

# LINEE GUIDA MELANOMA

---

**Aggiornamento 2018**

Mario Mandalà

Oncologia Medica

ASST Papa Giovanni XXIII

Chairman Systemic therapy EORTC melanoma group

# Linee Guida Melanoma 2018

- **Coordinatore**

- Paolo A. Ascierto

- **Segretario**

- Alessandro M. Minisini

- **Estensori**

- Gerardo Botti
- Vanna Chiarion Sileni
- Corrado Caracò
- Mario Mandalà
- Daniela Massi
- Paolo Muto
- Giuseppe Palmieri
- Mario Santinami
- Ignazio Stanganelli
- Alessandro Testori

- **Revisori**

- Anna Maria Di Giacomo
- Virginia Ferraresi
- Michele Guida
- Roberto Patuzzo
- Paola Queirolo
- Carlo R. Rossi

- **Rappresentanti pazienti**

- Francesca Tracò

# Forza della raccomandazione clinica

| Forza della raccomandazione clinica | Terminologia                                                                                                                                                                     | Significato                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Positiva Forte</b>               | “Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”                           | L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)                                                                                                                                                    |
| <b>Positiva Debole</b>              | “Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”          | L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)                                                                            |
| <b>Negativa Debole</b>              | “Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy” | L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici) |
| <b>Negativa Forte</b>               | “Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”                           | L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)                                                                                                                                                         |

# Principali novità 2018

- Rivista e rivotata la raccomandazione in merito alla dissezione linfonodale di completamento dopo linf sentinella positivo.
- Aggiornate le raccomandazioni per il follow-up.

# Trattamento della malattia iniziale

- **Q10: Nei pazienti con melanoma dal pT1b in poi e senza evidenza di linfonodi clinicamente manifesti è indicata la biopsia del linfonodo sentinella?**
  - **GRADE**

## RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con melanoma da pT1b in poi la biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione/intenzione

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Qualità globale delle evidenze: **MOLTO BASSA**

# Trattamento della malattia iniziale

- Q11: Nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione >75% è indicata la biopsia del linfonodo sentinella?**

| Qualità globale dell'evidenza | Raccomandazione clinica                                                                                            | Forza della raccomandazione |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Bassa                         | Nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione > 75% può essere consigliata la biopsia del linfonodo sentinella. | Positiva debole             |

- Q13: Nei pazienti con tumore di Spitz atipico è indicata la biopsia del linfonodo sentinella?**

| Qualità globale dell'evidenza | Raccomandazione clinica                                                                                                               | Forza della raccomandazione |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Bassa                         | Nei pazienti con diagnosi di tumore di Spitz atipico la biopsia del linfonodo sentinella non dovrebbe essere presa in considerazione. | Negativa debole             |

Previa discussione in ambito multidisciplinare, la biopsia del linfonodo sentinella potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi selezionati nei quali, in virtù della particolare complessità diagnostica, non sia possibile escludere con certezza una diagnosi di melanoma e previa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici).

# Trattamento della malattia iniziale

**Q14: *Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo è indicata la dissezione linfonodale di completamento?***

- **GRADE**

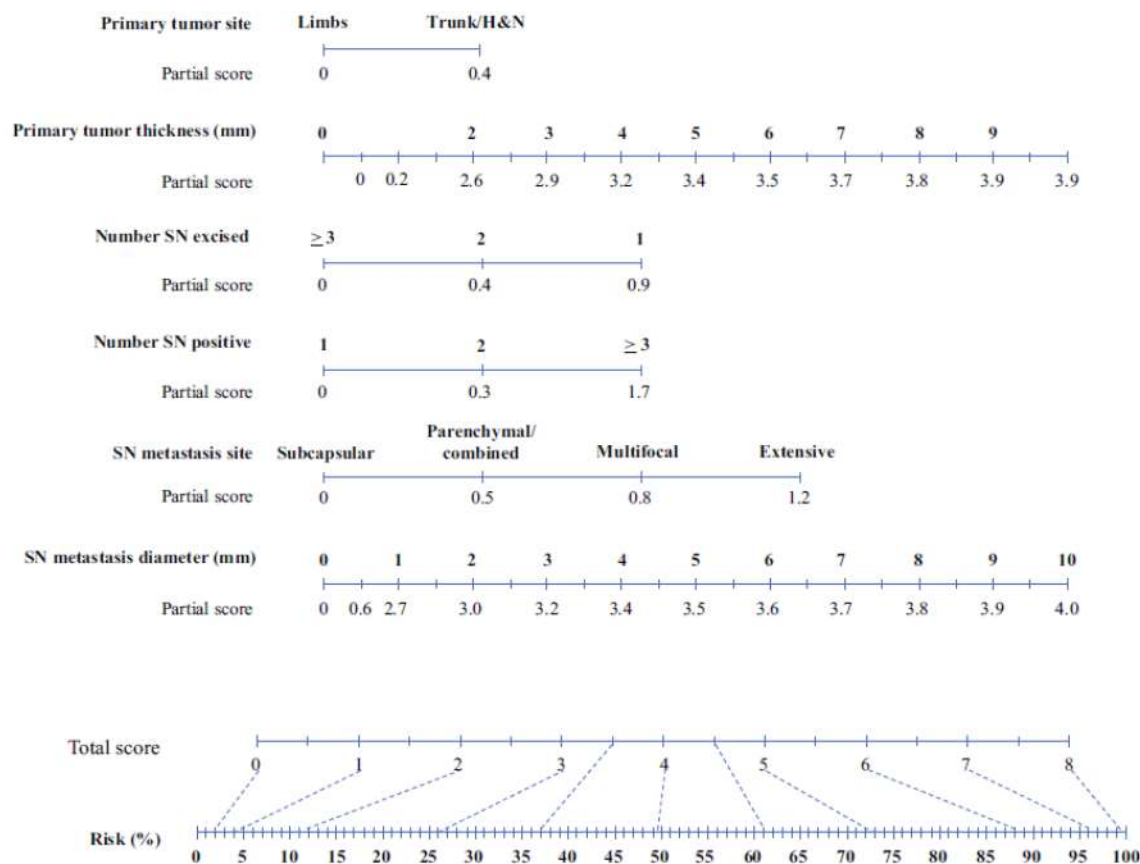
## **RACCOMANDAZIONE:**

Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo la dissezione linfonodale di completamento può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione

**Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE**

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

# Nomogramma



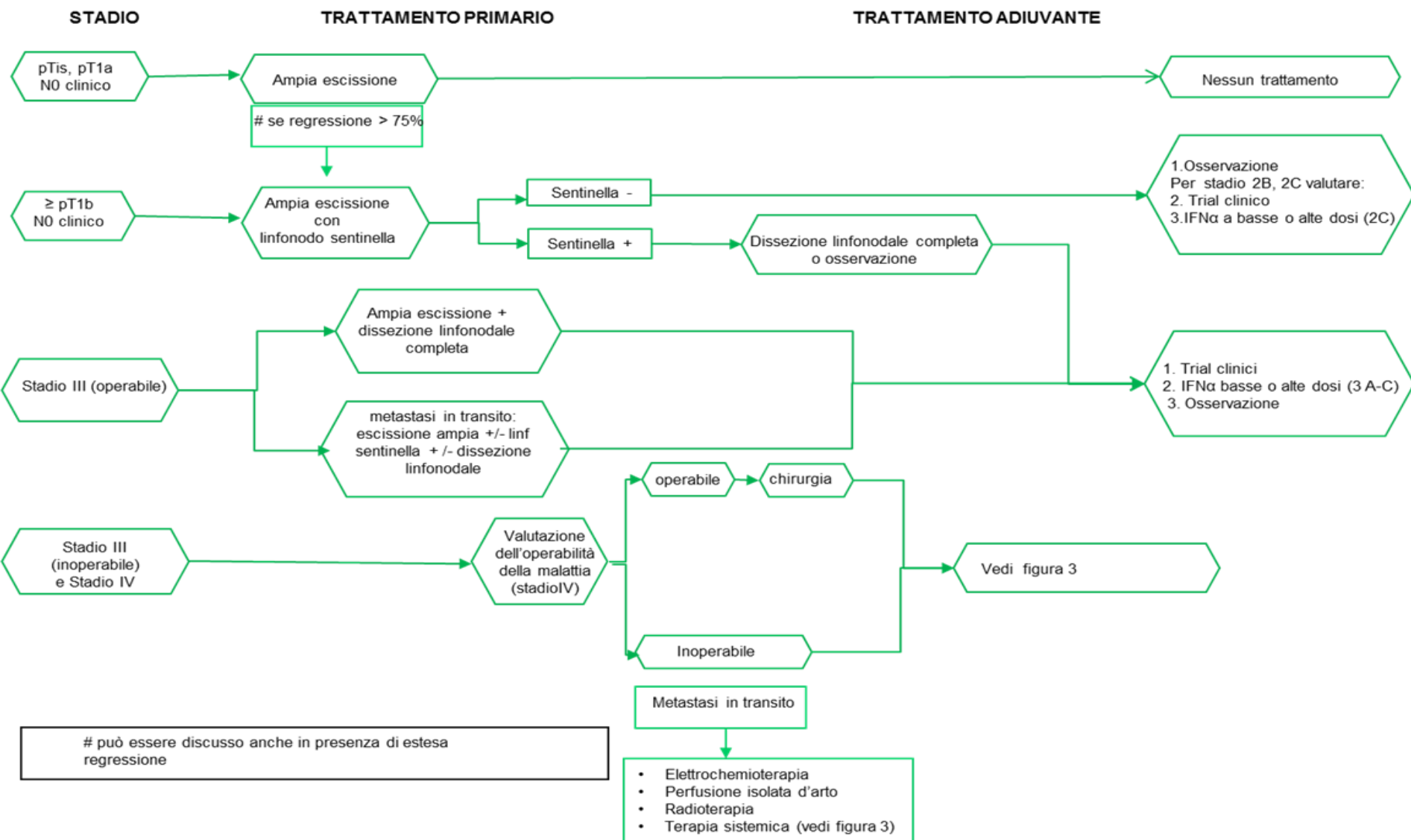
Nomogramma per la predizione della positività di linfonodi extra linfonodo sentinella (Rossi CR et al, Ann Surg Oncol 2018)

# Algoritmo trattamento melanoma iniziale

Roma  
2018



FIGURA 1



# Trattamento della malattia avanzata

- **Q21: Nei pazienti con melanoma in stadio IV o IIIC non operabile, in prima linea o linee successive, è raccomandabile il trattamento con anticorpi anti PD-1 rispetto all'ipilimumab o alla CT?**

| Qualità globale dell'evidenza | Raccomandazione clinica                                                                                                                                                                                | Forza della raccomandazione |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Moderata                      | Nei pazienti con melanoma in stadio IIIC non operabile o stadio IV, in cui è indicata immunoterapia, il trattamento con anti PD-1 dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta | Positiva Forte              |

Larkin J, et al, NEJM 2015  
 Wolchok JD et al, NEJM 2017  
 Weber J et al, Lancet Oncol 2015  
 Robert C et al, NEJM 2015  
 Robert C et al, ASCO 2017  
 Ribas A et al, Lancet Oncol 2015

# Trattamento della malattia avanzata

- **Q22: Nei pazienti con melanoma in stadio IV o IIIC non operabile è raccomandabile il trattamento con nivolumab+ipilimumab rispetto ad anti PD1 o ipilimumab?**

| Qualità globale dell'evidenza | Raccomandazione clinica                                                                                                                                                                               | Forza della raccomandazione |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Bassa                         | Nei pazienti con melanoma in stadio IV o IIIC non operabile il trattamento con nivolumab+ipilimumab può essere preso in considerazione in prima intenzione, in alternativa ad anti PD-1 o ipilimumab. | Positiva debole             |

Larkin J et al, NEJM 2015  
Wolchok JD et al, NEJM 2017  
Postow MA et al, NEJM 2015  
Hodi F et al, Lancet Oncol 2016  
Wolchok JD et al, NEJM 2017

# Trattamento della malattia avanzata

- **Q23: Nei pazienti con melanoma in stadio IV e IIIC non operabile e mutazione di BRAF V600, è raccomandabile il trattamento con BRAF e MEK inibitore, rispetto al trattamento con solo BRAF inibitore?**

| Qualità globale dell'evidenza | Raccomandazione clinica                                                                                                                                                               | Forza della raccomandazione |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Alta                          | Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIC o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, è raccomandabile il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore. | Positiva forte              |

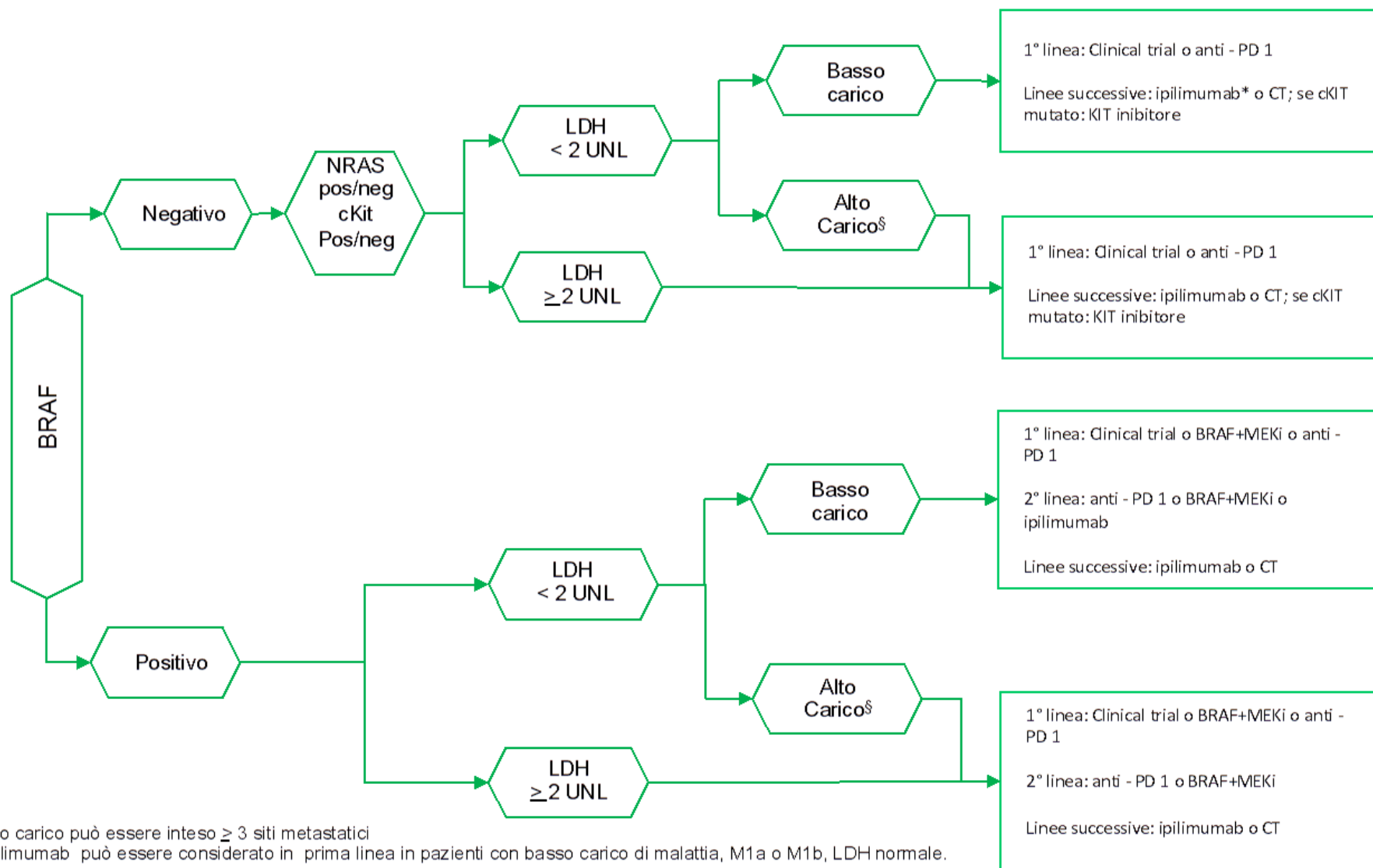
Long GV et al, Lancet. 2015  
 Long GV et al, Ann Oncol 2017  
 Robert C et al, NEJM 2015  
 Larkin J et al, NEJM 2014  
 Ascierto PA et al, Lancet Oncol 2016

# Trattamento della malattia avanzata

Roma  
2018



FIGURA 3 - Stadio IV o III inoperabile



# Metastasi encefaliche

- **Q24: Nei pazienti con metastasi encefaliche da melanoma è indicata la radioterapia encefalica?**

| Qualità globale dell'evidenza | Raccomandazione clinica                                                                                                                                                                                     | Forza della raccomandazione |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Alta                          | La radioterapia panencefalica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con lesioni cerebrali multiple non operabili o per i quali non sia indicato un trattamento radiochirurgico stereotassico | Positiva Forte              |

- **Q25: Nei pazienti con metastasi encefaliche è raccomandabile l'integrazione di immunoterapia e radioterapia rispetto a immunoterapia da sola o radioterapia da sola?**

| Qualità globale dell'evidenza | Raccomandazione clinica                                                                                                                                            | Forza della raccomandazione |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Bassa                         | Nei pazienti con melanoma oligometastatico e asintomatici per lesioni encefaliche, può essere indicata l'integrazione di radioterapia stereotassica con anti PD-1. | Positiva debole             |

Kocher M et al, JCO 2011  
Aoyama H et al, JAMA 2006  
Andrews DW et al, Lancet 2004,  
Choong ES et al, Eur J Cancer. 2017  
Long GV et al, Lancet Oncol 2018

# Metastasi encefaliche

- **Q26: *Nei pazienti con metastasi encefaliche e con mutazione BRAF V600 è raccomandabile il trattamento con target therapy?***

| Qualità globale dell'evidenza | Raccomandazione clinica                                                                                                                | Forza della raccomandazione |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Bassa                         | Nei pazienti con metastasi encefaliche e con mutazione BRAF V600 può essere preso in considerazione il trattamento con target therapy. | Positiva debole             |

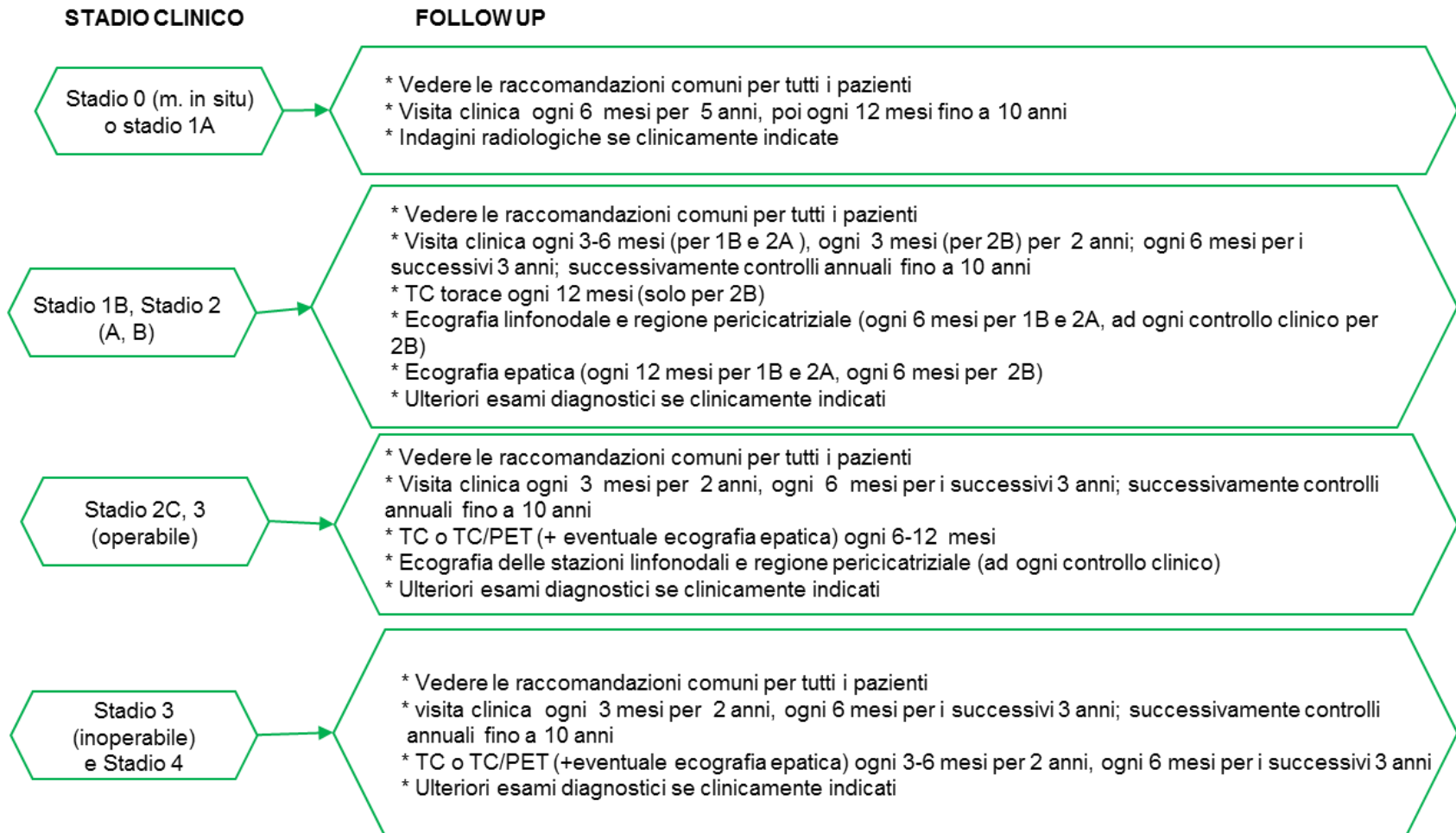
Long GV et al, Lancet Oncol. 2012  
Dummer R et al, Eur J Cancer 2014  
Davies MA et al, Lancet Oncol 2017

# Follow-up

Roma  
2018



FIGURA 2



## RACCOMANDAZIONI DI FOLLOW-UP PER TUTTI I PAZIENTI:

- Anamnesi del melanoma primitivo, della storia familiare ed altri fattori di rischio
- Educare il paziente all'autoesame mensile
- Visita dermatologica annuale (anche oltre 10 anni) o semestrale
- Indagini radiologiche se clinicamente indicate

# Integrazione cure palliative precoci

- Q28: Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al “solo practice model”?

| Qualità Globale delle evidenze GRADE | Raccomandazione clinica                                                                                                                                                         | Forza della raccomandazione clinica                                                                                                                |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Molto bassa                          | Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al “solo practice model”? | <p>Positiva forte<br/>(ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p>Positiva debole<br/>(ove non disponibile un team di cure palliative)</p> |

*a cura del il WG dei centri AIOM-ESMO accreditati per l'integrazione precoce delle cure palliative*