



**PSDTA Melanoma Cutaneo**

## **Allegato 6 : Principi di terapia sistemica**

**Anno di pubblicazione 2024**

## PRINCIPI DI TERAPIA SISTEMICA

- Pazienti con melanoma in situ e melanoma in stadio I-II: non è indicata ulteriore terapia medico-chirurgica ma follow-up (vedi prevenzione terziaria).
- Pazienti con melanoma stadio IIB e IIC: è disponibile terapia adiuvante con pembrolizumab
- Pazienti con melanoma in stadio III e IV NED (no evidence of disease): possibilità di terapia medica in regime adiuvante
- Pazienti con melanoma in stadio IV: possibilità di ulteriori approcci chirurgici o con terapia medica in regime terapeutico.

L'iter terapeutico nei pazienti in stadio IIB-IIC, III, IV NED e IV viene discusso al GIC dermo-oncologico, successivamente all'esecuzione di recenti esami strumentali per la corretta stadiazione di malattia e della ricerca della mutazione di BRAF sulle cellule del melanoma (a livello della lesione primitiva o, meglio, a livello delle metastasi).

- Pazienti in stadio IIB-IIC NED: una terapia adiuvante con anti-PD-1 (pembrolizumab) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (indipendentemente dallo status mutazionale).
- 
- Pazienti in stadio III e IV NED: una terapia adiuvante con anti-PD-1 dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.
- Pazienti in stadio III e mutazione BRAF V600: una terapia adiuvante con anti-BRAF e anti-MEK (dabrafenib e trametinib) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.

### Biopsia lesione metastatica

La biopsia della lesione metastatica – quando fattibile – deve essere considerata, in quanto può aiutare a confermare la diagnosi di malattia metastatica (specialmente nel caso di singola metastasi), può identificare lesioni non maligne o un nuovo primitivo, permette di identificare una variazione dello stato mutazionale delle metastasi rispetto al tumore primitivo, la biopsia del sito metastatico può fornire elementi utili per la scelta del trattamento sistemico ottimale.

### Terapia in stadio III inoperabile, BRAF mut

- Pazienti in stadio III non operabile o stadio IV, in presenza di mutazione di BRAF V600, qualora indicata la terapia target: il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione.

### Terapia in stadio III inoperabile, IV- BRAF WT/BRAF mut

- Pazienti in stadio III non operabile o stadio IV in cui è indicata l'immunoterapia: il trattamento con anti-PD-1 dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta. In tali pazienti, in caso di beneficio clinico della terapia (risposta completa, risposta parziale o stabilità di malattia), può essere presa in considerazione l'interruzione dell'immunoterapia dopo 2 anni rispetto al medesimo trattamento somministrato fino a progressione di malattia. Nei pazienti con melanoma avanzato che hanno interrotto la terapia con anti-PD-1 in assenza di progressione o tossicità può essere presa in considerazione la ripresa di terapia con anti-PD-1 in caso di progressione di malattia.

Nei pazienti con stadio III non operabile o stadio IV il trattamento con nivolumab+ipilimumab può essere preso in considerazione in prima intenzione, in alternativa ad anti-PD-1 o ipilimumab, in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche o espressione del PDL-1 inferiore all'1%.

A breve sarà disponibile una ulteriore combinazione di farmaci immunoterapici (nivolumab+ relatlimab)

## Metastasi cerebrali

- La radioterapia panencefalica può essere presa in considerazione nei pazienti con lesioni cerebrali multiple non operabili o per i quali non sia indicato un trattamento radiochirurgico stereotassico.
- La radioterapia stereotassica dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione nel paziente con metastasi encefaliche con un numero di lesioni  $\leq 4$  e malattia oligometastatica.
- La radioterapia stereotassica potrebbe essere presa in considerazione come prima opzione nel paziente con metastasi encefaliche con un numero da 5 a 10 e malattia oligometastatica in casi selezionati.
- Nei pazienti con melanoma oligometastatico e asintomatici per lesioni encefaliche, può essere presa in considerazione l'integrazione di radioterapia stereotassica con l'immunoterapia.

Nei pazienti con metastasi encefaliche e con mutazione BRAF V600 può essere preso in considerazione il trattamento con target therapy o con immunoterapia.

## Metastasi ossee

- Il trattamento radiante può essere preso in considerazione, inoltre, in presenza di lesioni ossee sintomatiche (soprattutto vertebrali) o a rischio di frattura
  - Il trattamento con bifosfonati o denosumab viene preso in considerazione come pratica clinica assodata
  - - in caso di evidenza di metastasi ossee litiche o miste che necessitino di trattamento per la riduzione del rischio di eventi scheletrici avversi oppure in caso di ipercalcemia.
  - -previa valutazione con panoramica dentaria e visita odontostomatologica per escludere controindicazioni a terapia.
- con monitoraggio di funzionalità renale e calcemia per acido zoledronico, calcemia per denosumab

## Elettrochemioterapia

- L'elettrochemioterapia (ECT) è una tecnica per il trattamento di metastasi cutanee di diversa origine, molto frequentemente localizzate agli arti, che combina elettroporazione e chemioterapia e permette di aumentare l'azione di farmaci citotossici che normalmente non attraversano con facilità la membrana cellulare, e che consente di ottenere percentuali di risposta dal 60% fino al 90% delle lesioni trattate. L'ECT è un trattamento locale che ha anche indicazione in un contesto di palliazione per contenere il dolore e/o sanguinamento, il cui limite può consistere nella ridotta attività su lesioni di maggiori dimensioni.

## Chemioterapia

Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione dopo trattamento con farmaci BRAF e MEK inibitori (nella popolazione con mutazione BRAF V600) o con immunoterapia, oppure nelle condizioni in cui queste terapie siano controindicate. Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina e solo in casi selezionati, di regimi polichemioterapici o biochemioterapici.