteggere il corpo dal cancro e da altre minacce. LAG-3 è un bersaglio diverso da PD-1/PD-L1, quindi quando entrambi i percorsi vengono inibiti, i linfociti T vengono liberati e l'effetto di uccisione del cancro viene amplificato. Relatlimab è l'inibitore LAG-3 più avanzato in stadio di sviluppo. Studi recenti hanno dimostrato che la combinazione di relatlimab + l'inibitore PD-1 nivolumab previene la progressione della malattia meglio del solo inibitore PD-1 nivolumab negli studi clinici in stadio avanzato per pazienti con melanoma in stadio IV.
- **Terapie di trasferimento a cellule T (terapie cellulari adottive).** Questo tipo di immunoterapia comporta il prelievo delle cellule immunitarie, la loro crescita in laboratorio e la restituzione a te (in numero maggiore o con miglioramenti) per combattere il cancro. Nella terapia con linfociti infiltranti il tumore (TIL), i linfociti T intorno al tumore vengono testati in laboratorio per vedere quanto sono bravi ad attaccare il tumore. I migliori vengono selezionati, cresciuti in gran numero e ti vengono restituiti. Al momento in cui scrivo, lifileucel è la terapia più avanti nello sviluppo clinico, con ITIL-168, un'altra terapia TIL, anch'essa in stadio di sviluppo. Un altro tipo di trasferimento di cellule T è la terapia con cellule T del recettore dell'antigene chimerico (CAR), che modifica le cellule T in laboratorio in modo che attacchino meglio alcune proteine sulla superficie delle cellule tumorali. Queste super cellule T vengono quindi restituite al tuo corpo per combattere il cancro. Esistono diverse terapie a base di cellule CAR T approvate per i tumori del sangue e questa terapia è allo studio nel melanoma.
- **Virus oncolitici.** Come già descritto per T-VEC, questo tipo di immunoterapia utilizza i virus per infettare e distruggere le cellule tumorali. Una terapia intralesionale oncolitica in stadio di sviluppo sfrutta l'immunità del paziente alla poliomielite. Utilizzando un vaccino contro la poliomielite modificato per colpire una proteina condivisa dal virus della poliomielite e dalle cellule tumorali (dirigendo così il sistema immunitario ad attaccare il melanoma), questa terapia, PVSRIP0, ha mostrato un beneficio nei pazienti con stadio IV difficile da trattare melanoma.
- **Terapie a base di IL-2 di nuova generazione.** Come discusso, l'IL-2 ad alte dosi può produrre risposte di lunga durata in un sottogruppo di pazienti, ma con un compromesso sulla sicurezza. IL-2 si lega a diversi recettori per provocarne gli effetti: un recettore è associato alla sua attività antitumorale e un altro ai suoi effetti collaterali e ad una reale riduzione della risposta immunitaria. I ricercatori stanno lavorando a terapie a base di IL-2 di nuova generazione per attivare di preferenza il recettore responsabile dell'attività antitumorale dell'IL-2 rispetto al recettore associato agli effetti collaterali e alla riduzione della risposta immunitaria. Una terapia IL-2 riprogettata (nemvaleuchina) è in stadio di sviluppo clinico avanzato che "seleziona" il recettore che fornisce attività antitumorale preferenziale. Un altro agente, la bempegaldesleuchina, è una molecola di IL-2 legata a una catena chimica che rende il farmaco più mirato alle cellule immunitarie che uccidono il cancro all'interno del microambiente tumorale e meno alle cellule che inumidiscono il sistema immunitario. Anche questo agente è in stadio avanzato di sviluppo.

COME FUNZIONANO QUESTE TERAPIE

In questa sezione, esaminiamo i dati degli studi clinici sulle terapie approvate per l'uso nel melanoma in stadio IV. Oltre a tutti gli altri fattori che valuterai nel decidere come curarti, l'efficacia di ciascun farmaco è una considerazione importante.

Sebbene questi siano i dati più recenti disponibili, alcune di queste statistiche sono probabilmente già obsolete poiché riflettono i risultati a lungo termine di pazienti diagnosticati più di cinque anni fa. La sopravvivenza globale, in particolare, dovrebbe essere migliore per i pazienti diagnosticati ora rispetto ai tassi di sopravvivenza riportati negli studi seguenti.

Gli endpoint, o misure dei risultati, aiutano i ricercatori a determinare oggettivamente se il trattamento studiato è benefico o meno. I risultati dei risultati sono le informazioni più importanti fornite da uno studio. Ove possibile, forniamo dati sui seguenti importanti endpoint:

- **Sopravvivenza globale (OS)**: il periodo di tempo in cui vivono i pazienti oncologici dall'inizio del trattamento, indipendentemente dal fatto che il loro tumore si diffonda, cresca, si restringa, scompaia o rimanga della stessa dimensione. Il sistema operativo viene occasionalmente segnalato come mediana, che è il valore medio in un elenco di valori. Spesso, il sistema operativo viene riportato come percentuale di persone vive in un momento specifico. Di seguito, abbiamo fornito gli ultimi dati di sopravvivenza disponibili in momenti specifici dello studio. Le statistiche sulla OS sono calcolate in base a tutti i decessi che si verificano nello studio, non necessariamente solo ai decessi causati dal melanoma
- **Sopravvivenza libera da progressione (PFS)**: la durata del tempo in cui i pazienti oncologici vivono senza che il cancro cresca o si diffonda. Come la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione può essere riportata come mediana, ma può anche essere riportata come percentuale di persone che hanno sperimentato la sopravvivenza libera da progressione in un momento specifico (ad esempio tre anni). Sebbene in genere non riportiamo la PFS di seguito, può essere trovata nei rapporti di studio
- **Tasso di risposta globale**: la percentuale di pazienti i cui tumori si riducono sostanzialmente (del 30% o più) o scompaiono del tutto a seguito del trattamento. Una **risposta completa** significa che i tumori scompaiono completamente, mentre una **risposta parziale** si verifica quando i tumori si sono ridotti di almeno il 30% ma non sono completamente scomparsi. Tasso di risposta globale = risposta completa + risposta parziale. Anche se il trattamento funziona riducendo o stabilizzando i tumori che stanno crescendo, in uno studio clinico si considera che un paziente abbia avuto una "risposta" solo se i tumori misurabili si riducono di almeno il 30% o più. **Ciò significa che il tasso di risposta obiettiva sottostima la percentuale di pazienti per i quali il trattamento è efficace.**



Molte volte, le decisioni sulla terapia si basano su tali criteri tumorali "oggettivi" perché ci danno un'istantanea a breve termine di come sta funzionando il farmaco. Per questo motivo, ove possibile, forniamo sia questi dati sulla risposta del tumore che i risultati di sopravvivenza per ciascun farmaco. Inoltre, forniamo dati sui risultati per specifici sottogruppi di pazienti, che possono anche essere utili per te e il tuo team nel proiettare la probabilità di risposta in base al sottogruppo a cui appartieni.

Quando esamini le seguenti informazioni, è importante tenere presente che questi studi sono stati condotti in momenti diversi e hanno coinvolto diversi gruppi di persone e gruppi di controllo, il che significa che non è appropriato confrontare i risultati tra gli studi. Tuttavia, ogni studio fornisce informazioni sull'efficacia di ciascuno dei trattamenti testati.

I ricercatori stanno iniziando a raccogliere dati da studi che confrontano questi trattamenti. Ad esempio, lo studio DREAMSeq ha confrontato la terapia con dabrafenib + trametinib con la combinazione di nivolumab + ipilimumab come terapia iniziale per BRAF-positivi con malattia in stadio IV. Sebbene i dati preliminari dello studio suggeriscano che l'approccio immunoterapico funzioni meglio, i risultati non sono stati ancora pubblicati al momento della stesura di questo documento. Questo è il motivo per cui è importante parlare con il tuo team di oncologia: rimarranno aggiornati con i dati e ti aiuteranno a valutarli per determinare il trattamento migliore per te.

Inibitori BRAF/MEK

Ricordare che gli inibitori BRAF/MEK sono somministrati solo a pazienti il cui melanoma è BRAF-positivo, quindi le seguenti informazioni sono rilevanti solo per quei pazienti. Se il tuo melanoma è BRAF-negativo, potresti voler saltare alla sezione successiva, **Immunoterapia**.

Gli inibitori BRAF/MEK sono stati studiati in una serie di studi clinici rispetto agli inibitori BRAF a agente singolo, che sono serviti come gruppo di controllo attivo. Come accennato in precedenza, le terapie mirate a agente singolo vengono utilizzate raramente, quindi è più importante vedere come si sono comportate queste combinazioni nel complesso piuttosto che come si sono confrontate con i singoli agenti.

L'altro punto da considerare è che tutte e tre queste combinazioni di terapie mirate si sono rivelate efficaci. È importante ricordare che non sappiamo quale combinazione sia la migliore. Se tu e il tuo oncologo decidete di utilizzare una terapia mirata, potete guardare i profili generali di queste diverse combinazioni e vedere quale si adatta meglio a voi.



Dabrafenib + Trametinib

Questa combinazione di inibitore BRAF/MEK è stata valutata in diversi studi. Ci concentreremo sui dati dello studio COMBI-d (che ha confrontato dabrafenib + trametinib con dabrafenib + placebo), lo studio COMBI-v (che ha confrontato dabrafenib + trametinib con l'inibitore BRAF vemurafenib) e uno studio di follow-up che ha esaminato i risultati a lungo termine (cinque anni) di entrambi gli studi. Se desideri rivedere questi studi, consulta le citazioni di Long 2015, Robert 2015a e Robert 2019a elencate nella **LETTURA IN PROFONDITÀ DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA**.

Risultati di Sopravvivenza

Come mostrato nel Grafico 5, nel più recente aggiornamento degli studi clinici, più di un paziente su tre (34%) trattato con dabrafenib + trametinib era in vita a cinque anni. Quasi uno su cinque non ha avuto un peggioramento della malattia (era in PFS) al traguardo dei cinque anni.

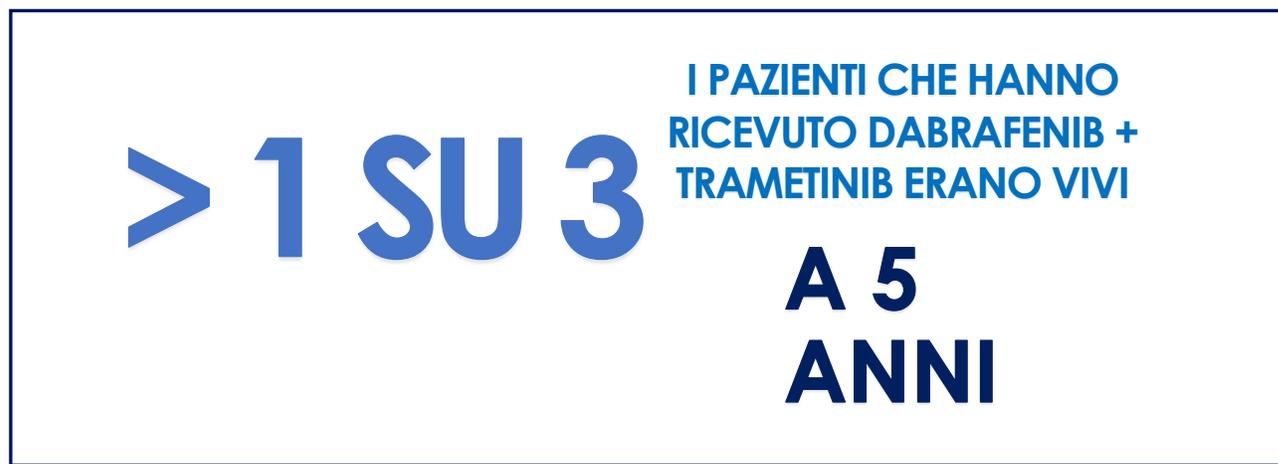


Grafico 5. Risultati di sopravvivenza globale di Dabrafenib + trametinib a 5 anni.

Risultati della Risposta Tumorale

Come mostrato nel Grafico 6, derivato dal primo report dello studio COMBI-d, il tasso di risposta globale è stato più alto per la combinazione: il 69% dei partecipanti allo studio che hanno ricevuto dabrafenib + trametinib ha visto una risposta parziale o completa rispetto a dabrafenib da solo (53%).

Il vantaggio nel tasso di risposta globale è stato osservato anche con dabrafenib + trametinib rispetto a vemurafenib (lo studio COMBI-v). Il tasso di risposta globale è stato significativamente più alto per i pazienti trattati con dabrafenib + trametinib (64%) rispetto a quelli trattati con vemurafenib (51%).

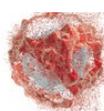
	Risposta parziale (il tumore si riduce del 30% o più)	Risposta completa (il tumore scompare)	Tasso di risposta globale (risposta parziale + risposta completa)
			
Dabrafenib + trametinib	53%	16%	69%
Dabrafenib	40%	13%	53%

Grafico 6. Risposte tumorali nello studio COMBI-d.

Risultati per Sottogruppi Specifici

Nel rapporto sugli esiti a lungo termine, gli esiti di dabrafenib + trametinib erano migliori in alcuni sottogruppi di pazienti.

- **Pazienti con basso carico tumorale:** in questo studio, lo sperimentatore ha classificato i pazienti con basso carico tumorale quando l'LDH basale era al di sotto o al limite superiore della norma e non c'erano più di tre siti d'organo con metastasi. I pazienti con un basso carico tumorale si sono comportati bene: il 55% era vivo a cinque anni, rispetto al 34% del gruppo di studio in generale
- **Risponditori completi:** per i 109 pazienti che hanno avuto una risposta completa alla terapia, il tasso di sopravvivenza globale è stato del 71% a cinque anni.

Vemurafenib + Cobimetinib

Questa combinazione è stata valutata in diversi studi. Ci concentreremo sui dati dello studio CO-BRIM (che ha confrontato vemurafenib + cobimetinib con vemurafenib + placebo), lo studio BRIM-7 (che ha valutato vemurafenib + cobimetinib in soggetti che non avevano mai ricevuto inibitori di BRAF con soggetti che avevano recentemente progredito su vemurafenib), nonché uno studio di follow-up che ha esaminato i risultati a lungo termine (cinque anni) dello studio BRIM-7. Se desideri rivedere questi studi, consulta le citazioni Ribas 2014, Larkin 2014 e Ribas 2019 elencate nella **LETTURA IN PROFONDITÀ DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA**.

Risultati di Sopravvivenza

Come mostrato nel Grafico 7, oltre un paziente su tre (39%) trattato con vemurafenib + cobimetinib era vivo al traguardo di cinque anni. Questa proporzione era la stessa dei quattro anni, suggerendo che un sottogruppo di pazienti sperimenta un esito favorevole a lungo termine.

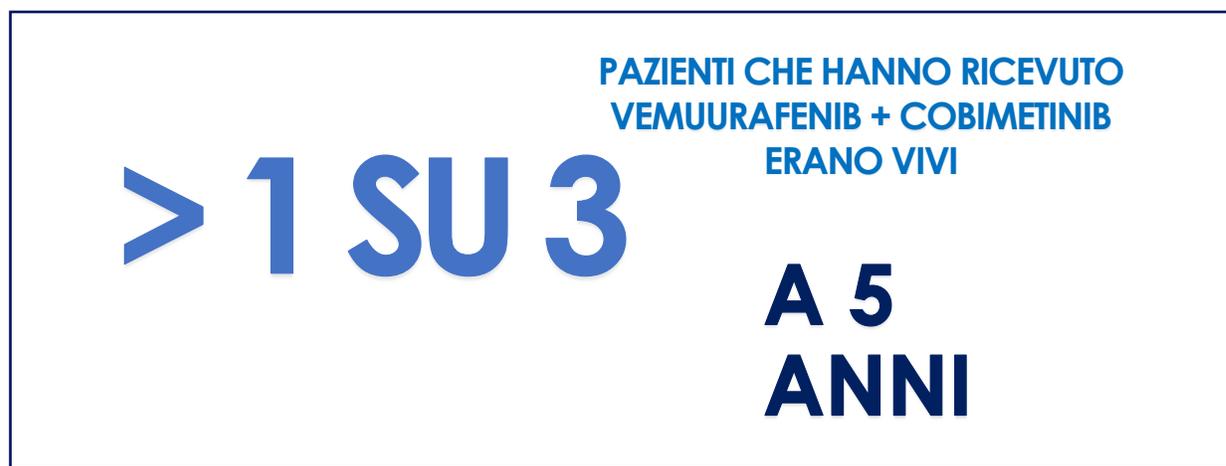


Grafico 7. Risultati di sopravvivenza globale di Vemurafenib + cobimetinib a 5 anni.

Risultati della Risposta Tumorale

Come mostrato nel Grafico 8 dello studio CO-BRIM, il tasso di risposta globale è stato del 68% per coloro che hanno ricevuto la terapia di combinazione, che era significativamente più alto rispetto a quello dei pazienti che hanno ricevuto l'inibitore BRAF da solo (45%).

Risultati per Sottogruppi Specifici di Pazient

I pazienti con livelli di LDH normali e un diametro del tumore ≤ 45 mm avevano un tasso di sopravvivenza a tre anni del 53% con la terapia di combinazione, rispetto a un tasso di sopravvivenza $< 10\%$ per i pazienti con un LDH maggiore di due volte il limite superiore della norma.

	Risposta parziale (il tumore si riduce del 30% o più)	Risposta completa (il tumore scompare)	Tasso di risposta globale (risposta parziale + risposta completa)
Vemurafenib + cobimetinib	57%	10%	68%
Vemurafenib + placebo	40%	4%	45%

Grafico 8. Risposte tumorali nello studio CO-BRIM.

Encorafenib + Binimetinib

Per la combinazione encorafenib + binimetinib, ci concentreremo sui dati dello studio COLUMBUS (che ha confrontato encorafenib + binimetinib con encorafenib da solo e vemurafenib da solo), nonché su uno studio di follow-up che ha esaminato a lungo termine (cinque -anno) risultati. Se desideri rivedere questi studi, consulta le citazioni Dummer 2018, Ascierto 2020 e Dummer 2021 elencate nella **LETTURA APPROFONDATA DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA**.

Dei Risultati di Sopravvivenza

Come mostrato nel Grafico 9, a cinque anni più di un terzo (35%) dei pazienti trattati con encorafenib + binimetinib era vivo.



Grafico 9. Esiti di sopravvivenza globale di Encorafenib + binimetinib a 5 anni.

Risultati della Risposta Tumorale

Nello studio COLUMBUS, il tasso di risposta globale è stato significativamente più alto per encorafenib + binimetinib (64%) rispetto a encorafenib (52%) o vemurafenib (41%), come mostrato nel grafico 10.

	Risposta parziale (il tumore si riduce del 30% o più)	Risposta completa (il tumore scompare)	Tasso di risposta globale (risposta parziale + risposta completa)
Encorafenib + binimetinib	51%	13%	64%
Encorafenib	45%	7%	52%
Vemurafenib	33%	8%	41%

Grafico 10. Risposte tumorali nel COLUMBUS studia.

Risultati per Sottogruppi di Pazienti Specifici

Nello studio di follow-up, i tassi di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da progressione erano simili tra i sottogruppi. Tuttavia, i pazienti con livelli elevati di LDH non hanno reagito bene come i pazienti con livelli di LDH normali, come è stato osservato con altri inibitori BRAF/MEK.

Altre Terapie Mirate

Imatinib o nilotinib, inibitori del c-KIT, sono stati studiati in un numero limitato di casi. Per il melanoma metastatico, queste terapie possono essere considerate come terapia di seconda linea (dopo l'immunoterapia) per i tumori con mutazioni di c-KIT. Sebbene questi agenti producano tassi di risposta complessivi fino al 30%, le risposte tendono ad essere di breve durata. Pertanto, imatinib o nilotinib sono raccomandati come terapia di seconda linea o successiva. Allo stesso modo, larotrectinib o entrectinib sono raccomandati per i tumori positivi alla fusione del gene NTRK nell'impostazione di seconda linea.

Immunoterapia con Inibitori del Checkpoint

Il contenuto seguente mostra i dati per la monoterapia con inibitori del checkpoint e i regimi combinati. Ipilimumab è un braccio di confronto per molti di questi studi poiché era disponibile in commercio e rappresentava lo standard di cura quando venivano studiati gli inibitori del PD-1. Come mostrano i dati, gli inibitori PD-1 in monoterapia hanno un'efficacia migliore rispetto a ipilimumab in monoterapia. Per questo motivo, ipilimumab non è più usato frequentemente in monoterapia e non esamineremo gli studi su di esso. Tuttavia, ipilimumab è ancora utilizzato in commercio come parte dell'immunoterapia combinata. La combinazione di nivolumab + ipilimumab ha una maggiore efficacia rispetto a nivolumab o ipilimumab da soli. Questo ci offre due diversi approcci inibitori del checkpoint, la terapia con un inibitore PD-1 a agente singolo e l'immunoterapia combinata, che è considerato un approccio più aggressivo.

Pembrolizumab

La monoterapia con pembrolizumab è stata valutata in diversi studi. Ci concentreremo sui dati dello studio KEYNOTE-006 che ha confrontato pembrolizumab con ipilimumab in pazienti con melanoma avanzato che avevano fino a una terapia precedente. Per una revisione di questo studio, vedere Robert 2015b e Robert 2019b in **IN-DEPTH READING FROM THE SCIENTIFIC LETTERATURA**.

Risultati di Sopravvivenza

Nello studio KEYNOTE-006, più di un paziente su tre (39%) di tutti i pazienti con melanoma avanzato trattati con pembrolizumab in monoterapia era vivo a cinque anni di follow-up (grafico 11).

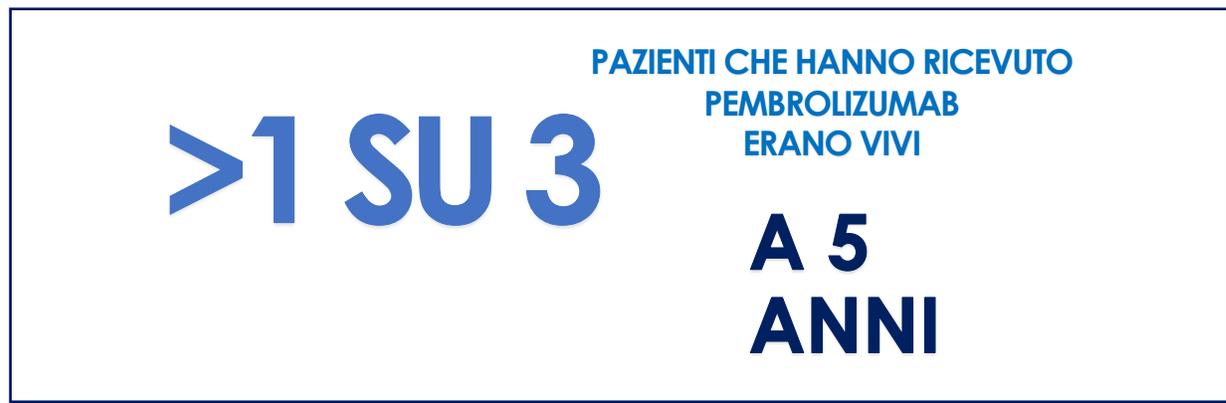


Grafico 11. Tasso di sopravvivenza globale a cinque anni con pembrolizumab per lo studio KEYNOTE-006.

Risultati della Risposta Tumorale

Come mostrato nel Grafico 12 dello studio KEYNOTE-006, il tasso di risposta globale è stato significativamente più alto nei pazienti che hanno ricevuto pembrolizumab rispetto ai pazienti che hanno ricevuto ipilimumab.

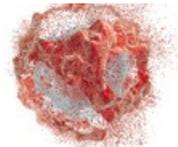
	Risposta parziale (il tumore si riduce del 30% o più)	Risposta completa (il tumore scompare)	Tasso di risposta globale (risposta parziale + risposta completa)
			
Pembrolizumab (ogni 2 settimane)	29%	5%	34%
Pembrolizumab (ogni 3 settimane)	27%	6%	33%
Ipilimumab	10.4%	1.4%	12%

Grafico 12. Risposte tumorali nello studio KEYNOTE-006.

Risultati per Sottogruppi Specifici

- **Livelli di PD-L1:** nello studio KEYNOTE-006, i sottogruppi hanno ottenuto buoni risultati, ad eccezione di un piccolo sottogruppo che aveva livelli negativi di PD-L1. Tuttavia, il piccolo numero di persone in quel gruppo rende i dati difficili da interpretare. I ricercatori continuano a valutare il ruolo dei livelli e della risposta di PD-L1. Ma per ora, il test dei livelli di PD-L1 non è richiesto per la terapia con inibitori del checkpoint Terapia
- **Precedente:** in uno studio aggiuntivo con pembrolizumab (KEYNOTE-001), la risposta complessiva è stata maggiore nel sottogruppo di pazienti senza un precedente trattamento (chiamati pazienti naïve al trattamento), rispetto al gruppo complessivo di pazienti. Questo risultato è atteso, dato che la malattia che progredisce attraverso il trattamento è generalmente più difficile da trattare.

Nivolumab

Nivolumab in monoterapia è stata valutata in diversi studi. Ci concentreremo sui dati del rapporto a lungo termine dello studio CheckMate 067 (che ha valutato nivolumab da solo o nivolumab + ipilimumab rispetto a ipilimumab da solo). Se desideri rivedere questo studio, consulta la citazione di Larkin 2019 elencata nella **LETTURA IN PROFONDITÀ DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA**.

Risultati di Sopravvivenza

Come mostrato nel Grafico 13, più di quattro pazienti su dieci che hanno ricevuto nivolumab da solo (44%) erano vivi a cinque anni. Questa percentuale è superiore alla percentuale nei pazienti che hanno ricevuto solo ipilimumab (26%). Come riportato alla riunione dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) del 2021, questo effetto è sostenuto. A 6,5 anni, il 42% dei pazienti trattati con nivolumab era vivo.

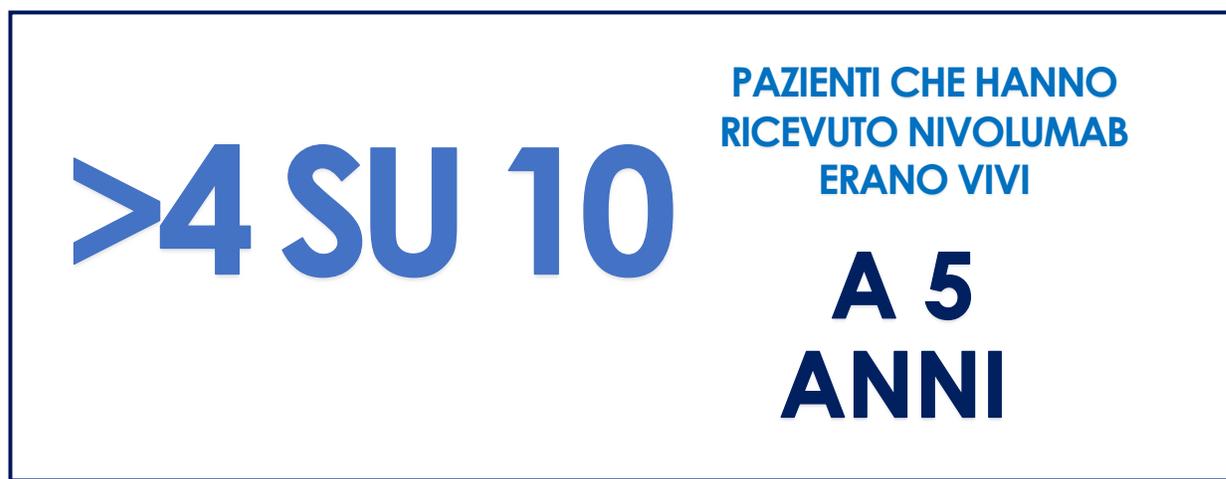


Grafico 13. Percentuale di pazienti vivi a cinque anni che hanno ricevuto nivolumab nello studio Checkmate 067.

Risultati della Risposta Tumorale

Come mostrato nel Grafico 14 dello studio Checkmate 067, il tasso di risposta globale è stato significativamente più alto nei pazienti che hanno ricevuto nivolumab da solo (45%) rispetto a quello dei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab da solo (19%).

	Risposta parziale (il tumore si riduce del 30% o più)	Risposta completa (il tumore scompare)	Tasso di risposta globale (risposta parziale + risposta completa)
Nivolumab	26%	19%	45%
Ipilimumab	13%	6%	19%

Grafico 14. Risposte tumorali nello studio CheckMate-067.

Risultati per Sottogruppi Specifici

- **BRAF:** La sopravvivenza globale a cinque anni nei pazienti trattati con nivolumab era simile ma leggermente superiore nei pazienti con BRAFmelanoma BRAF negativo (43%)
- **LDH:** La sopravvivenza globale a cinque anni per i pazienti trattati con nivolumab era più alta nei pazienti con livelli di LDH normali (53%) rispetto alla sopravvivenza per i pazienti con livelli di LDH elevati (28%)
- **PD-L1:** L'espressione di PD-L1 da sola non ha influenzato i risultati.



Immunoterapia Combinata (ipilimumab + nivolumab)

Questa combinazione è stata valutata in diversi studi. Ci concentreremo sui dati del rapporto a lungo termine dello studio CheckMate 067 (che ha valutato nivolumab + ipilimumab con nivolumab da solo o ipilimumab da solo). Se desideri rivedere questo studio, consulta la citazione di Larkin 2019 elencata nella **LETTURA IN PROFONDITÀ DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA**.



Grafico 15. Percentuale di pazienti vivi a cinque anni che hanno ricevuto nivolumab + ipilimumab nello studio Checkmate 067.

Risultati di Sopravvivenza

Come mostrato nel Grafico 15, oltre la metà (52%) dei pazienti trattati con nivolumab + ipilimumab era viva a cinque anni di follow-up, rispetto al 44% dei pazienti che hanno ricevuto nivolumab da solo e al 26% dei pazienti che hanno ricevuto ipilimumab da solo. Questo è stato sostenuto. A 6,5 anni, il 49% dei pazienti che hanno ricevuto la combinazione era vivo (ASCO 2021).

Esiti della Risposta Tumorale

Come mostrato nel Grafico 16 dello studio CheckMate 067, il tasso di risposta globale è stato significativamente più alto nei pazienti che hanno ricevuto nivolumab + ipilimumab rispetto alla risposta nei pazienti che avevano ricevuto nivolumab o ipilimumab da solo.

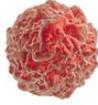
	Risposta parziale (il tumore si riduce del 30% o più)	Risposta completa (il tumore scompare)	Tasso di risposta globale (risposta parziale + risposta completa)
Nivolumab + ipilimumab	46%	12%	58%
Nivolumab	35%	9%	44%
Ipilimumab	17%	2%	19%

Grafico 16. Risposte tumorali nello studio CheckMate 067.

Risultati per Sottogruppi Specifici

- **BRAF:** La sopravvivenza globale a cinque anni nei pazienti trattati con nivolumab + ipilimumab era maggiore nei BRAFpositivi (60%) rispetto a quelli BRAF negativi (48%)
- **LDH:** La sopravvivenza globale a cinque anni era maggiore nei pazienti che ha ricevuto la combinazione con livelli di LDH normali (60%) rispetto alla sopravvivenza per i pazienti con espressione di PD-L1 elevata di LDH (38%)
- **L'espressione:** Di PD-L1 da sola non ha influenzato i risultati.

Combinazione Mirata e Immunoterapia: Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab

Questa combinazione è stata recentemente valutata in pazienti con BRAF (BRAF^{V600}melanoma in stadio IV positivo. Ci concentreremo sui dati dello studio IMspire150 (che ha valutato vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab in individui con BRAF^{V600}melanoma metastatico positivo alla mutazione. Se desideri rivedere questo studio, consulta la citazione di Gutzmer 2020 elencata nella **LETTURA APPROFONDATA DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA**.

Risultati di Sopravvivenza

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). A un follow-up mediano di 18,9 mesi, la PFS era significativamente più lunga nel braccio a tripla terapia (15,1 mesi) rispetto a 10,6 mesi per il braccio vemurafenib + cobimetinib. All'analisi intermedia, la sopravvivenza globale ha mostrato tassi simili tra i gruppi, con una sopravvivenza globale del 64% per i pazienti trattati con vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab rispetto al 57% globale per i pazienti trattati con vemurafenib + cobimetinib. I tassi di sopravvivenza globale stimati a 2 anni erano del 60% nel gruppo con tripla terapia e del 53% nel gruppo vemurafenib + cobimetinib.

Esiti della Risposta Tumorale

Come mostrato nel Grafico 17 dello studio IMspire150, il tasso di risposta globale è stato simile nei pazienti trattati con la combinazione vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab rispetto ai pazienti trattati con vemurafenib + cobimetinib.

	Risposta parziale (il tumore si riduce del 30% o più)	Risposta completa (il tumore scompare)	Tasso di risposta globale (risposta parziale + risposta completa)
Vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab	51%	16%	67%
Vemurafenib + cobimetinib	48%	17%	65%

Grafico 17. Risposte tumorali nello studio IMspire150.

Risultati per Sottogruppi Specifici

I risultati iniziali dello studio IMspire150 suggeriscono che la combinazione di vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab è stata favorita in termini di sopravvivenza libera da progressione nei sottogruppi prognostici, indipendentemente dal livello di LDH e dallo stato di PD-L1.

Al momento, non è noto come l'uso della prima linea vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab possa essere paragonato all'inizio con l'immunoterapia e alla somministrazione sequenziale di vemurafenib + cobimetinib.

Immunoterapia ad Alto Dosaggio

IL-2 ad alto dosaggio fornisce risposte di lunga durata in una piccola percentuale di pazienti. Il tasso di risposta complessivo è di circa il 16%, con il 6% dei pazienti che ha avuto risposte complete. Per i pazienti che hanno avuto una risposta completa, spesso è durata: il 60% dei pazienti che ha avuto una risposta completa ha mantenuto quella risposta da 3,5 a 10 anni. Alcuni dovrebbero rimanere in risposta completa per periodi di tempo ancora più lunghi.

Immunoterapia Intralesionale Più Terapia con Inibitori di PD-1

Diversi studi hanno o stanno valutando la T-VEC in combinazione con inibitori del checkpoint per pazienti con metastasi sia iniettabili che non iniettabili. Se desideri rivedere gli studi, consulta le citazioni di Gogas 2021 e Chesney 2018 elencate nella **LETTURA APPROFONDATA DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA**.

La combinazione di T-VEC più pembrolizumab è stata confrontata con pembrolizumab da solo in pazienti con melanoma avanzato. Sebbene la sopravvivenza mediana libera da progressione sia stata di 14,3 mesi per la combinazione rispetto a 8,5 mesi per il solo pembrolizumab, questa non è stata una differenza significativa. Non ci si aspettava che la sopravvivenza globale raggiungesse la significatività statistica all'analisi pianificata. Il tasso di risposta complessivo è stato del 48,6% per il gruppo T-VEC + pembrolizumab rispetto al 41,3% per il gruppo pembrolizumab, che non era statisticamente diverso. Pertanto, questo è stato considerato uno studio negativo.

La combinazione di T-VEC più ipilimumab è stata confrontata con ipilimumab da solo in pazienti con melanoma avanzato. L'endpoint primario di questo studio era il tasso di risposta globale, che era significativamente migliorato nel braccio T-VEC più ipilimumab (39%) rispetto al braccio ipilimumab (18%). Questo studio non ha riportato dati per la sopravvivenza globale, poiché i pazienti erano ancora seguiti al momento della sua pubblicazione. Tuttavia, i dati sulla sopravvivenza libera da progressione sono stati migliorati con la combinazione T-VEC + ipilimumab (8,2 mesi), rispetto al gruppo ipilimumab (6,4 mesi).

Sebbene gli studi siano ancora in corso, questi dati non sono incoraggianti. Nella pratica clinica, è improbabile che T-VEC venga utilizzato insieme alla terapia con un inibitore del PD-1 per aumentare l'efficacia dell'inibitore del PD-1.

Terapie

citotossiche Le terapie citotossiche (chemioterapie) come dacarbazina, temozolomide, paclitaxel e paclitaxel legato all'albumina possono aiutare alcuni pazienti (~20%) con melanoma. Rimangono un'opzione per i pazienti che hanno fallito altre terapie o che non possono tollerare altre terapie.

Farmaci per le Metastasi Cerebrali

Molti degli studi iniziali sui trattamenti discussi sopra escludevano i pazienti con metastasi cerebrali. Tuttavia, sono stati condotti ulteriori studi che ci aiutano a capire il ruolo di diverse terapie per le metastasi cerebrali. Una revisione dei dati a supporto dell'uso di questi agenti per le metastasi cerebrali rivela alcuni avvertimenti:

- Le combinazioni di inibitori BRAF/MEK hanno attività contro le metastasi cerebrali, ma i tassi di risposta sono inferiori rispetto alle malattie al di fuori del cervello (**malattia extracranica**). Questi agenti funzionano ancora nei pazienti *BRAF* positivi che hanno una malattia sintomatica che ha richiesto corticosteroidi
- Gli inibitori del checkpoint, da soli o in combinazione, hanno efficacia contro le metastasi cerebrali. Molti degli studi sono in corso. Tuttavia, poiché i corticosteroidi possono interferire con l'attività degli inibitori del checkpoint, il loro uso nei pazienti che ricevono corticosteroidi per metastasi cerebrali sintomatiche è limitato
- Alcuni esperti propongono che gli inibitori del checkpoint, in particolare la terapia combinata, dovrebbero essere usati in combinazione con SRS in pazienti con pochi o pochi metastasi a cervello singolo. Per i pazienti con malattie cerebrali sintomatiche o in rapida progressione, la terapia con inibitori BRAF/MEK può essere utilizzata nei pazienti che sono *BRAF* positivi.



EFFETTI COLLATERALI DELLE TERAPIE IN STADIO IV

Di seguito sono riportati gli effetti collaterali dei farmaci per la gestione del melanoma in stadio IV. Per ogni tipo di terapia, descriviamo gli effetti collaterali comuni riscontrati dal 10% o più dei pazienti, indipendentemente dalla loro gravità. Elenchiamo anche separatamente gli effetti collaterali gravi, quelli considerati gravi o pericolosi per la vita. Nell'elencare gli effetti collaterali comuni, ci siamo concentrati sui segni (evidenza oggettiva dell'effetto collaterale che qualcun altro può osservare, come un nodulo) e sui sintomi (l'esperienza soggettiva dell'effetto collaterale che si verifica, come la stanchezza) piuttosto che sul laboratorio anomalie, come aumenti degli enzimi epatici. Tuttavia, abbiamo considerato le anomalie di laboratorio nella discussione degli effetti collaterali gravi, dove sono raggruppati per sistemi di organi (ad esempio, problemi ai reni e al fegato).

Terapie Mirate

La terapia mirata è associata a una serie di effetti collaterali.

Nell'analisi a 5 anni degli studi su dabrafenib + trametinib, il 98% dei pazienti che ha ricevuto la combinazione ha riportato effetti collaterali. Gli effetti indesiderati comuni di dabrafenib + trametinib sono mostrati nel Grafico 18.

Nello studio su vemurafenib + cobimetinib, il 99% dei pazienti ha riportato effetti collaterali. Nello studio di follow-up di 18 mesi, sono stati riscontrati effetti collaterali comuni di cobimetinib e vemurafenib, come mostrato nel Grafico 19. Non abbiamo incluso anomalie di laboratorio qui.

Grafico 18. Effetti indesiderati comuni di dabrafenib + trametinib (che si verificano nel 10% o più dei pazienti).

Effetti indesiderati comuni associati a dabrafenib + trametinib	
• Febbre (58%)	• Dolori articolari (29%)
• Nausea (37%)	• Alta pressione sanguigna (29%)
• Diarrea (36%)	• Eruzione cutanea (28%)
• Mal di testa (35%)	• Tosse (25%)
• Stanchezza (35%)	• Gonfiore (19%)
• Brividi (34%)	• Dolori muscolari (18%)
• Vomito (31%)	

Grafico 19. Effetti indesiderati comuni con vemurafenib + cobimetinib (che si verificano nel 10% o più dei pazienti).

Effetti indesiderati comuni/anomalie di laboratorio associati a vemurafenib e cobimetinib Eruzione	
• Cutanea (73%)	• Problemi alla retina (27%)
• Diarrea (61%)	• Vomito (26%)
• Fotosensibilità (48%)	• Diminuzione dell'appetito (20%)
• Nausea (43%)	• Perdita di capelli (17%)
• Dolori articolari (38%)	• Diminuzione della funzione cardiaca (12%)
• Febbre (29%)	• Pelle (10%)

Nello studio di encorafenib + binimetinib, si sono verificati effetti collaterali in un'ampia percentuale di pazienti. Gli effetti indesiderati più comuni sono mostrati nel Grafico 20.

Grafico 20. Effetti indesiderati comuni con encorafenib + binimetinib (che si verificano nel 10% o più dei pazienti).

Effetti indesiderati comuni associati a encorafenib + binimetinib	
• Stanchezza (43%)	• Eruzione cutanea (22%)
• Nausea (41%)	• Costipazione (22%)
• Diarrea (37%)	• Mal di testa (22%)
• Vomito (30%)	• Problemi di vista (20%)
• Dolore addominale (28%)	• Febbre e brividi (18%)
• Dolore/gonfiore articolare (26%)	• Pelle secca (16%)
• Problemi muscolari (23%)	• Perdita di capelli (14%)
• Pelle ispessita (23%)	• Prurito (13%)

È importante considerare i gravi effetti collaterali delle terapie mirate.

Nelle informazioni sul prodotto dabrafenib/trametinib è presente un'avvertenza sui seguenti effetti collaterali gravi:

- Rischio di nuovi tumori della pelle, problemi di emorragie, problemi allo stomaco o intestinali; coaguli di sangue; problemi di cuore; problemi agli occhi; problemi ai polmoni; febbre grave; gravi problemi della pelle; aumento della glicemia; rottura dei globuli rossi (anemia) nelle persone con una condizione chiamata carenza di G6PD; danno al feto in via di sviluppo

Per vemurafenib/cobimetinib, c'è un avviso sui seguenti effetti collaterali gravi:

- Rischio di nuovi tumori della pelle, problemi di emorragie, reazioni allergiche, reazioni cutanee gravi, problemi del ritmo cardiaco, problemi al fegato, problemi agli occhi, problemi muscolari, fotosensibilità; peggioramento degli effetti collaterali del trattamento con radiazioni, problemi del tessuto connettivo (ispessimento della carne delle mani/dei piedi)

Per encorafenib/binimetinib, c'è un avviso sui seguenti effetti collaterali gravi:

- Rischio di nuovi tumori della pelle, problemi cardiaci (incluso insufficienza cardiaca), coaguli di sangue, problemi di emorragie, problemi agli occhi, problemi ai polmoni o respiratori, problemi al fegato, problemi muscolari, alterazioni del ritmo cardiaco, danni al feto in via di sviluppo.

Come Vengono Gestiti gli Effetti Collaterali delle Terapie Mirate?

Con la terapia mirata a volte un effetto collaterale individuale può essere gestito con farmaci specifici (ad esempio paracetamolo per la febbre) e cure di supporto (ad esempio, aumento dei liquidi nei pazienti con febbre). Altre volte, questi effetti collaterali possono essere gestiti con una diminuzione del dosaggio o interrompendo brevemente uno o entrambi i farmaci e poi riprendendo il farmaco o i farmaci dopo la scomparsa dei sintomi. A volte, quando il farmaco o i farmaci vengono ripresi, è a un dosaggio più basso, con l'obiettivo di eliminare l'effetto collaterale o ridurre l'impatto. In alcuni rari casi, potrebbe essere necessario interrompere definitivamente il farmaco. Una volta che i pazienti smettono di assumere i farmaci, i farmaci vengono eliminati dal corpo entro pochi mesi e i sintomi in genere cessano.

Un problema di sicurezza della terapia mirata è il potenziale di interazioni farmaco-farmaco, poiché questi farmaci sono scomposti da un enzima comune che scompone anche altri farmaci. Se stai assumendo altri farmaci, informa il tuo oncologo. Questa preoccupazione per la sicurezza è particolarmente importante se stai assumendo farmaci che possono causare aritmie cardiache o farmaci ormonali contraccettivi, poiché questi due tipi di farmaci possono causare interazioni farmaco-farmaco con la terapia mirata. Le interazioni farmacologiche sono un problema minore con le immunoterapie, poiché non sono scomposte dagli stessi enzimi che agiscono sulla maggior parte dei farmaci da prescrizione.

AIM ha sviluppato fogli di gestione degli effetti collaterali per queste terapie mirate. Ti aiutano a riconoscere gli effetti collaterali e sapere cosa fare al riguardo. Vedi sotto:



Immunoterapia

L'immunoterapia è associata a una serie di effetti collaterali. Alcuni sono direttamente correlati al farmaco; altri sono causati dall'attivazione del sistema immunitario da parte del farmaco.

Inibitori del Checkpoint

Poiché gli inibitori del checkpoint agiscono liberando il sistema immunitario del corpo per combattere il cancro, il sistema immunitario può attivarsi eccessivamente e attaccare qualsiasi organo o tessuto. Se ricevi l'immunoterapia, puoi avere una serie di effetti collaterali che interessano qualsiasi parte del tuo 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 fine del trattamento.

Negli studi clinici su pembrolizumab e nivolumab, la maggior parte dei pazienti ha avuto effetti collaterali che potrebbero essere collegati alla terapia. Effetti collaterali gravi o pericolosi per la vita si sono verificati generalmente in meno del 20% dei pazienti. Il Grafico 21 elenca gli effetti collaterali comuni associati a pembrolizumab, il Grafico 22 quelli associati a nivolumab e il Grafico 23 quelli associati a nivolumab + ipilimumab.

Nello studio KEYNOTE 006, il 98% dei pazienti trattati con pembrolizumab ha manifestato almeno un effetto collaterale correlato al trattamento. Vedi sotto per i più comuni.

Grafico 21. Effetti collaterali comuni associati a pembrolizumab (che si verificano nel 10% o più dei pazienti).

Effetti indesiderati comuni associati a pembrolizumab	
• Sensazione di stanchezza (26%)	• Nausea (14%)
• Prurito della pelle (21%)	• Dolore articolare (14%)
• Diarrea (feci molli) (19%)	• Debolezza (13%)
• Eruzione cutanea (17%)	• Vitiligine (perdita di pigmento) (13%)

Nell'analisi dello studio CheckMate 067, l'87% dei pazienti che hanno ricevuto nivolumab da solo ha avuto effetti collaterali correlati al trattamento. Gli effetti indesiderati più comuni sono mostrati nel Grafico 22.

Grafico 22. Effetti indesiderati comuni associati a nivolumab (che si verificano nel 10% o più dei pazienti).

Effetti indesiderati comuni associati a nivolumab	
• Sensazione di stanchezza (36%)	• Nausea (13%)
• Cutanea (24%)	• Dolore articolare (11%)
• Prurito della pelle (23%)	• Diminuzione dell'appetito (11%)
• Diarrea (22%)	• Tiroide bassa (10%)

Nell'analisi dello studio CheckMate 067, il 96% dei pazienti che hanno ricevuto nivolumab/ipilimumab ha avuto effetti collaterali correlati al trattamento. Gli effetti indesiderati più comuni sono mostrati nel Grafico 23.

Grafico 23. Effetti indesiderati comuni associati a nivolumab/ipilimumab (che si verificano nel 10% o più dei pazienti).

Effetti indesiderati comuni associati a nivolumab/ipilimumab	
• Diarrea (45%)	• Vomito (15%)
• Sensazione di stanchezza (38%)	• Dolori articolari (14%)
• Prurito alla pelle (36%)	• Infiammazione del colon (13%)
• Eruzione cutanea (30%)	• Mancanza di respiro (12%)
• Nausea (28%)	• Eruzione cutanea piatta e rialzata (12%)
• Febbre (19%)	• Iperattività tiroidea (11%)
• Diminuzione dell'appetito (19%)	• Mal di testa (11%)
• Tiroide bassa (17 %)	• Debolezza (10 %)



Gli effetti collaterali potenzialmente gravi degli inibitori del checkpoint possono diventare pericolosi per la vita. Questi effetti collaterali sono mostrati nel Grafico 24. Questo elenco non è completo: come accennato in precedenza, qualsiasi organo o sistema corporeo può essere interessato. Questi possono includere dati a lungo termine.

Grafico 24. Effetti collaterali complessivi e gravi con inibitori del checkpoint.*

Effetti indesiderati potenzialmente gravi	Tasso di occorrenza (% di pazienti interessati) Tasso di occorrenza complessiva		Grave o potenzialmente letale (% di pazienti affetti)	
	Solo inibitore PD-1 (come nivolumab o pembrolizumab)	Terapia combinata (nivolumab + ipilimumab)	Solo inibitore del PD-1 (come nivolumab o pembrolizumab)	Terapia combinata (nivolumab + ipilimumab)
Problemi della pelle Eruzione Cutanea Prurito	Dal 9% al 40%	53%	1% o meno	15%
Problemi intestinali Diarrea, che può portare a disidratazione Colite (infiammazione del colon)	Dal 15% al 36%	54%	Dal 2.5% al 5%	11%
Problemi ormonali Tiroide (più comune) Altre endocrinopatie che coinvolgono il pancreas (diabete), le ghiandole surrenali o l'ipofisi (centro di controllo del cervello)	10% al 11%	20% o più	1% o meno	1% o meno
Problemi al fegato	Meno del 3%	Meno di 0 %	Meno del 1%	Meno del 3%
Problemi ai polmoni (denominati polmonite)	Meno del 5%	25%	Dal 1% al 2%	15%
Problemi ai polmoni (denominati polmonite)	Dal 1% al 5%	Dal 7% al 10%	Dal 1% al 2%	Dal 1% al 2%
Problemi neurologici (inclusi mal di testa e neuropatia periferica)	6%	12%	Meno del 1%	Meno del 1%
Problemi renali	Dal 1% al 5%	Dal 4% al 5%	Meno del 1%	Meno del 1%

*Le percentuali di effetti collaterali sono elencate da studi clinici o rapporti sui prodotti, che possono includere dati a lungo termine. Le tariffe potrebbero essere più elevate nell'ambiente del mondo reale. Gli effetti collaterali sono generalmente raggruppati dal più comune al meno comune.

AIM ha sviluppato fogli di gestione degli effetti collaterali per gli inibitori del checkpoint. Ti aiutano a riconoscere gli effetti collaterali e sapere cosa fare al riguardo. Vedere

Risorse AIM

(Clicca sui cerchi per visualizzare i fogli)

KEYTRUDA
Foglio di gestione
degli effetti collaterali

OPDIVO
Foglio di gestione
degli effetti collaterali

OPDIVO-YERVOY
Foglio di gestione
degli effetti collaterali

Combinazione di Terapia Mirata e Immunoterapia

Quando la terapia mirata e l'immunoterapia sono combinate, gli effetti collaterali riflettono entrambi i tipi di terapia. Nello studio su vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab, il 99% dei pazienti ha manifestato effetti collaterali. I più comuni sono elencati di seguito.

Lato grave gli effetti associati alla tripla terapia comprendono polmonite immuno-mediata (danno polmonare), colite immuno-mediata (infiammazione del colon), epatite immuno-mediata (danno epatico), insufficienza surrenalica, problemi alla ghiandola pituitaria, problemi alla tiroide, diabete mellito, danni ai reni e gravi problemi alla pelle.

Grafico 25. Effetti indesiderati comuni associati a vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab (che si verificano nel 10% o più dei pazienti).

Effetti indesiderati comuni associati a vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab	
• Diarrea (42%)	• Debolezza (16%)
• Cutanea (41%)	• Problemi alla retina (15%)
• Dolore articolare (39%)	• Dermatite (pelle secca e pruriginosa) (14%)
• Febbre (39%)	• Vomito (13%)
• Sensazione di stanchezza (27%)	• Emocromo basso (anemia) (11%)
• Nausea (23%)	• Arrossamento (11%)
• Prurito (21%)	• Gonfiore (11%)
• Dolori muscolari (21%)	• Scottature solari (11%)
• Fotosensibilità (21%)	• Appetito ridotto (10%)
• Eruzione cutanea sollevata/piatta (20%)	• Infiammazione polmonare (10%)
• Tiroide alta (17%)	• Pelle secca (10%)
• Tiroide bassa (17%)	

IL-2

Aldesleukin (IL-2) è un medicinale molto potente che può essere somministrato solo in istituti selezionati negli Stati Uniti. Alcuni pazienti hanno maggiori probabilità di ottenere buoni risultati con questa terapia, in particolare quelli che non hanno

- Infezione
- Nessun disturbo autoimmune o infiammatorio
- Nessun problema ai polmoni, al cuore, ai reni o al cervello o al midollo spinale
- Nessun trapianto
- Nessun cancro che si è diffuso al cervello o al midollo spinale.

Gli effetti collaterali più comuni sono pressione sanguigna bassa (71%), diarrea (67%), brividi (52%), vomito (50%), difficoltà respiratorie (43%), eruzione cutanea (42%) e bilirubina alta (40%). I sintomi potenzialmente letali che si sono verificati in più dell'1% dei pazienti sono mostrati nel Grafico 26.

Grafico 26. Gravi effetti collaterali associati all'aldesleuchina.

Effetti indesiderati potenzialmente gravi	Tasso di insorgenza globale (% dei pazienti affetti)	Life threatening occurrence rate (% of patients affected)
Ipotensione	71%	3%
Diarrea	67%	2%
Elevata bilirubina (problemi al fegato)	40%	2%
Disturbi respiratori gravi (p. es., che richiedono un ventilatore)	11%	3%
Coma	Non comune	2%
Bassa produzione di urina	63%	6%
Nessuna produzione di urina	Non comune	5%

T-VEC

Gli effetti collaterali più comuni con T-VEC (che si verificano in più del 20% dei pazienti) sono sintomi simil-influenzali come come piressia, brividi, affaticamento, nonché nausea, dolore al sito di iniezione e vomito. T-VEC contiene un virus dell'herpes vivo; pertanto, ci sono una serie di precauzioni di sicurezza che devono essere prese per impedire ad altre persone di contrarre il virus dell'herpes. Per una discussione dettagliata sugli effetti collaterali di T-VEC e sulle precauzioni di sicurezza, vedere http://aimwithimmunotherapy.org/wp-content/uploads/2020/01/IMLYGIC_ACTIONPLAN_Italian_Final.pdf. Quando T-VEC viene utilizzato in combinazione con inibitori del checkpoint, i primi risultati dell'approccio combinato non hanno mostrato nuovi effetti collaterali imprevisti; gli effetti collaterali più comuni sono stati affaticamento, eruzione cutanea, brividi, febbre e dolori articolari. Si sono verificati effetti collaterali immuno-correlati.

Come vengono gestiti questi effetti collaterali?

Con l'immunoterapia, la riduzione del dosaggio non è generalmente raccomandata. La gestione di questi effetti collaterali in genere comporta l'interruzione dell'immunoterapia e quindi la gestione dell'effetto collaterale. In molti casi, i corticosteroidi vengono utilizzati per ridurre la risposta immunitaria, dopodiché l'immunoterapia può essere ripresa. Ma nei casi più gravi, potrebbe essere necessario interrompere il farmaco.

Con IL-2, gli effetti collaterali vengono gestiti attraverso un ricovero in terapia intensiva in ospedale. Gli effetti collaterali di T-VEC sono gestiti come l'influenza e vengono prese specifiche precauzioni di sicurezza per prevenire la diffusione del virus dell'herpes.



Come Vengono Somministrati i Farmaci

Per una terapia mirata, assumerai capsule/comprese due volte al giorno purché tolleri la combinazione e il melanoma non progredisca.

Pembrolizumab viene somministrato come infusione endovenosa nel braccio, in genere presso l'ambulatorio oncologico. Il farmaco viene solitamente somministrato ogni tre settimane (ma può essere somministrato ogni sei settimane) e verrà continuato per tutto il tempo in cui lo tolleri e il melanoma non progredisce. L'infusione dura 30 minuti.

Nivolumab viene somministrato per infusione endovenosa (IV) nel braccio, in genere presso l'ambulatorio oncologico. Il farmaco viene solitamente somministrato ogni due settimane (ma può essere somministrato ogni quattro settimane) e verrà continuato per tutto il tempo in cui lo tolleri e il melanoma non progredisce. L'infusione dura 30 minuti.

Quando nivolumab e ipilimumab sono in combinazione, entrambi i farmaci vengono somministrati per via endovenosa. Nivolumab viene somministrato in un periodo di 30 minuti. Ipilimumab viene somministrato in 90 minuti. Li riceverai ogni tre settimane per un totale di quattro dosi. Successivamente, nivolumab viene generalmente somministrato da solo ogni due o quattro settimane. La terapia viene solitamente somministrata per tutto il tempo che si tollera e il melanoma non progredisce per un tempo massimo di trattamento di due anni.

Per vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab, la somministrazione prevede un periodo con solo le terapie mirate (che sono capsule/comprese due volte al giorno) per 28 giorni. Segue l'approccio della tripla combinazione, che comprende 28 giorni con terapia mirata insieme ad atezolizumab ogni due, tre o quattro settimane somministrato come infusione endovenosa nel braccio (in un periodo di 60 minuti per la prima dose e, se tollerato, più di 30 minuti dopo), in genere presso l'ambulatorio oncologico. La tripla combinazione di farmaci verrà continuata per tutto il tempo in cui la tolleri e il melanoma non progredisce.

Come accennato, IL-2 viene somministrato in ospedale e richiede una degenza ospedaliera da cinque a sette giorni, il più delle volte in terapia intensiva o in quella di trapianto di midollo osseo. L'infusione stessa è data da una linea endovenosa per un ciclo di trattamento di due cicli, ciascuno somministrato tre volte al giorno per cinque giorni. Quindi fai una pausa di due settimane prima del secondo ciclo. Un mese dopo il secondo ciclo, le scansioni vengono eseguite per vedere se il cancro si sta riducendo. Se funziona puoi ricevere fino a un totale di sei cicli di IL-2.

T-VEC viene iniettato direttamente nel tumore nell'ambulatorio o nella clinica del medico. Come accennato, T-VEC è prodotto con un virus dell'herpes, quindi dovrai prestare attenzione ai cambi di medicazione e ai contatti con i tuoi cari, in particolare quelli immuno compromessi o in stato di gravidanza. Le iniezioni sono alla visita iniziale, poi tre settimane dopo e poi ogni due settimane mentre hai il tumore da iniettare. Puoi essere curato per sei o più mesi.

Ora che hai una migliore comprensione di come viene somministrato ogni trattamento, ecco alcune domande che potresti volerti porre che ti aiuteranno a considerare quale è la migliore opzione per te:

Terapia Mirata

La terapia mirata viene generalmente somministrata per via orale (per bocca).

- Come ti senti a dover prendere "pillole" ogni giorno?
- Ti ricorderai di prendere le medicine due volte al giorno, tutti i giorni?
- La componente trametinib della terapia mirata deve essere refrigerata. Questo potrebbe essere un problema per te (ad esempio, dover mantenere il farmaco alla giusta temperatura durante un viaggio)?
- Quanto sarai diligente nell'assumere queste pillole? Cosa succede se i farmaci richiedono l'assunzione a stomaco vuoto (almeno 1 ora prima o due ore dopo un pasto)?
- Per la tripla combinazione, sei disposto a prendere farmaci ogni giorno e anche ad andare in ospedale per un'infusione?

Molti pazienti si aspettano che le pillole abbiano meno effetti collaterali rispetto ai farmaci per via endovenosa, ma non è sempre così. Puoi avere eruzioni cutanee o provare dolore con i farmaci per via orale proprio come dopo un'infusione endovenosa e potresti essere meno preparato mentalmente agli effetti collaterali di un farmaco orale che di un'infusione.

Immunoterapia

Immunoterapia viene generalmente somministrata tramite infusione presso un centro di infusione o un ospedale.

- Sei disposto ad andare in un centro di infusione ogni due, tre, quattro o sei settimane?
- Avete mezzi di trasporto e mezzi per raggiungere il centro di infusione?
- Puoi organizzare il tuo programma per essere al centro di infusione ogni due, tre, quattro o sei settimane?

IL-2 ad Alto Dosaggio

IL-2 richiede il ricovero in ospedale e non si sa in anticipo quanti cicli richiede.

- C'è un centro di infusione di IL-2 vicino a te? Se no, sei disposto a viaggiare per questo?
- Sei pronto a rimanere in ospedale per i tuoi trattamenti con IL-2?
- Dal momento che non sai quanti cicli tollererai, puoi essere flessibile nei tuoi piani per diversi mesi?

T-VEC

T-VEC prevede iniezioni di lesioni presso l'ambulatorio medico e devi prendere precauzioni di sicurezza a casa.

- L'ufficio del tuo oncologo esegue iniezioni di T-VEC? In caso negativo, dov'è il centro più vicino e sei disposto a raggiungerlo?
- Sei pronto ad andare in ufficio per le iniezioni ogni 2 settimane (e potenzialmente di più se stai ricevendo un'ulteriore immunoterapia)?
- Hai qualcuno in gravidanza o immunodepresso in casa?
- Hai il supporto di cui hai bisogno a casa per gestire i cambi di medicazione e lo smaltimento dei rifiuti?

GRAVIDANZA, FERTILITÀ E PIANIFICAZIONE FAMILIARE

Prevenzione della Gravidanza

Che tu sia una donna in età fertile o un uomo sessualmente attivo, è importante utilizzare un efficace controllo delle nascite durante il trattamento e per il tempo necessario successivo. Questi farmaci possono causare danni al feto. Ogni farmaco varia nelle sue avvertenze relative al danno fetale e all'uso del controllo delle nascite.

Terapie Mirate

- Le persone che assumono dabrafenib + trametinib devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale efficace come preservativo, diaframma o spermicida durante il trattamento e per quattro mesi dopo l'ultima dose. Controllo delle nascite ormonale (non è raccomandato a causa della potenziale interazione con questa combinazione di farmaci)
- Le persone che assumono vemurafenib + cobimetinib devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale efficace come preservativo, diaframma o spermicida durante il trattamento e per due settimane dopo l'ultima dose. Il controllo delle nascite ormonale non è raccomandato a causa della potenziale interazione con questa combinazione di farmaci
- Le persone che assumono encorafenib + binimetinib devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale efficace come preservativo, diaframma o spermicida durante il trattamento e per un mese dopo l'ultima dose. Il controllo delle nascite non è raccomandato a causa della potenziale interazione con questa combinazione di farmaci

Immunoterapie

- Per nivolumab o pembrolizumab o la combinazione di nivolumab + ipilimumab, è necessario utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per sei mesi dopo l'ultima dose di terapia
- Per T-VEC, dovresti usare un metodo efficace di controllo delle nascite durante il trattamento e per 30 giorni dopo l'ultima somministrazione. I rapporti sessuali senza preservativo in lattice dovrebbero essere evitati. Una paziente che ha ricevuto T-VEC deve attendere tre mesi prima di rimanere incinta. È necessario prestare particolare attenzione per evitare di esporre una donna incinta al virus dell'herpes poiché può essere trasmesso al bambino durante il parto. I contatti stretti in gravidanza dovrebbero evitare di effettuare medicazioni e di entrare in contatto con i liquidi della paziente durante il corso della terapia
- Per l'IL-2, i benefici della terapia devono essere valutati rispetto al potenziale danno fetale.

FERTILITÀ/PIANIFICAZIONE FAMILIARE

La fertilità e la pianificazione familiare possono essere questioni importanti da considerare. Poco si sa in modo specifico sull'impatto di questi farmaci sulla fertilità. Ciò che è noto è che una volta interrotta la terapia mirata, generalmente non ci sono effetti collaterali a lungo termine e i farmaci escono dal tuo sistema in tempi relativamente brevi. Se usi un efficace controllo delle nascite e non concepisci per quattro mesi dopo aver interrotto il trattamento, è improbabile che il farmaco abbia un effetto a lungo termine sulla fertilità.

Con l'immunoterapia, le domande sulla fertilità sono più complesse a causa del potenziale impatto a lungo termine sul sistema immunitario di questi farmaci sia negli uomini che nelle donne. Potrebbero verificarsi effetti collaterali (compresi cambiamenti ormonali come problemi all'ipofisi o alla tiroide) che potrebbero influire sulla fertilità a causa della necessità di un'ulteriore integrazione ormonale. Ancora una volta, almeno, dovresti evitare di provare a concepire per almeno sei mesi dopo aver interrotto il trattamento.

È importante avere una conversazione franca con il tuo team di oncologia sui tuoi problemi di pianificazione familiare prima di iniziare il trattamento. Potresti anche prendere in considerazione l'idea di consultare uno specialista della fertilità che abbia familiarità con questi problemi nei malati di cancro. Potresti voler discutere se puoi congelare alcuni dei tuoi ovuli/spermatozoi prima del trattamento se stai pensando di provare a concepire in seguito. Il tuo team di oncologia potrebbe avere alcuni nomi di specialisti che possono aiutarti.



DECISIONE CONDIVISA

I seguenti fogli di lavoro possono essere utilizzati per valutare le opzioni di trattamento in base ai diversi fattori che sono importanti per te. C'è un foglio per la terapia mirata, l'immunoterapia e le opzioni immunoterapeutiche più aggressive (compresi gli approcci combinati).

Foglio di lavoro 1: terapeutico mirato

Fattore da considerare	I miei pensieri	Pesare il fattore a te				
Il mio stato tumorale (<i>BRAF</i>)		1	2	3	4	5
Efficacia della terapia prevista per la mia situazione		1	2	3	4	5
Effetti collaterali		1	2	3	4	5
Comodità di ricevere il trattamento		1	2	3	4	5
Qualità della vita		1	2	3	4	5
Considerazioni finanziarie		1	2	3	4	5
Fertilità/pianificazione familiare		1	2	3	4	5
Altri fattori		1	2	3	4	5

- 1 – Per niente importante
- 2 – Leggermente importante
- 3 – Importante
- 4 – Abbastanza importante
- 5 – Molto importante

Foglio di lavoro 2: Terapia diretta con agente singolo PD-1 (per esempio, nivolumab o pembrolizumab)

Fattore da considerare	I miei pensieri	Pesare il fattore a te				
Il mio stato tumorale (<i>BRAF</i>)		1	2	3	4	5
Efficacia della terapia prevista per la mia situazione		1	2	3	4	5
Effetti collaterali		1	2	3	4	5
Comodità di ricevere il trattamento		1	2	3	4	5
Qualità della vita		1	2	3	4	5
Considerazioni finanziarie		1	2	3	4	5
Fertilità/pianificazione familiare		1	2	3	4	5
Altri fattori		1	2	3	4	5

- 1 – Per niente importante
- 2 – Leggermente importante
- 3 – Importante
- 4 – Abbastanza importante
- 5 – Molto importante

Foglio di lavoro 3: Approccio immunoterapico aggressivo (esempio, immunoterapia combinata, IL-2)

Fattore da considerare	I miei pensieri	Pesare il fattore a te				
Il mio stato tumorale (<i>BRAF</i>)		1	2	3	4	5
Efficacia della terapia prevista per la mia situazione		1	2	3	4	5
Effetti collaterali		1	2	3	4	5
Comodità di ricevere il trattamento		1	2	3	4	5
Qualità della vita		1	2	3	4	5
Considerazioni finanziarie		1	2	3	4	5
Fertilità/pianificazione familiare		1	2	3	4	5
Altri fattori		1	2	3	4	5

- 1 – Per niente importante
- 2 – Leggermente importante
- 3 – Importante
- 4 – Abbastanza importante
- 5 – Molto importante

SOPRAVVIVENZA E PIANIFICAZIONE AVANZATA DELLE CURE

I pazienti affetti da melanoma vivono più a lungo che mai ed è importante pensare all'impatto della malattia e delle terapie sulla propria vita in generale. Sarà necessario affrontare gli effetti emotivi e fisici del trattamento. Date le sfide che affronti, potresti voler entrare in contatto con altri pazienti della comunità che stanno condividendo la tua battaglia contro il cancro. Potrebbe essere necessario un aiuto professionale per affrontare l'ansia o altre forti emozioni associate alla diagnosi di stadio IV. Forse andrai bene con la terapia, ma potresti avere paura per il ritorno della malattia. Puoi collaborare con il tuo team di assistenza oncologica per sviluppare un piano di assistenza alla sopravvivenza. Questo piano ti aiuterà a essere proattivo nel mantenere la tua salute e assicurando un'adeguata assistenza post-cancro dopo il trattamento. Per ulteriori informazioni su questo argomento, vedere la pagina dell'AIM: <https://www.aimatmelanoma.org/support-resources/survivorship/>

Mentre il tuo team di oncologia sta lavorando per ottenere i migliori risultati possibili, è impossibile determinare se e quando le cose potrebbero non andare come sperato. Per una pianificazione avanzata, è meglio esplorare diversi scenari in modo da poter essere sicuri che i tuoi desideri siano soddisfatti il più possibile durante questo percorso. La pianificazione avanzata può includere qualsiasi cosa, dalla scelta di una delega sanitaria, all'emanazione di una direttiva avanzata, all'affrontare la tua volontà, alla valutazione in quali circostanze vorresti ritirare l'assistenza e passare ad un eventuale ricovero.

È meglio fare questo tipo di pianificazione quando ti senti bene: se rimandi troppo a lungo, potresti non essere abbastanza in forma per prendere decisioni ponderate. Oppure potresti non avere la possibilità di fare alcuna pianificazione, il che può portare a ulteriore stress e confusione inutili per te e i tuoi cari durante un momento difficile. Una risorsa dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) sulla pianificazione avanzata è inclusa nella **RISORSE INFORMATIVE** alla fine di questo documento.

Considerazioni Finali

Ci auguriamo che tu abbia trovato questa guida utile per valutare le tue opzioni per il tuo melanoma in stadio IV. Il nostro obiettivo è stato quello di consentirti di lavorare con il tuo team di oncologia per prendere la decisione migliore per te. Abbiamo incluso nell'elenco di seguito altre risorse che potresti voler consultare mentre valuti le tue opzioni. Essere informati ti mette nella posizione migliore per avere un ruolo attivo in questa importante decisione.



FONTI INFORMATIVO

Presso Melanoma

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

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

American Cancer Society. Lavorare durante il trattamento del cancro. <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>

www.melanomaimi.it

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 Stadio del Melanoma della pelle.

Disponibile su https://www.patientresource.com/Melanoma_Staging.aspx



LETTURA APPROFONDATA DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020;126:33-44.

Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. (2019). Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:187-194.

Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. (2015). coBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAF^{V600} mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma (NCT01689519). *J Transl Med*. 2015;13(Suppl 1):O4.

Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999;17:2105-2116.

Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al. Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36:1658-1667.

Daud A, Pavlick AC, Ribas A, et al. Extended follow-up results of a phase 1B study (BRIM7) of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol*, 2016;34(15 suppl):9510.

Dréno B, Ribas A, Larkin J, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol*. 2017;28:1137-1144.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1315-1327.

Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. 5-year update on COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (enco) + binimetinib (bini) versus enco or vemurafenib (vem) In patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. Abs 1041MO. Presented at the ESMO Congress 2021, September 20, 2021.

Elias ML, Behbahani S, Maddukuri S, John AM, Schwartz RA, Lambert WC. Prolonged overall survival following metastasectomy in stage IV melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:1719-1725.

Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer*. 2019;119:97-106.

Gogas HJ, Ribas A, Chesney J. MASTERKEY-265: A phase III, randomized, placebo (Pbo)-controlled study of talimogene laherparepvec (T) plus pembrolizumab (P) for unresectable stage IIIB-IVM1c melanoma (MEL). Abstract 10370. Presented on September 18, 2021. ESMO 2021.

Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMSpire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1835-1844.

Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC, et al. Melanoma brain metastases - interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treat Rev*. 2020;89:102083. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102083.

Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019;30:582-588.

- Hauschild A, Larkin J, Ribas A, et al. Modeled prognostic subgroups for survival and treatment outcomes in BRAF V600-mutated metastatic melanoma: pooled analysis of 4 randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2018;4:1382-1388.
- Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1480-1492.
- Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013;31:3182-3190.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. (2014). Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1867-1876.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23-34.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:1535-1546.
- Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017;28:1631-1639.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:444-451.
- National Cancer Institute SEER Database Program. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>. Accessed September 7, 2021.
- Pavlick AC, Ribas A, Gonzalez R, et al. Extended follow-up results of phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(15_suppl):9020.
- Ribas A, Daud A, Pavlick AC, et al. Extended 5-year follow-up results of a phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutant melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26:46-53.
- Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell.* 2017;170:1109-1119.e10. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.027. Erratum in: *Cell.* 2018 Aug 9;174(4):1031-1032.
- Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2014;15:954-965. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70301-8. Epub 2014 Jul 15. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2014;15:417.
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:908-918.
- ^aRobert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372:30-39.
- ^bRobert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521-32.
- ^aRobert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:626-636.
- ^bRobert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:1239-1251.

RINGRAZIAMENTI

Questo opuscolo è stato prodotto grazie a una collaborazione tra l'AIM at Melanoma Foundation e Terranova Medica, LLC.

Desideriamo ringraziare la nostra facoltà di consulenza per la direzione e la revisione del contenuto:

Anna Pavlick, BSN, MSc, DO, MBA

Professor of Medicine, Division of Hematology & Medical Oncology
Weill Cornell Medicine College
New York, New York

Michael A. Postow, MD

Co -Responsabile, squadra di gestione delle malattie del melanoma
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Professore assistente di medicina
Weill Cornell Medical College di
New York, New York

Lo sviluppo di questo opuscolo è stato sostenuto da sovvenzioni educative illimitate di Alkermes; Amgen; Bristol Myers Squibb; e Novartis Pharmaceutical Corporation.

A PROPOSITO DI AIM AT MELANOMA

Dirigendo e finanziando iniziative di ricerca che cambiano paradigma; educare i pazienti, gli operatori sanitari e il pubblico; e sostenendo i sopravvissuti e le loro famiglie, l'obiettivo di AIM at Melanoma è porre fine a questa malattia nella nostra vita migliorando al contempo la vita di coloro che ne soffrono. Fondata nel 2004, AIM at Melanoma è una fondazione globale dedicata alla ricerca di trattamenti più efficaci e, in definitiva, la cura per il melanoma.

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

AIM at Melanoma è dedicato a:

Innovazione nella Ricerca sul Melanoma

Riteniamo che la cura per il melanoma sarà trovata più rapidamente riunendo i principali ricercatori globali e finanziando la loro ricerca collaborativa. Le nostre iniziative di ricerca globale che cambiano paradigma, incluso l'International Melanoma Tissue Bank Consortium, sono pronte a rimodellare il futuro del melanoma.

Legislazione, Politica e Patrocinio

Siamo la voce rispettata del melanoma in tutta la nazione. Quando i farmaci vengono approvati, la legislazione viene elaborata e la ricerca viene valutata, l'AIM è al tavolo, parlando a voce alta e chiara a nome dei pazienti e delle loro famiglie. Siamo consulenti di fiducia per agenzie governative, comitati medici e aziende farmaceutiche su argomenti critici che colpiscono i pazienti con melanoma.

Informazioni e Supporto

Sia negli Stati Uniti che a livello globale, forniamo risorse complete e di facile accesso per il melanoma per pazienti e operatori sanitari. Le offerte di supporto per pazienti, familiari e operatori sanitari di AIM, come il nostro servizio Chiedi a un esperto, che consente ai pazienti di contattare un assistente medico per il melanoma con le loro domande, e il nostro programma Peer Connect, che mette in contatto i pazienti di nuova diagnosi con veterani del melanoma, fungono da modelli per altre basi del cancro.



APPENDICE: DIAGNOSI E MONITORAGGIO DEL MELANOMA DI STADIO IV

INTRODUZIONE

Questa sezione discute alcuni dei modi in cui il tuo oncologo diagnosticherà e valuterà il melanoma di stadio IV. Una volta che a un paziente viene diagnosticata la malattia in stadio IV, molti di questi test possono essere ripetuti anche durante la stadio di monitoraggio.

SEGNI CLINICI DELLA MALATTIA IN STADIO IV

Il melanoma in stadio IV può essere sospettato sulla base dei test di imaging o potresti aver avuto sintomi che hanno preoccupato il tuo team sanitario. Questi sintomi possono includere:

- Linfonodi duri o ingrossati
- Nodulo duro sulla pelle
- Stanchezza
- Perdita
- Ingiallimento della pelle
- Accumulo di liquidi nella zona della pancia
- Dolore allo stomaco

Sintomi specifici possono essere associati al melanoma che si è diffuso in alcune regioni del corpo. Ad esempio, la difficoltà a riprendere fiato o una tosse che non scompare possono essere correlati a metastasi polmonari. Un forte mal di testa o convulsioni possono derivare dal melanoma che si è diffuso al cervello. Pertanto, è importante rimanere in stretto contatto con il tuo team sanitario sui nuovi (e inspiegabili) sintomi dopo che ti è stato diagnosticato un melanoma, indipendentemente dallo stadio. Alcuni di questi sintomi associati a specifiche aree di diffusione del cancro sono mostrati nel Grafico A.

Melanoma in stadio IV

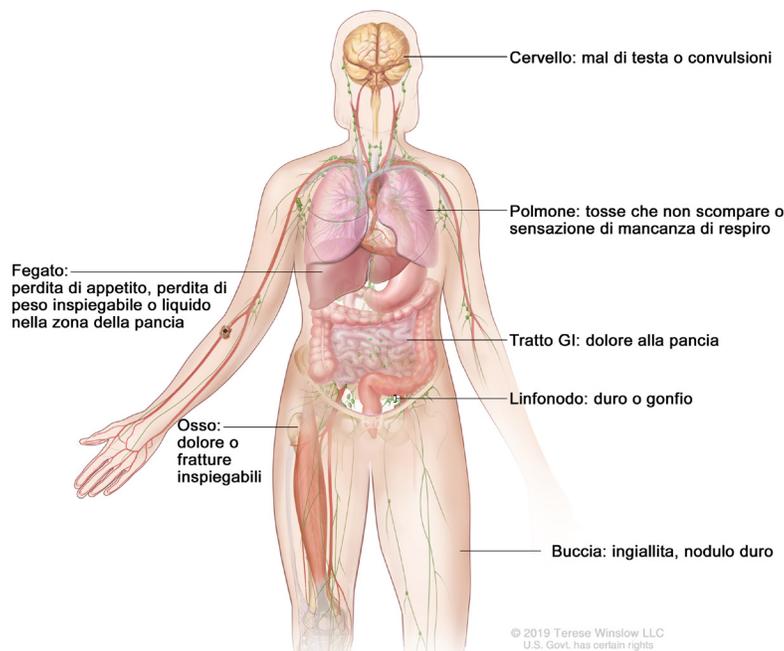


Grafico A: sintomi specifici associati al melanoma che si è diffuso a diverse regioni del corpo. Adattato con il permesso di Terese Winslow.

Oltre alla valutazione clinica, il tuo team oncologico utilizzerà l'imaging e una serie di test patologici per determinare l'entità del cancro e le sue caratteristiche.

IMAGING

Imaging significa scattare foto di ciò che sta accadendo all'interno del tuo corpo. I test di imaging sono strumenti molto importanti che il tuo team di oncologia utilizzerà per diagnosticare e monitorare il melanoma in stadio IV. Questi test sono utili per cercare e valutare le metastasi. Qui forniamo una breve panoramica di alcuni di questi test di imaging.

La tomografia computerizzata (TC) o la tomografia assiale computerizzata (CAT) Scan è una tecnica di scansione di immagini che utilizza i raggi X da diverse angolazioni per creare un'immagine tridimensionale dell'interno del tuo corpo. Le scansioni TC possono essere utilizzate con o senza un materiale chiamato contrasto. **I materiali di contrasto** sono sostanze che aiutano a far risaltare determinate aree o strutture del corpo. Questo aiuta a rendere le immagini che il radiologo vede più facili da interpretare. Possiamo pensare che le scansioni TC ci aiutino a trovare i tumori e a capire la loro struttura.

La tomografia a emissione di positroni (PET scan) è un test che utilizza un farmaco radioattivo (un tracciante). Il tracciante viene iniettato in una vena e si deposita in parti del corpo che utilizzano molto zucchero per crescere. Possiamo pensare a questo come a un test della funzione (attività) delle cellule. Un'area che "si illumina" su una scansione PET potrebbe essere un'area che ha il cancro o un'area infiammata da artrite o lesioni. Poiché questo test potrebbe rilevare altre cose che non sono il cancro, viene spesso utilizzato insieme a una TAC come descritto di seguito.



TOMOGRAFIA ASSIALE

COMPUTERIZZATA/TAC è un metodo di imaging che combina la TC con la PET per fornire informazioni dettagliate sia sulla struttura (TC) che sulla funzione (PET) delle cellule e dei tessuti del corpo. La sovrapposizione aiuta il radiologo a essere sicuro che una regione di preoccupazione è il cancro, come quando le immagini TC e PET si allineano. Un esempio di sovrapposizione PET/TC è mostrato nel Grafico B.

La risonanza magnetica (MRI) è una tecnica di scansione che utilizza magneti e onde radio per generare immagini degli organi del corpo (vedi grafico C). Non usa i raggi X. A volte il test viene utilizzato con il contrasto. Altre volte non lo è. La risonanza magnetica è il miglior test per l'imaging del cervello. **Poiché il melanoma si diffonde spesso al cervello, tutti i pazienti con melanoma in stadio IV dovrebbero sottoporsi a una risonanza magnetica cerebrale, se possibile.** Tuttavia, alcune persone non possono ricevere test di risonanza magnetica a causa dei metalli nei loro corpi o per altri motivi. Queste persone dovrebbero quindi sottoporsi a una TC del cervello, se necessario. La risonanza magnetica può essere utilizzata anche per visualizzare altre aree del corpo in cui sono presenti tessuti molli da valutare. Non ci sono radiazioni associate a un test MRI.

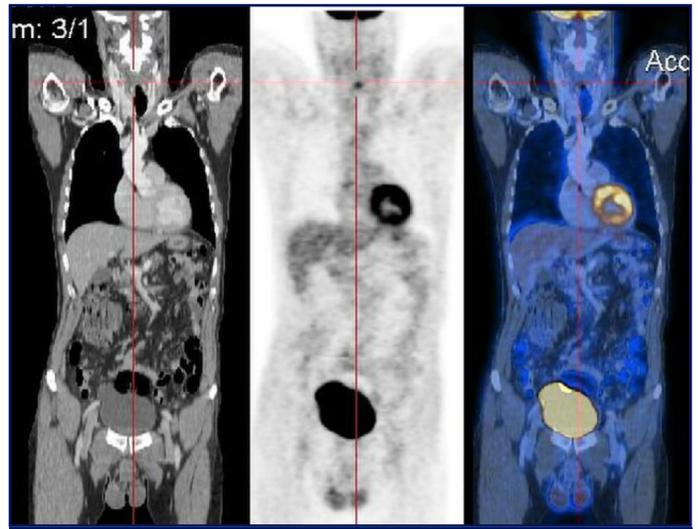


Grafico B. TC (pannello più a sinistra), scansione PET (pannello centrale) e PET/TC (pannello a destra) che mostrano i risultati sovrapposti. Riprodotto da Wikimedia Commons, per gentile concessione di Creative Commons Attribution.

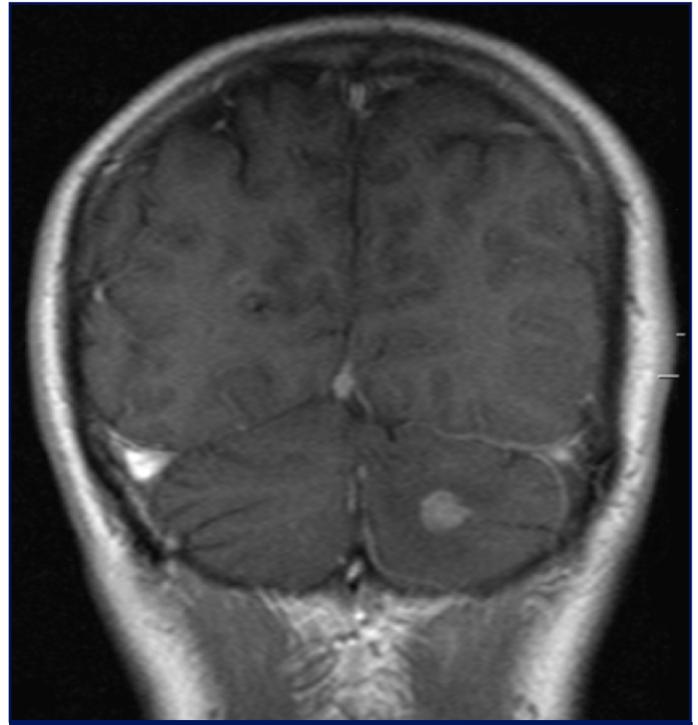


Grafico C. Risonanza magnetica cerebrale che mostra metastasi (aree bianche). Da Wikimedia Commons, per gentile concessione di Nevil Dilmen.

BIOPSIA

Se l'imaging o l'esame clinico suggeriscono che hai un melanoma in stadio IV, molto probabilmente verrà utilizzata una biopsia per confermarlo. La biopsia può essere utilizzata anche per ottenere tessuto per ulteriori analisi da parte di un patologo. I tipi di biopsie che possono essere eseguiti sono elencati di seguito.

Biopsia cutanea: Se hai una metastasi sospetta lontana dalla tua primaria, ti sottoporrai a una biopsia cutanea. Ciò comporta il taglio della macchia o del nodulo e l'invio al laboratorio per essere testato.

Biopsia con ago sottile: È qui che il medico usa un ago sottile e cavo per rimuovere un piccolo pezzo di tessuto per vedere se il cancro è presente. Viene spesso utilizzato per valutare i linfonodi o altre strutture. A volte viene utilizzato un anestetico locale per intorpidire l'area. Se è necessario controllare una struttura lontana dalla superficie corporea, come fegato o polmone, è possibile utilizzare un test di imaging come un'**ecografia** (test di imaging che utilizza onde sonore) o una TAC per guidare l'ago in posizione.

Biopsia con ago centrale: Questa biopsia utilizza un ago che ha un diametro più ampio rispetto a una biopsia con ago sottile. Questo tipo di biopsia viene in genere utilizzato per campionare tumori più grandi. Con questa procedura, il medico rimuove un piccolo cilindro di tessuto per analizzarlo.

Biopsia escissionale o incisionale: L'intero tumore (**escissionale**) o una piccola parte di un tumore di grandi dimensioni (**incisionale**) viene rimosso. Questo tipo di biopsia spesso può essere eseguita utilizzando l'anestesia locale o regionale. Tuttavia, se il tumore si trova all'interno del torace o dell'addome (pancia) potrebbe richiedere un'**anestesia generale**, il che significa farmaci che ti inducono un sonno profondo.

Biopsia escissionale del linfonodo (rimozione chirurgica): In questa tecnica di biopsia, viene rimosso un intero linfonodo ingrossato. A volte viene utilizzato quando le grandi dimensioni del linfonodo suggeriscono che il melanoma ha preso il sopravvento sull'intero linfonodo.

Biopsia endoscopica: Questa è una procedura in cui il medico utilizza uno spesso tubo luminoso flessibile (un **endoscopio**) per guardare all'interno di diverse parti del corpo. L'endoscopio può quindi essere utilizzato per campionare il tessuto che potrebbe essere il cancro. Questo tipo di biopsia potrebbe essere utilizzato per ottenere un campione dall'esofago, dai polmoni o dall'intestino.

Biopsie laparoscopiche, toracoscopiche e mediastinoscopiche: Questi tipi di biopsie vengono utilizzati per raggiungere aree che un endoscopio non può raggiungere. Per questi tipi di biopsie, il chirurgo taglia la regione e quindi passa un tubo per guardare all'interno ed eseguire una biopsia. Il termine prima dell'oscilloscopio spiega quale parte del corpo viene campionata (p. es., la biopsia toracoscopica viene prelevata dal torace).