



## **Linee guida**

# **MELANOMA**

**Edizione 2016**



<b>Coordinatore</b>	Paolo A. Ascierto	Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" - Napoli
<b>Segretario</b>	Alessandro M. Minisini	Oncologia – Azienda Ospedaliero Universitaria. S. M. della Misericordia - Udine
<b>Estensori</b>	Gerardo Botti	Anatomia Patologica e Citopatologia - Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" - Napoli
	Vanna Chiarion-Sileni	Oncologia del melanoma e esofago - Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova
	Mario Mandalà	Oncologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Cancer Center-Bergamo
	Daniela Massi	Anatomia Patologica - Università degli Studi - Firenze
	Nicola Mozzillo	Chirurgia Oncologica Melanoma - Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" – Napoli
	Paolo Muto	Radioterapia – Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale"- Napoli
	Giuseppe Palmieri	Unità di Genetica dei Tumori, Istituto di Chimica Biomolecolare (ICB), CNR - Sassari
	Mario Santinami	S.C. Melanoma Sarcoma- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori- Milano
	Ignazio Stanganelli	Oncologia Dermatologica e Clinica Dermatologica –IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per la Cura e lo Studio dei Tumori, Meldola (FC) e Università degli Studi di Parma-Parma
	Alessandro Testori	Chirurgia Dermatologica, Istituto Europeo di Oncologia-Milano
<b>Revisori</b>	Virginia Ferraresi	AIOM Oncologia Medica 1 - Istituto Regina Elena - Roma
	Michele Guida	AIOM Istituto Tumori - U.O. Oncologia Medica e Sperimentale - Bari
	Michele Maio	AIOM Immunoterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese-Siena
	Paola Queirolo	IMI Oncologia Medica 2 – IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, IST-Genova
	Carlo R. Rossi	IMI Chirurgia Oncologica, Istituto Oncologico Veneto IRCCS e Università di Padova-Padova

## Indice


1. Dati epidemiologici.....	7
2. Aspetti correlati alla prevenzione .....	7
2.1 Prevenzione primaria.....	7
2.2 Prevenzione secondaria .....	10
3. Inquadramento diagnostico .....	11
3.1 Biopsia delle lesioni sospette.....	11
3.2 Diagnosi e Fattori Prognostici .....	11
3.3 Stadiazione Patologica .....	17
4. Trattamento della malattia iniziale .....	18
4.1 Chirurgia del melanoma primitivo .....	18
5. Stadiazione clinico/strumentale .....	21
6. Terapia adiuvante.....	22
7. Gestione del Follow Up .....	25
8. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive .....	28
8.1 Chirurgia (stadio IV-IIIc in transit).....	28
8.2 Terapia sistemica.....	29
8.3 Trattamento delle recidive .....	35
9. Melanoma uveale.....	36
9.1 Epidemiologia.....	36
9.2 Diagnosi cito-istologica e molecolare.....	36
9.3 Diagnosi clinica .....	37
9.4 Fattori prognostici .....	37
9.5 Terapia del tumore primitivo .....	38
9.6 Terapia della malattia metastatica .....	38
10. Il Melanoma primitivo delle mucose .....	39
10.1 Diagnosi.....	40
10.2 Stadiazione.....	40
10.3 Terapia della malattia locoregionale .....	40
10.4 Terapia della malattia metastatica .....	40
11. Figure .....	42
12. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE .....	44
13. Bibliografia.....	47

Allegata tabella evidenze GRADE

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze è stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico alla fine di ogni linea guida).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
<b>B</b> 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	<b>Positiva debole</b>

### (1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

#### Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la "**fiducia**" nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

### Qualità Globale delle Evidenze SIGN

<b>A</b>	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
<b>B</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
<b>C</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

**Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il SIGN** in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE come metodo per la sola valutazione della qualità delle evidenze suddivisa in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA\*.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>ALTA</b>	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	<b>Positiva forte</b>

### (2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

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)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<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)

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.\* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

\* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

## 1. Dati epidemiologici

Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente nel mondo interessano le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania (1). L'incidenza è maggiore nella razza caucasica. Si tratta di uno dei principali tumori che insorge in giovane età e attualmente in Italia costituisce il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 49 anni ed oltre il 50% dei casi di melanoma viene diagnosticato entro i 59 anni (2).

In Italia sono quasi 10.500 i nuovi casi attesi nel 2013 (con una lieve preponderanza nei maschi) (2).

Tuttavia questa deve essere considerata solo una sottostima a causa della presenza di un numero di melanomi superficiali di piccole dimensioni o in situ che vengono asportati e non analizzati da un punto di vista istopatologico oppure non vengono registrati dai Registri Tumori AIRTUM per le forme di melanoma in situ.

L'incidenza del melanoma tende ad aumentare continuamente; nei soggetti di sesso maschile più rapidamente rispetto a qualunque altra neoplasia, mentre nelle donne è secondo solo alla neoplasia polmonare. Attualmente, il melanoma invasivo rappresenta la decima neoplasia come incidenza nel maschio e la settima nella femmina (2). Negli USA il melanoma rappresenta il 5% dei nuovi casi stimati di neoplasia nel sesso maschile e il 4% nel sesso femminile. Inoltre, tra 0 e 39 anni è la seconda neoplasia per frequenza. Questo a sottolineare l'impatto di questa patologia nella popolazione più giovane (3).

Nell'Unione Europea l'incidenza di melanoma è di 9 casi/100.000 per anno; tende ad aumentare con la latitudine con maggiore prevalenza nelle popolazioni con scarsa pigmentazione (12-17 casi/100.000 per anno) rispetto a quelle dei paesi mediterranei (3-5 casi/100.000 per anno). La mortalità è di 2,3 casi/100.000 per anno e rispetto all'incidenza risulta meno influenzata dalla latitudine(1).

In Italia nel periodo 2003-2005 il melanoma cutaneo ha rappresentato il 2,1% di tutti i tumori diagnosticati fra gli uomini e il 2,6% di quelli diagnosticati nelle donne; in termini di mortalità ha rappresentato lo 0,9% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e l'1,0% nelle donne (2).

Nell'area coperta dai Registri Tumori sono stati diagnosticati in media ogni anno 14,3 casi di melanoma cutaneo ogni 100.000 uomini e 13,6 ogni 100.000 donne.

Esiste tuttavia una notevole variabilità geografica nell'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro Paese con un evidente trend decrescente Nord-Sud: infatti i registri del Sud Italia hanno tassi di incidenza fino a due volte più bassi rispetto a quelli dei registri delle aree del Centro-Nord Italia.

L'analisi dei trend di incidenza, espressi come stima annuale del cambiamento percentuale del tasso standardizzato "APC" (Annual Percentage Change), ha mostrato un significativo aumento negli uomini (I-APC 1996-2010: +3,5%) e nelle donne (I-APC 1996-2010: +3,6%).

Come in molti Paesi Occidentali si è osservato nel corso degli ultimi anni un aumento notevole dell'incidenza: in Italia è quasi raddoppiata nel giro di dieci anni, mentre la mortalità è sostanzialmente stabile (2).

## 2. Aspetti correlati alla prevenzione

### 2.1 Prevenzione primaria

#### 2.1.1 Genetica

Il ruolo dell'ereditarietà nello sviluppo del melanoma è da sempre stato indagato. Anche se fino al 10% dei pazienti affetti da melanoma riferiscono almeno 1 familiare di primo grado affetto da tale patologia, si stima che solamente l'1-2% dei melanomi siano attribuibili ad un difetto genetico ereditato (4). La ricerca ha permesso di individuare i geni che possono determinare una suscettibilità al melanoma tra cui il gene CDKN2A che codifica per 2 proteine deputate al controllo negativo del ciclo cellulare: p16 e p14 (5). La mutazione di questo gene è stata riscontrata nel 20-30% delle famiglie sospettate di avere un melanoma ereditario. In poche famiglie di soggetti affetti da melanoma è stata descritta una mutazione del gene CDK4 che altera il sito di interazione con la proteina p16, con conseguente deregolazione del ciclo cellulare.

Anche se non è stato descritto alcun impatto clinico nella gestione del paziente con melanoma e mutazione germinale in CDKN2A (6), il test genetico per la valutazione dello stato mutazionale di CDKN2A andrebbe proposto nel caso di sospetto di forte familiarità per melanoma, cioè in pazienti affetti da melanoma con

almeno due famigliari di primo grado affetti da tale patologia (in totale, almeno 3 casi affetti tra parenti di primo grado) ovvero in pazienti affetti da melanoma con almeno un famigliare di primo grado affetto da tale patologia ed almeno uno dei casi con melanoma multiplo (in totale, almeno 3 melanomi tra parenti di primo grado). Questo al fine di identificare le famiglie ad alto rischio di malattia, in cui attuare educazione alla prevenzione primaria e secondaria (7,8) **[Livello di evidenza 2]**.

### 2.1.2 Etiologia

L'esposizione al sole è da sempre considerata un fattore causale per il melanoma insieme a fattori genetici. Da alcune revisioni emerge una relazione tra il tipo di esposizione ai raggi solari, l'età ed il rischio di sviluppare un melanoma. L'esposizione intermittente e prolungata sembra svolgere un ruolo maggiore rispetto all'età in cui ci si espone al sole, anche se l'esposizione in età infantile/adolescenziale determina un maggior rischio rispetto all'età più avanzata (10-12). La relazione tra lunghezza d'onda ed induzione del melanoma è ancora sconosciuta. E' noto il ruolo dei raggi UVB sulla possibilità di indurre scottature e con queste anche il melanoma; vi sono anche alcune evidenze sul ruolo degli UVA rispetto alla patogenesi del melanoma.

Green et al hanno rilevato che l'utilizzo di creme con filtro solare ha ridotto il rischio di melanoma (12) **[Livello di evidenza 1+]**. Si tratta di uno studio prospettico (1992-2006) condotto su uno specifico campione di 1.621 residenti nel Queensland, randomizzati per applicazioni giornaliere al viso e agli arti di creme solari in combinazione con 30 mg di beta carotene vs placebo per os ed in crema, rispettivamente. Il gruppo che ha utilizzato le creme protettive solari e il supplemento di beta carotene ha mostrato una riduzione significativa del numero di melanomi osservati rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia lo studio ha mostrato alcune limitazioni cliniche e metodologiche (13,14). In particolare, l'analisi solo di due sedi cutanee (testa/arti superiori) con pattern di esposizione solare cronica e la valutazione di un sottogruppo di popolazione non comparabile con le popolazioni Europee e Nord Americane che si espongono intenzionalmente al sole con lo scopo dell'abbronzatura (13).

Numerosi studi hanno valutato l'associazione tra rischio di melanoma e l'uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura.

Sono state pubblicate meta-analisi (15,16) ed un ampio studio caso-controllo di popolazione (17). I risultati complessivi evidenziano un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura e che il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età.

Inoltre, è stato rilevato che l'utilizzo di lampade artificiali con differenti emissioni UV comporta un rischio maggiore di melanoma nei soggetti sottoposti a radiazioni UVA con un aumento di rischio proporzionale agli anni ed al numero di sedute di esposizione.

Questi dati supportano le indicazioni della IARC ossia che l'abbronzatura ottenuta con lampade e/o lettini per l'abbronzatura è cancerogena per l'uomo e dovrebbe essere evitata per ridurre il rischio di melanoma della cute (18) **[Livello di evidenza 2++]**.

In letteratura si stanno accumulando dati sempre più consistenti relativi ad una correlazione tra esposizione a derivati del petrolio e benzene e lo sviluppo di melanoma, specialmente in particolari posti di lavoro ed in sedi mai esposte al sole (19,20).

Peraltro, agenti quali lo stesso benzene, sembrano in grado, attraverso l'attivazione di oncogeni, di indurre un'ulteriore progressione nella storia clinica del melanoma (21).

In Italia dati recenti del progetto SENTIERI dell'ISS-AIRTUM Working Group hanno evidenziato un notevole aumento di incidenza del melanoma (+ 24% maschi e + 14 % donne) nella popolazione residente nelle aree in prossimità di fonti ambientali di emissione / rilascio di inquinanti ambientali prodotti da industrie chimiche, prodotti petrolchimici e raffinerie, acciaierie, centrali elettriche, miniere e/o cave, aree portuali, di amianto o di altre fibre minerali, discariche e inceneritori) (22).



Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Moderata</b>	In caso non si possa evitare l'esposizione prolungata alla luce solare, l'utilizzo di creme con filtro solare e altro metodo di fotoprotezione deve essere raccomandato sempre in associazione a tempi di esposizioni ridotti (12).	<b>Positiva forte</b>

Anche la dieta potrebbe avere un ruolo nel rischio di sviluppare il melanoma; infatti il consumo di caffè, tè verde, pomodori o broccoli potrebbe ridurre l'incidenza della malattia, mentre il consumo di agrumi (specialmente pompelmo) sembrerebbe associato ad un incremento del rischio (23,24).

### 2.1.3 Fattori di rischio

I principali fattori di rischio per il melanoma includono: il numero di nevi comuni e atipici, le caratteristiche fenotipiche, la storia familiare o personale di melanoma e/o carcinomi e lesioni precancerose ed il pattern di esposizione alle radiazioni ultraviolette [**Livello di evidenza 1++** (10,15,25,27), **Livello di evidenza 2++** (26), **Livello di evidenza 2+** (28)] (vedi Tabella 1).

**Tabella 1**

	Fattore di rischio	SRR
Presenza di nevi melanocitici	16-40 nevi comuni	RR:1.47, 1.36-1.59
	41-60 nevi comuni	RR:2.24, 1.90-2.64
	61-80 nevi comuni	RR:3.26, 2.55-4.15
	81-100 nevi comuni	RR:4.74, 3.44-6.53
	101-120 nevi comuni	RR:6.89, 4.63-10.25
	1 nevo atipico	RR:1.60, 1.38-1.85
	2 nevi atipici	RR:2.56, 1.91-3.43
	3 nevi atipici	RR:4.10, 2.64-6.35
	4 nevi atipici	RR:6.55, 3.65-11.75
	5 nevi atipici	RR:10.49, 5.05-21.76
	Nevo melanocitico congenito largo (> 20 cm)	2%
Caratteristiche fenotipiche	Presenza di numerose lentiggini	RR:2.10, 1.80-2.45
	Fototipo I	RR:2.09, 1.67-2.58
	Colore rosso o chiaro di capelli	RR:3.64, 2.56-5.37
	Occhi chiari	RR:1.47, 1.28-1.69
	Pelle chiara	RR:2.06, 1.68-2.52
Storia familiare o personale di melanoma, tumori cutanei non melanoma, lesioni cutanee premaligne	Storia familiare di melanoma	RR: 1.74, 1.41-2.14
	Pregresso melanoma in situ	SIR: 4.59, 4.37-4.82
	Pregresso melanoma invasivo	SIR: 5.42, 5.23-5.61
	Pregressi tumori cutanei non-melanoma e lesioni premaligne	RR:4.28, 2.80-6.55
	Presenza di lentigo attiniche (danno attinico)	RR:1.61, 1.31-1.99
Pattern di esposizione a radiazioni ultraviolette	Esposizione solare intensa e intermittente	RR:1.20, 1.08-1.34
	Pregresse ustioni solari	RR:2.02, 1.24-3.29
	Esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali	RR: 1.87, 1.41-2.48
	Esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali prima dei 35 anni	RR: 2.03, 1.73-2.37

SRR: Summary Relative Risk; RR: Relative Risk (95% CI); SIR: Standardized incidence ratio (95% CI).

## 2.2 Prevenzione secondaria

### 2.2.1 Diagnosi clinica

Le lesioni cutanee considerate sospette devono sempre essere esaminate in presenza di un'adeguata illuminazione e con l'ausilio della dermoscopia. Una serie di fattori ispettivi devono necessariamente essere presi in considerazione per poter ritenere una lesione meritevole di escissione attraverso l'adozione di checklist o sistema ABCDE (vedi Tabella 2) (28,29). **[Livello di evidenza 2++]**. La diagnosi clinica di melanoma è generalmente difficoltosa ed è condizionata direttamente dall'esperienza del clinico con sensibilità oscillante tra il 50 e l'85% (30).

Un altro indicatore clinico utilizzato per il riconoscimento dei melanomi è il segno del "brutto anatroccolo". La sua identificazione è correlata al fatto che in un determinato individuo i nevi generalmente hanno le medesime caratteristiche. Il "brutto anatroccolo" è un nevo con caratteristiche diverse rispetto agli altri nevi dello stesso individuo e pertanto è più elevata la possibilità che sia un potenziale melanoma (31,32).

Rimane infine lo "zoccolo duro" rappresentato dall'identificazione del melanoma nodulare che, per la rapida crescita e le caratteristiche biologiche, è aggressivo e con prognosi infausta. Nel caso di lesioni rilevate sospette (papulose o nodulari), in particolare negli anziani, i parametri di valutazione sono: recente insorgenza, rapida crescita, consistenza dura della lesione ed elevazione. Questi parametri sono sintetizzati nell'acronimo anglosassone di EGF (Elevated, Growth, Firm) (33).

E' utile ricordare che i melanomi, in particolare lesioni con diametro < 1 cm, possono non avere alcuna caratteristica sospetta all'ispezione clinica e rivelare la loro natura attraverso il dermatoscopio.

**Tabella 2.** Il sistema ABCDE

<b>A</b>	Asimmetria
<b>B</b>	Bordi irregolari
<b>C</b>	Colore irregolare
<b>D</b>	Dimensioni (diametro > 6 mm)
<b>E</b>	Evoluzione

L'impiego della dermoscopia ha migliorato la diagnosi di lesioni melanomatose, anche in fase molto precoce rispetto alle valutazioni che non prevedono l'utilizzo di tale metodica (34,35). **[Livello di evidenza 1++]**. Le due revisioni sistematiche della letteratura sull'impatto di tale metodica non invasiva in dermatologia hanno chiaramente dimostrato come la dermoscopia sia superiore rispetto all'esame clinico generale e riduca il tasso di escissioni inutili. Tuttavia gli studi hanno una variabilità metodologica e limitata riproducibilità interosservatore. Inoltre la dermoscopia è una metodica da integrare all'esame clinico ed anamnestico generale per evitare un potenziale falso negativo (36). Questa presuppone un adeguato training del personale medico e l'impiego di attrezzatura considerata idonea. In Italia tale tecnica è utilizzata in più del 75% delle strutture ospedaliere (37).

La dermoscopia sequenziale digitale potrebbe essere impiegata per monitorare nevi melanocitici multipli, piani, non palpabili, che mostrano caratteri di atipia ma senza evidenza di criteri melanoma specifici, con rivalutazione e confronto delle potenziali modifiche a breve termine (3-6 mesi) o a lungo termine (> 6 mesi).

L'uso corretto della dermoscopia digitale ci permette di aumentare l'accuratezza diagnostica, di migliorare l'interpretazione nei casi di melanomi difficili e di ridurre il numero di escissioni inutili (38) **[Livello di evidenza 1++]**. Tuttavia in questi studi è evidente la limitata riproducibilità dei gruppi di popolazione, della selezione e della tipologia di lesioni selezionate per il campionamento. Inoltre il ricorso a tale metodica è da limitarsi a casi selezionati, nei quali il clinico abbia adeguatamente confrontato gli eventuali benefici (evitare una biopsia escissionale inutile) con i rischi (lasciare in sede un possibile melanoma). Anche la possibilità che il paziente non si presenti al controllo successivo deve essere tenuta in adeguata considerazione.

Nell'ambito della diagnostica per immagini cutanea non invasiva, la microscopia confocale, definita anche come biopsia ottica virtuale, potrebbe essere utilizzata come livello diagnostico successivo alla valutazione clinico-dermoscopica in casi selezionati ed in particolare per le lesioni del volto (39,40)

**[Livello di evidenza 3]**.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	La decisione relativa all'escissione di una lesione cutanea sospetta deve basarsi su una check-list di fattori ispettivi e sulla dermoscopia (34,35).	<b>Positiva forte</b>

### 3. Inquadramento diagnostico

#### 3.1 Biopsia delle lesioni sospette

I pazienti che presentano una lesione sospetta dovrebbero essere inviati alla competenza di un chirurgo/dermatologo esperto nel trattamento delle lesioni melanomatose.

La biopsia, preferenzialmente, dovrebbe essere di tipo escissionale completa con margini in tessuto sano di 1-2 mm (41). Tali caratteristiche permettono un'analisi istopatologica adeguata oltre ad una possibile guarigione con esito cicatriziale minimo senza compromettere la possibilità di una successiva radicalizzazione se necessaria. Questo tipo di biopsia permette la corretta stadiazione locale della malattia senza interferire sulla successiva terapia locale.

Con l'incremento dell'indicazione alla successiva biopsia del linfonodo sentinella, la biopsia cutanea dovrebbe tenere conto di questa eventualità; per tale ragione è utile non eseguire biopsie escissionali con margini più ampi. La biopsia escissionale dovrebbe tenere in considerazione l'asse maggiore della stessa sede anatomica della lesione da asportare (ad es. escissioni longitudinali a livello degli arti) e può essere inappropriata in alcune sedi (volto, palmo delle mani, pianta dei piedi, orecchio, ecc) o per lesioni molto estese (tipo lentigo maligna). In queste situazioni è preferibile impiegare una tecnica di tipo incisionale o "punch biopsy" rispetto ad una resezione tangenziale (shaving).

Se la biopsia di questi casi particolari dovesse rivelarsi insufficiente ne è raccomandata la ripetizione [**Livello di evidenza 4**].

Alcuni studi hanno dimostrato che la biopsia incisionale non condiziona la prognosi del paziente (42,43).

#### 3.2 Diagnosi e Fattori Prognostici

##### Diagnosi patologica e indicatori prognostici

##### **3.2.1 Sottotipi istologico**

I melanomi sono classificati in base ad alcune caratteristiche cliniche ed isto-patologiche. Per la classificazione istologica del melanoma si fa riferimento alla classificazione WHO 2006 che comprende i quattro tipi principali di melanoma: melanoma a diffusione superficiale, melanoma nodulare, lentigo maligna ed il melanoma acrale-lentiginoso. Esistono inoltre numerose varianti istopatologiche rare, tra le quali è opportuno ricordare il melanoma desmoplastico ed il melanoma nevoide.

- *Melanoma a diffusione superficiale*

È il sottotipo di melanoma più frequente ed è caratterizzato generalmente da una lesione pigmentata, asimmetrica a margini irregolari spesso con aree di pigmentazione differente. Può essere notata dal paziente come area pigmentata che muta nella forma, dimensioni, spesso con zone di sanguinamento o formazione di croste alternate a regioni infiammatorie. Generalmente il cambiamento avviene con un lasso temporale da pochi mesi ad anni.

- *Melanoma nodulare*

È il secondo sottotipo di melanoma in ordine di frequenza ed è caratterizzato da una lesione pigmentata rilevata a rapida crescita (anche di poche settimane), spesso accompagnata da ulcerazione e sanguinamento.

- *Lentigo maligna melanoma*

Questa lesione pigmentata a margini irregolari di aspetto piano, si accresce generalmente nelle aree fotoesposte del volto e del collo ed ha una chiara relazione all'esposizione al sole. L'accrescimento è generalmente lento, con fase iniziale di melanoma in situ di lunga durata prima di progredire a melanoma invasivo.

- *Melanoma acrale-lentiginoso*

Lesione pigmentata piuttosto rara che si presenta a livello del palmo delle mani/pianta dei piedi o nel letto ungueale.

- *Melanoma desmoplastico*

Variante rara di melanoma che insorge più frequentemente a livello di sedi foto-esposte e che si manifesta come lesione pigmentata o amelanotica palpabile, di consistenza aumentata e a margini poco definiti.

- *Melanoma nevoide*

Lesione pigmentata papulo-nodulare, talora verrucosa, a margini netti, che simula clinicamente e istopatologicamente, un nevo comune.

Il sottotipo istologico non è considerato ad oggi un fattore prognostico indipendente (44,45).

### **3.2.2 Fase di crescita**

La fase di crescita del melanoma, verticale rispetto a radiale, condiziona in maniera determinante la prognosi (46,47) [**Livello di evidenza 3**].

Il referto istopatologico dovrebbe, pertanto, sempre contenere questa informazione eccetto che per il melanoma nodulare che presenta per definizione il pattern di crescita verticale. La fase radiale è la fase non tumorigenica, caratterizzata dalla proliferazione di melanociti nell'epidermide e/o nel derma papillare, senza formazione di nodulo tumorale. La fase di crescita verticale rappresenta la fase tumorigenica nella quale il melanoma acquisisce la capacità di metastatizzare ed è caratterizzata morfologicamente dalla presenza di un nodulo espansivo di dimensioni maggiori rispetto agli aggregati intraepidermici e/o dalla presenza di figure mitotiche nella componente invasiva.

### **3.2.3 Spessore di Breslow**

La correlazione tra spessore di Breslow e la prognosi della malattia è stata ampiamente riconosciuta (47,48). Lo spessore di Breslow, pertanto è considerato il fattore prognostico più importante e dovrebbe sempre essere riportato nel referto istopatologico di ogni melanoma invasivo [**Livello di evidenza 3**].

Lo spessore secondo Breslow viene misurato dallo strato granuloso o, se la lesione è ulcerata, dalla base dell'ulcerazione, fino al punto di massima infiltrazione.

### **3.2.4 Livello di Clark**

Il livello di invasione secondo Clark ha dimostrato possedere un valore aggiunto da un punto di vista prognostico nei melanomi con spessore di Breslow <1 mm (49,50). Tuttavia, nell'ultima stadiazione AJCC (vii edizione) (51), il suo valore è stato praticamente sostituito dall'indice mitotico [**Livello di evidenza 3**].

### **3.2.5 Ulcerazione**

La presenza di ulcerazione è stata identificata come variabile prognostica di sicuro impatto e tende a predire una maggiore probabilità di metastatizzazione a livello viscerale ed osseo (51). La presenza di ulcerazione deve essere valutata al microscopio e viene definita dalla presenza delle seguenti caratteristiche: i) mancanza dell'epidermide a tutto spessore compreso lo strato corneo; ii) evidenza di fenomeni reattivi (depositi di fibrina, neutrofili); iii) iperplasia reattiva o assottigliamento dell'epidermide adiacente, in assenza di trauma in

anamnesi. Recentemente, è stato suggerito che l'estensione dell'ulcerazione (misurata sia come diametro che come percentuale rispetto all'ampiezza del tumore) possa aggiungere informazioni prognosticamente rilevanti rispetto alla sola presenza dell'ulcerazione (52), tuttavia la valutazione di tali parametri non è attualmente inclusa nel sistema di stadiazione AJCC. La presenza di ulcerazione microscopica dovrebbe essere sempre annotata nel referto istopatologico [**Livello di evidenza 3**].

### 3.2.6 *Indice mitotico*

Il numero di mitosi/mm<sup>2</sup> costituisce un importante fattore prognostico ed è stato introdotto come variabile utile per la stadiazione nell'ultima revisione del sistema classificativo AJCC (51). L'indice mitotico appare essere un fattore prognostico anche per melanomi considerati apparentemente a basso rischio (<0,76 mm di spessore). In questo senso, è sufficiente che vi sia una mitosi/mm<sup>2</sup> [**Livello di evidenza 3**] per decidere se effettuare o meno la biopsia del linfonodo sentinella.

Nel referto istopatologico è necessario riportare l'indice mitotico, espresso come numero di mitosi/mm<sup>2</sup>. L'indice mitotico è valutato nella componente invasiva del melanoma a partire dall'area con maggiore attività mitotica ("hot spot") ed estendendo la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm<sup>2</sup>. Se non sono presenti "hot spot" e le mitosi sono sparse random nella componente in fase di crescita verticale si seleziona un campo dove sia presente una mitosi e si estende la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm<sup>2</sup>. L'anticorpo fosfoistone-H3 (PHH3) può essere di ausilio nell'identificazione dell'area del tumore con maggiore indice mitotico, come fase preliminare alla conta delle mitosi/mm<sup>2</sup> (che deve essere comunque effettuata su sezioni colorate con ematossilina ed eosina).

### 3.2.7 *Linfociti infiltranti il tumore (TILs)*

La presenza di linfociti infiltranti il tumore (TILs) è risultata associata a prognosi favorevole (53) sebbene in alcuni studi pregressi questo parametro non abbia mostrato significato prognostico in analisi multivariata (54) [**Livello di evidenza 3**]. Negli ultimi anni si è consolidata la relazione tra TILs, predittività di positività di linfonodo sentinella (55) e sopravvivenza (55,56); in particolare la presenza di TILs 'brisk' localizzati alla periferia (al fronte di crescita invasivo del melanoma) risulta essere associata ad una prognosi più favorevole (Gimotty PA et al. EORTC Study - manuscript in preparation). Pertanto, attualmente è consigliato l'inserimento del parametro TILs (assenti, 'non brisk', 'brisk') nel referto anatomopatologico dei melanomi primitivi. E' tuttavia importante sottolineare che il sistema di grading dei TILs utilizzato in studi recenti (55) è diverso da quello comunemente utilizzato ed è basato su una combinazione di densità di linfociti nella componente dermica (lieve, moderata e marcata) e distribuzione (focale, multifocale, diffusa). La recente classificazione del melanoma a cura del *The Cancer Genome Atlas Network* (57) ha inoltre dimostrato che la presenza di infiltrati linfocitari intratumorali (cosiddetto "immune" subtype) è associata statisticamente ad una prognosi più favorevole, indipendentemente dal tipo di mutazione presente.

### 3.2.8 *Regressione*

Il significato prognostico della regressione (in fase intermedia o tardiva) ed il suo ruolo predittivo sullo stato del linfonodo sentinella sono piuttosto dibattuti (46, 54,58-60). E' stato dimostrato che la presenza di fenomeni di regressione nei melanomi in fase di crescita radiale influenzi negativamente la prognosi anche in analisi multivariata (46) [**Livello di evidenza 3**] ma ciò non è stato confermato in altri studi (54, 61,62) [**Livello di evidenza 3**]. E' stato anche suggerito che la presenza di estesi fenomeni di regressione possa determinare una sottostadiazione del tumore primitivo. L'interpretazione degli studi pregressi non è ad oggi conclusiva a causa della scarsa standardizzazione dei criteri istopatologici utilizzati e della bassa riproducibilità interosservatore. Nel referto anatomo-patologico la presenza di regressione (in fase intermedia o tardiva), se estesa (≥75%, secondo il protocollo proposto dal College of American Pathologists - CAP nel 2009 [63]), dovrebbe essere riportata.

Nel caso in cui gli estesi fenomeni di regressione siano associati ad una residua componente di melanoma intraepidermico il referto anatomico-patologico dovrebbe indicare esplicitamente “Melanoma con estesi fenomeni di regressione e residua componente di melanoma *in situ*” poiché la terminologia “melanoma *in situ* con fenomeni di regressione” potrebbe essere meno suggestiva del reale potenziale biologico della lesione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nel referto anatomico-patologico la presenza di regressione, specie se estesa ( $\geq 75\%$ sec. CAP), deve essere riportata (46,54).	<b>Positiva forte</b>

### 3.2.9 Infiltrazione linfovaskolare e microsatellitosi

La prognosi dei pazienti con microsatellitosi non differisce rispetto a quella con macrosatellitosi e non appare esserci differenza nemmeno tra presenza di satellitosi e metastasi in transit (49) [Livello di evidenza 3]. Nella classificazione attuale AJCC (51), la presenza di microsatelliti determina un upstage del melanoma (da I/II a III).

L'invasione dei vasi linfatici sembra essere correlata con il rischio di ripresa cutanea e sviluppo di metastasi in transit (50) [Livello di evidenza 3].

L'identificazione di presenza di microsatelliti ed invasione linfovaskolare determina un impatto considerevole sulla prognosi ed è predittivo sia di incremento di rischio di ricaduta a livello cutaneo (secondarismi in transit) che di coinvolgimento linfonodale locale [Livello di evidenza 3].

### 3.2.10 Classificazione molecolare

Nel corso degli ultimi dieci anni sono state identificate numerose alterazioni molecolari associate al melanoma ed in particolare specifiche mutazioni in geni che codificano per chinasi coinvolte nella via di trasmissione del segnale delle RAS/RAF/MEK/ERK chinasi attivate dai mitogeni (Mitogen Activated Protein Kinases; MAPK), responsabile della regolazione dei processi di proliferazione, invasione e sopravvivenza cellulare. Questa via di trasmissione del segnale svolge un ruolo cruciale nella patogenesi del melanoma e la conoscenza delle alterazioni geniche a questo livello ha portato alla definizione di una nuova 'classificazione molecolare' del melanoma. L'obiettivo è quello di identificare sottogruppi di pazienti che potenzialmente possano beneficiare di comuni strategie terapeutiche.

Un recente studio di sequenziamento dell'intero genoma condotto su tumori primari e metastatici da 331 pazienti con melanoma cutaneo ha identificato quattro distinti sottotipi molecolari sulla base dei seguenti assetti mutazionali: casi con mutazioni attivanti il gene *BRAF*, casi con mutazioni attivanti i geni *RAS* (incluso le tre isoforme: H-, K- e, soprattutto, N-RAS), casi con mutazione inattivanti il gene *NFI* (che determinano attivazione funzionale dei geni *RAS*), casi senza mutazioni in questi tre geni (triple wild-type) (57).

In generale, circa il 50% dei melanomi presenta mutazioni a carico del gene *BRAF*, che codifica per una serina-treonina chinasi. La mutazione più frequente (V600E) attivante il gene *BRAF* è a carico dell'esone 15 e rappresenta circa il 90% (88-92%) delle circa 40 diverse mutazioni *BRAF* identificate nel melanoma. La mutazione V600E consiste nella sostituzione di una valina con un glutammato a livello del codone 600 e determina l'attivazione costitutiva dell'attività serin-treoninchinasi della molecola. La mutazione di *BRAF* seconda per frequenza è rappresentata dalla V600K, presente nel circa 6% dei casi mutati; altre mutazioni, quali la V600R e la V600D, sono meno frequenti (1-3% dei casi) (64).

Le mutazioni del gene *BRAF* sono distribuite in maniera differente nei diversi sottotipi clinici di melanoma. I melanomi insorti in aree cutanee non esposte cronicamente al sole (*non-chronic sun damage* [non-CSD] *subtype*) presentano la più alta frequenza (50-55%) di mutazioni nel gene *BRAF*, se paragonata a quella osservata nei melanomi su cute cronicamente esposta al sole (*chronic sun damage* [CSD] *subtype*; 5-10%), nei melanomi acrali (15-20%) o nei melanomi delle mucose (3-5%) (65-67).

I melanomi associati alla mutazione V600E si manifestano in età più giovanile (<55 anni), in pazienti con elevato numero di nevi melanocitici ed in sedi sottoposte ad esposizione solare intermittente, quali tronco ed arti (68,69). La mutazione V600K è invece più frequente nei melanomi insorti in età più avanzata, nei pazienti con prevalente localizzazione nella regione testa-collo ed in associazione ad esposizione solare cronica (70).

Ad oggi non esiste una chiara correlazione tra caratteristiche fenotipiche istopatologiche ed alterazioni molecolari. Tuttavia, è stato riportato che i melanomi con *BRAF* mutato mostrano più frequentemente marcata diffusione intraepidermica pagetoide, iperpigmentazione, tendenza a formare teche, netta circoscrizione periferica, citotipo epitelioido rotondocellulare ed insorgenza su cute priva di significativa elastosi solare (69,71). I melanomi che insorgono su cute cronicamente fotoesposta, che presentano minore prevalenza di mutazioni di *BRAF*, sono associati istologicamente a marcata elastosi solare (71).

Le mutazioni a carico del gene *NRAS* si osservano nel circa il 15% dei melanomi, con frequenze pressoché sovrapponibili (10-20%) nei diversi sottotipi clinici di melanoma (65-67, 72). Sebbene *NRAS* non costituisca un target terapeutico, l'identificazione delle mutazioni a carico del gene *NRAS* è clinicamente rilevante in quanto recenti evidenze hanno dimostrato l'efficacia terapeutica di inibitori di MEK in pazienti con melanoma mutato in *NRAS* (73,74) [**Livello di evidenza 2+**].

Le mutazioni a carico del gene *c-KIT* si osservano nell'1-3% dei melanomi, con maggiore frequenza nei melanomi mucosali (20%), nei melanomi acrali-lentiginosi (15%) e nei melanomi su cute cronicamente fotoesposta (3%), risultando pressoché assenti nei melanomi in aree cutanee non esposte cronicamente al sole (65,66). Tra le numerose mutazioni di *c-KIT*, quelle più frequentemente associate al melanoma sono rappresentate dalla mutazione puntiforme L576P nell'esone 11 e dalla mutazione K642E nell'esone 13.

Le analisi molecolari finalizzate all'individuazione delle alterazioni genetiche descritte devono prevedere un corretto work-flow che comprende: i) la selezione del campione tissutale da sottoporre alle indagini, ii) l'arricchimento del campione tissutale; iii) la scelta delle mutazioni da individuare, iv) l'identificazione della tecnica o delle tecniche molecolari più idonee.

Per quanto riguarda la tipologia di tessuto da utilizzare per la classificazione molecolare dei pazienti, in prima istanza si suggerisce di sottoporre ad analisi mutazionale i tessuti di melanoma metastatico, in quanto possono sia rappresentare le lesioni tumorali di più recente formazione sia essere costituiti da una preponderante popolazione cellulare neoplastica. Laddove questo non fosse possibile (indisponibilità/scarsità del tessuto o presenza di massivi fenomeni di necrosi intratumorale) è indicato effettuare l'indagine mutazionale sul campione tissutale del melanoma primitivo. In questo senso, è stata dimostrata una buona concordanza nel pattern mutazionale dei geni *BRAF* ed *NRAS* tra lesioni metastatiche e tumore primitivo nei pazienti con melanoma in stadio avanzato (72) [**Livello di evidenza 3**]. In considerazione della eterogeneità intertumore, qualora l'analisi molecolare fosse stata effettuata in prima istanza sul tessuto primitivo con risultato wild-type, va considerata l'opportunità di ripetere l'analisi mutazionale sulle metastasi accessibili (75) [**Livello di evidenza 3**].

Generalmente, sono sottoposti ad analisi mutazionale campioni di archivio di tessuti fissati in formalina ed inclusi in paraffina, previa sparaffinatura e purificazione del DNA genomico mediante protocolli standard. Fondamentale sono le fasi di arricchimento del campione tissutale e l'indicazione della percentuale di cellule neoplastiche presenti nel tessuto da inviare ad analisi molecolare. Tale percentuale non dovrebbe mai essere inferiore al 50%. In presenza di melanoma associato a nevo è inoltre cruciale che nella fase di arricchimento del campione sia posta attenzione nell'isolare una popolazione pura di cellule di melanoma, in considerazione del fatto che i nevi melanocitici possono essere *BRAF* mutati.

Sulla base della frequenza delle singole mutazioni sopradescritte e delle finalità terapeutiche ad esse associate, un corretto work-flow molecolare per il melanoma impone in prima istanza l'individuazione della mutazione *BRAF* in pazienti con melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIC inoperabile o IV) che possono beneficiare, in presenza di mutazione nel codone V600, del trattamento con inibitori di *BRAF* (76,77). Per la descrizione dei due studi citati si rimanda al paragrafo 8.2.3 [**Livello di evidenza 1++**]. Sebbene non abbia una ricaduta terapeutica immediata, l'analisi dello stato mutazionale di *BRAF* può essere considerata anche in pazienti operabili in stadio IIC, IIIA, IIIB, e IIIC (78) [**Livello di evidenza 4**].

La valutazione dello stato mutazionale di *BRAF* può essere effettuata mediante metodiche diverse, tra le quali: il sequenziamento nucleotidico diretto del prodotto di amplificazione genica (ottenuto mediante PCR), il pirosequenziamento, la Real-Time PCR e la spettrometria di massa (Sequenom).

Il sequenziamento diretto presenta la minore sensibilità diagnostica (20-25%), ma riesce ad identificare tutte le mutazioni presenti nelle regioni genomiche analizzate (*comprehensive*). Le metodiche di pirosequenziamento presentano una maggiore sensibilità (5-10%) ed una elevata copertura mutazionale (*near comprehensive*). Le metodiche di Real-Time PCR presentano la più elevata sensibilità (2-3%) ma riescono ad identificare un numero limitato di mutazioni. Tra i numerosi kit esistenti in commercio, il test Cobas® 4800 è l'unico approvato all'impiego clinico in Europa (CE-IVD) per la rilevazione di mutazioni BRAF-V600 (esso non riesce a discriminare la mutazione V600E dalle V600 minori, quali K, D o R). Per le raccomandazioni e criticità tecniche (incluse le metodologie da utilizzare) relative alla determinazione dello stato mutazionale di *BRAF* si fa riferimento al documento recentemente elaborato dal gruppo lavoro AIOM – SIAPEC-IAP ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)).

Dal punto di vista delle analisi mutazionali, nuove metodiche di next-generation sequencing (NGS) si stanno affacciando alla pratica clinica e diventeranno sempre più diffuse. Queste tecniche sono basate sull'impiego di pannelli genici che consentono il rilevamento simultaneo di migliaia di varianti patogenetiche nei principali geni candidati (inclusi quelli precedentemente descritti). Questi test consentono di ottenere risultati di sequenziamento massivo in parallelo su quantità limitate di DNA e RNA, da campioni di tessuti inclusi in paraffina.

La valutazione immunocitochimica mediante anticorpo VE1 ha dimostrato elevata sensibilità (97%) e specificità (98%) per il riconoscimento della mutazione V600E (79). È importante sottolineare che la determinazione immunocitochimica con VE1 risulta negativa in presenza di mutazioni diverse dalla V600E, quali V600K, K601E, K601Q e T599dup (80). Inoltre, la valutazione dell'intensità e percentuale di espressione immunocitochimica della proteina BRAF-V600E o l'immunoscore combinato non correlano con la risposta clinica al trattamento con inibitori di BRAF (81).

Poiché le mutazioni di *BRAF* ed *NRAS* sono in genere mutualmente esclusive, in caso di assenza di mutazioni a carico del gene *BRAF*, è indicata la valutazione dello stato mutazionale del gene *NRAS* (82) [**Livello di evidenza 3**].

La valutazione dello stato mutazionale di *c-KIT* è indicata per melanomi acrali e mucosali (83,84) [**Livello di evidenza 3**]. Tuttavia, considerando la bassa frequenza delle mutazioni in *c-KIT*, anche nel caso di melanomi acrali e mucosali è indicata una prima valutazione delle mutazioni nei geni *BRAF* e *NRAS*.

In presenza di melanomi *BRAF* e *NRAS* wild-type, si procede alla valutazione delle mutazioni del gene *c-KIT* per la possibilità, in presenza di mutazione, di trattare i pazienti (*off label*) con inibitori di c-KIT (85-87), [**Livello di evidenza 3**] o permetterne l'arruolamento in trial clinici dedicati.

Le mutazioni geniche determinano un'augmentata espressione della proteina c-KIT; pertanto, è anche possibile sottoporre i campioni tissutali a valutazione immunocitochimica con anticorpi anti c-KIT, nell'ottica di effettuare uno screening dei campioni da sottoporre successivamente ad indagine molecolare (88).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	E' indicata la determinazione dello stato mutazionale di <i>BRAF</i> nei melanomi in stadio IV e III non operabile (76,77).	<b>Positiva forte</b>

### 3.2.11 Diagnosi istopatologica di lesioni melanocitarie ambigue

Un numero di lesioni, certamente non trascurabile, di natura melanocitaria presenta, anche a patologi esperti, problemi interpretativi per cui la diagnosi finale può manifestare una relativa soggettività. Nella valutazione istopatologica di una proliferazione melanocitaria ambigua i parametri morfologici che vengono presi in considerazione a favore di una diagnosi di melanoma piuttosto che di nevo melanocitico sono numerosi e si diversificano tra loro nel contesto di specifiche diagnosi differenziali. Nei casi di maggiore complessità è opportuna la revisione collegiale interna dei preparati istopatologici seguita da eventuale richiesta di secondo parere esterno, preferibilmente in ambito regionale [**Livello di evidenza 4, panel decision**].



Nei casi dubbi in supporto della diagnosi morfologica può essere indicato l'utilizzo di indagini immunocistochemiche (tra le quali HMB-45, Ki-67, p16) ed ibridazione in situ fluorescente (FISH), la cui lettura richiede operatori esperti ed appropriate linee guida per l'interpretazione. Sebbene la CGH offra sensibilità e specificità maggiore rispetto alla FISH nella diagnosi di melanoma, il suo utilizzo è attualmente confinato a laboratori specializzati.

### 3.3 Stadiazione Patologica

#### Stadiazione del melanoma

Il melanoma dovrebbe essere stadiato impiegando la classificazione TNM come descritta dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer (51) [livello di evidenza 4].

I pazienti che hanno un melanoma in situ sono compresi nello stadio 0 e quelli che hanno un melanoma invasivo vengono genericamente divisi in 5 sottogruppi differenti:

- Stadio IA (tumore primitivo "a basso rischio"), <1.0 mm di spessore senza ulcerazione e assenza di mitosi;
- Stadio IB-II (tumore primitivo a rischio intermedio-alto), < 1.0 mm di spessore con ulcerazione o per numero di mitosi  $\geq 1$ ; o >1.0 mm con o senza ulteriori caratteristiche associate e linfonodi clinicamente/istologicamente non coinvolti;
- Stadio III, con linfonodo sentinella positivo o linfonodi clinicamente positivi e/o secondarismi in transit;
- Stadio IV, secondarismi a distanza.

Nella tabella sottostante viene riportata in esteso la classificazione AJCC (51).

**Tabella 3.** Classificazione AJCC

<b>CLASSIFICAZIONE DEL TUMORE PRIMITIVO (T)</b>			
<i>Spessore di Breslow</i>	<i>Ulcerazione</i>	<i>Stadio</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
<b>T1</b> $\leq 1$ mm	a: senza ulcerazione e assenza di mitosi	IA	97
	b: con ulcerazione o mitosi $\geq 1/\text{mm}^2$	IB	92
<b>T2</b> 1.01-2.00 mm	a: senza ulcerazione	IB	92
	b: con ulcerazione	IIA	82
<b>T3</b> 2.01-4.00 mm	a: senza ulcerazione	IIA	79
	b: con ulcerazione	IIB	68
<b>T4</b> > 4.00 mm	a: senza ulcerazione	IIB	71
	b: con ulcerazione	IIC	53
<b>CLASSIFICAZIONE LINFONODALE (N)</b>			
<i>N° di linfonodi coinvolti</i>	<i>Tipo di coinvolgimento</i>	<i>Stadio</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
<b>N 1</b> 1 linfonodo	a: micrometastasi	IIIA/IIIB	78-59
	b: macrometastasi	IIIB/C	59-40
<b>N 2</b> 2-3 linfonodi	a: micrometastasi	IIIA/B	78-59
	b: macrometastasi	IIIB/C	59-40
	c: in transit/satelliti senza n+	IIIB/C	59-40
<b>N3</b> $\geq 4$ linfonodi / adenopatie massive/ in transit/satelliti + secondarismi linfonodali		IIC	40

CLASSIFICAZIONE SEDI METASTATICHE (M)			
Sede	LDH	Stadio	Sopravvivenza a 1 anno (%)
<b>M1a</b> cute /sottocute (non in transit) /linfonodi distanti	Normale	IV	62
<b>M1b</b> polmone	Normale	IV	53
<b>M1c</b> viscerale	Normale Elevato	IV	33

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Ogni lesione cutanea sospetta deve essere asportata completamente ed analizzata. Per la definizione microscopica del tumore primitivo è fondamentale in particolare la determinazione dello spessore e del numero di mitosi/mm <sup>2</sup> , nonché la presenza di ulcerazione. La classificazione corrente AJCC comprende lo spessore, il numero di mitosi per mm <sup>2</sup> e la presenza o meno di ulcerazione del tumore primitivo, il numero dei linfonodi interessati e il loro tipo di coinvolgimento (micro o macroscopico), la presenza e la sede delle metastasi a distanza ed il livello dell'LDH sierico.	<b>Positiva forte</b>

## 4. Trattamento della malattia iniziale

### 4.1 Chirurgia del melanoma primitivo

La chirurgia escissionale è il trattamento primario per il melanoma. La misura dei margini liberi dipende dallo spessore del melanoma. Uno studio randomizzato condotto dalla World Health Organization (WHO) per i pazienti in stadio IA, ha dimostrato che l'escissione dovrebbe spingersi sino ad 1 cm dalla lesione pigmentata; questo studio non ha rivelato ricadute locali in questo sottogruppo di pazienti ad un lungo follow-up (89). Il trial randomizzato di Veronesi et al, ha confrontato melanomi di spessore  $\leq 2$  mm che venivano asportati a 1 o 3 cm dai margini. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nell'intervallo libero e nella sopravvivenza tra i due gruppi in studio (90). Il trial di Balch del 1993, ha confrontato melanomi di spessore 1-4 mm asportati a 2 o 4 cm dai margini. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative relativamente a recidive locali, intervallo libero da malattia e sopravvivenza (91). Il trial randomizzato di Cohn-Cedamark G et al del 2000, ha confrontato melanomi di spessore  $\leq 2$  mm asportati a 2 o 5 cm dai margini, non evidenziando differenze significative relativamente a recidive locali, intervallo libero e sopravvivenza (92). Tale dato era già emerso dallo studio di Rinborg et al del 1996 (93). Lo studio prospettico randomizzato effettuato da Thomas JM et al, ha confrontato melanomi di spessore  $> 2$  mm asportati a 1 cm o 3 cm dai margini. Al gruppo di pazienti con melanomi asportati a 1 cm dai margini si associava un numero significativamente maggiore di recidive locali e di progressione regionale della malattia, mentre non vi erano differenze significative nella sopravvivenza (94). Una Cochrane metanalysis del 2009 ha fatto il punto delle evidenze in merito ai margini di allargamento chirurgico (95).

Un'escissione con 5 mm di margine è mandatoria e sufficiente per il melanoma in situ (con conferma istopatologica di margini indenni), mentre un'escissione a cm 1 è raccomandata per gli stadi IA, IB (89-93) **Livello di evidenza 1++**. Per i pazienti affetti da melanoma con spessore compreso tra 1.01 e 2.00 mm è raccomandata una escissione di 1 cm di margine libero (90). **[Livello di evidenza 1++]** Può essere giustificato un'escissione con margini meno estesi in caso di grave compromissione estetico-funzionale, sottoponendo il paziente ad uno stretto monitoraggio post-chirurgico. Analogamente una escissione con 2 cm di margine libero è raccomandata per melanomi con spessore superiore ai 2.0 mm (91, 94) **[Livello di evidenza 1++]**.

Una menzione a parte spetta alla gestione chirurgica della lentigo maligna, stante l'estensione spesso sub-clinica e la presenza di iperplasia melanocitica giunzionale atipica che spesso si estende per parecchi centimetri oltre al limite visibile dei margini. Alcuni approcci che comportano una resezione chirurgica completa con meticoloso controllo dei margini possono determinare un elevato tasso di controllo locale ma non sono impiegati routinariamente (96-97) [**Livello di evidenza 3**].

#### **4.1.1 Trattamento chirurgico dei linfonodi**

La ricerca del linfonodo sentinella è un momento fondamentale per la stadiazione chirurgica del melanoma (98).

Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore della malattia o alla presenza di mitosi (99-100): in un melanoma con spessore < 1mm i secondarismi a tale livello sono rari, mentre per melanomi con spessore compreso tra 1.5 e 4 mm tale coinvolgimento è verificato nel 25% dei casi e sale fino al 60% per melanomi con spessori superiori a 4 mm (101,102).

#### **Tecnica del linfonodo sentinella**

La tecnica del linfonodo sentinella è una procedura considerata minimamente invasiva che permette di valutare lo status linfonodale e di meglio individuare i pazienti con linfonodi metastatici, clinicamente non palpabili, candidati a dissezione linfonodale completa (98).

La metodica richiede in misura mandatoria l'esecuzione preoperatoria di una linfooscintigrafia dinamica, al fine di individuare correttamente il linfonodo da asportare. Nell'ambito del MSLT group è stato condotto un trial di validazione della tecnica della biopsia di linfonodo sentinella che ha comparato la tecnica del blue dye da solo con la tecnica che combina il blue dye con il radiocolloide, l'utilizzo del radiocolloide si è dimostrato superiore nella ricerca del linfonodo sentinella (99.1 vs 95.2%) (103).

Studi iniziali hanno identificato che il riscontro del linfonodo sentinella è possibile nella quasi totalità dei casi trattati ed è associato ad un falso negativo nel 5% dei casi con una percentuale di complicanze locali contenuta (10%). Nel report finale del trial randomizzato in aperto MSLT I si è osservato che pazienti con melanomi di spessore compreso tra 1.2 e 3.5 mm, sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella, presentavano una DFS più elevata se veniva eseguita la biopsia linfonodale rispetto al gruppo in cui questa tecnica non veniva eseguita (71.3%±1.8% vs 64.7±2.3% DFS a 10 anni;  $p=0.01$ ). Differenze statisticamente significative nella sopravvivenza sono state evidenziate tra i pazienti con metastasi linfonodali, per cui i pazienti con linfonodo sentinella positivo sottoposti a precoce linfoadenectomia locoregionale hanno avuto una sopravvivenza a 10 anni del 62.1±4.8% rispetto al 41.5±5.6% di quelli sottoposti a linfoadenectomia differita, in seguito a riscontro clinico di metastasi linfonodali durante il follow-up (98) [**Livello di evidenza 1++**].

La ricerca del linfonodo sentinella solo con tecnica linfooscintigrafica può essere eseguita anche in corso di gravidanza dopo il 3° mese (104-105) [**Livello di evidenza 4**]. Dopo il 7° mese si sconsiglia qualsiasi procedura chirurgica in ambienti ospedalieri privi di una struttura adeguata a gestire parti sia prematuri che a termine.

La biopsia del linfonodo sentinella deve essere offerta a tutti i pazienti che hanno un melanoma primitivo con spessore superiore 1 mm, indipendentemente dalle altre caratteristiche istopatologiche associate oppure nei melanomi di spessore fino a 1 mm con ulcerazione o mitosi (pT1b). In particolare, è raccomandata nei pazienti con lesioni a rischio intermedio (spessore di Breslow 1-4 mm). Può essere indicata anche nei melanomi spessi (>4 mm) allo scopo di una più accurata stadiazione e di facilitare il controllo loco-regionale della malattia (98). Nel report finale del trial MSLT I si è osservato che pazienti con melanomi di spessore > 3.9 mm sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella, presentano una DFS più ampia se viene eseguita la biopsia linfonodale rispetto al gruppo in cui questa tecnica non viene eseguita (50.7±4% vs 40.5±4.7% OS a 10 anni;  $p=0.03$ ).

Nei melanomi con spessore 0.75-1 mm senza altri fattori prognostici negativi, ed in quelli con estesa regressione, può essere discussa con il paziente l'indicazione a biopsia del linfonodo sentinella, valutando la probabilità di positività del linfonodo sentinella [**Livello di evidenza 3**] (106-107).

Se il linfonodo sentinella è istologicamente negativo non è indicata la dissezione linfonodale. In presenza di localizzazioni, anche di tipo micrometastatico, a livello del linfonodo sentinella, la dissezione linfonodale completa viene raccomandata (108) [**Livello di evidenza 3**]. Complessivamente, la probabilità di identificare ulteriori secondarismi linfonodali è del 20-25% (109,110).

Per il campionamento del linfonodo sentinella si suggerisce di adottare le linee guida EORTC Melanoma Group (111, 112) Nella refertazione devono essere riportati il numero di linfonodi sentinella esaminati, ed il numero di linfonodi positivi. Secondo l'attuale sistema di stadiazione, il linfonodo sentinella viene considerato positivo anche soltanto in presenza di cellule tumorali isolate, evidenziate solamente con colorazioni immunoistochimiche per HMB45 e/o per Melan A/Mart1 od altri marcatori melanoma specifici.

Si raccomanda di segnalare nel referto anche:

- Il diametro massimo della metastasi (se ci sono più focolai, il diametro massimo di quello maggiore);
- La sede della metastasi: capsulare, sottocapsulare, parenchimale o mista;
- La presenza di estensione extracapsulare;
- La profondità di invasione secondo Starz (113) che viene misurata dalla superficie interna della capsula linfonodale al punto più profondo di infiltrazione del parenchima linfonodale ed espressa in mm;
- La presenza di cellule nevice.

### **Dissezione linfonodale completa**

La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di linfonodo sentinella positivo o di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC, confermate da prelievo citologico o biotico) (114) [**Livello di evidenza 3**].

L'estensione della dissezione è in rapporto alla regione anatomica da sottoporre a linfoadenectomia; la descrizione dell'estensione della dissezione e il numero dei linfonodi esaminati definiscono l'adeguatezza della dissezione stessa e la conseguente valutazione patologica. I risultati dell'analisi di una recente casistica IMI, consigliano di asportare il seguente numero minimo di linfonodi, a seconda della sede della dissezione: 7 linfonodi per quella latero-cervicale ( $\leq 3$  livelli), 14 linfonodi per quella laterocervicale ( $\geq 4$  livelli), 12 per quella ascellare (3 livelli), 6 per la sola dissezione inguinale e 13 per quella inguino-iliaco otturatoria. (115-116) [**Livello di evidenza 3**].

Per i pazienti in stadio III è indicata la dissezione linfonodale completa indipendentemente dal tipo di metastasi presenti nel linfonodo sentinella (114) [**Livello di evidenza 3**].

In caso di macrometastasi è consigliabile la valutazione della presenza di mutazioni nei geni *BRAF*, *NRAS* e/o *c-KIT* (117) [**Livello di evidenza 3**].

Qualità Globale delle evidenze <b>GRADE</b>	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Molto bassa</b>	<p>Nei pazienti con melanoma da pT1b in poi la biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione/intenzione.</p> <p><i>La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella a partire dai melanomi pT1b", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 12).</i></p>	<b>Positiva forte</b>

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Bassa</b>	Tutti i melanomi devono essere asportati con un'escissione, la cui ampiezza è correlata con le caratteristiche del primitivo. I margini di escissione devono essere determinati in base allo spessore della lesione primitiva (90-94).	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	Per i pazienti con adenopatie regionali evidenti o linfonodo sentinella positivo deve essere praticata la dissezione linfonodale completa se tecnicamente fattibile (114).	<b>Positiva forte</b>

## 5. Stadiazione clinico/strumentale

A seconda delle caratteristiche del tumore primitivo e/o della presentazione clinica, nella tabella delle raccomandazioni sono riportati gli esami strumentali indicati da un panel di esperti. Nello stadio 0 non vi è indicazione ad eseguire esami strumentali per la ricerca di eventuali secondarismi occulti [**Livello di evidenza 4**] (118). Nei pazienti allo stadio IIC-III appare consigliabile l'impiego di una TAC total body, con m.d.c. (in alternativa PET + RMN encefalica) [**Livello di evidenza 4, panel decision**]; Per i pazienti con presenza di metastasi in transito si consiglia lo stesso tipo di stadiazione previsto per gli altri stadi III [**Livello di evidenza 4, panel decision**].

Nei pazienti con sospetto stadio IV di malattia è consigliato un accertamento biotipico (con ago-sottile o incisionale) della lesione metastatica, soprattutto se TAC/PET non sono dirimenti [**Livello di evidenza 4, panel decision**]. Qualora non si abbia a disposizione alcun campione per la determinazione dello status mutazionale del paziente, è indicata la biopsia della lesione metastatica per l'analisi mutazionale dei geni *BRAF*, *NRAS* e/o *c-KIT* [**Livello di evidenza 4, panel decision**]. Successivamente è raccomandata l'effettuazione di una TAC/PET e la determinazione dei valori dell'LDH [**Livello di evidenza 4, panel decision**]. Una RMN encefalo è auspicabile sia per dubbie lesioni evidenziate alla TAC, sia per definire numero e dimensione delle lesioni ai fini di un eventuale trattamento radioterapico [**Livello di evidenza 4, panel decision**].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D*</b>	Nel melanoma in situ i pazienti non devono eseguire alcuna stadiazione.	<b>Negativa forte</b>
<b>D*</b>	Nel melanoma in Stadio IA <u>Stadiazione:</u> dovrebbe essere eseguita con esami strumentali solo se clinicamente indicati.	<b>Positiva debole</b>
<b>D*</b>	Nel melanoma in Stadio IB-IIA <u>Stadiazione:</u> dovrebbe essere eseguita con Rx Torace ed ecografia addome e del bacino linfonodale prima della biopsia del linfonodo sentinella.	<b>Positiva debole</b>
<b>D*</b>	Nel melanoma in Stadio IIB <u>Stadiazione:</u> dovrebbe essere eseguita con Rx Torace ed ecografia addome e del bacino linfonodale prima della biopsia del linfonodo sentinella. Opzionale: TAC total body con m.d.c.	<b>Positiva debole</b>
<b>D*</b>	Nel melanoma in Stadio IIC-III operabile <u>Stadiazione:</u> dovrebbe essere eseguita con TAC o PET/TAC, Ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.	<b>Positiva debole</b>

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	Nel melanoma in stadio III inoperabile e IV <u>Stadiazione:</u> dovrebbe essere eseguita con TAC o PET/TAC. Opzionale: FNAB o biopsia della lesione sospetta. Ulteriori esami strumentali dovrebbero essere eseguiti solo se clinicamente indicati.	Positiva debole

\*Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.

## 6. Terapia adiuvante

La metanalisi Cochrane del 2013 può essere considerata la più aggiornata in tema di terapia adiuvante con interferon (119). Le altre metanalisi che hanno indagato l'efficacia della terapia adiuvante nel melanoma sono quelle di Wheatley et al. (120-121) e quella di Mocellin et al (122).

La metanalisi Cochrane del 2013 ha valutato trials prospettici randomizzati che hanno confrontando l'interferone alfa (basso dosaggio, dosaggio intermedio e alto dosaggio) vs l'osservazione (o qualsiasi altro trattamento) per il trattamento adiuvante del melanoma cutaneo ad alto rischio di recidiva (stadio II-III secondo AJCC). L'obiettivo della metanalisi era di valutare l'impatto dell'interferone alfa sulla sopravvivenza globale e libera da malattia in pazienti in stadio II-III.

Sono stati analizzati diciotto studi prospettici e randomizzati che hanno valutato in totale 10.499 pazienti. L'efficacia terapeutica dell'interferone in termini di sopravvivenza libera da malattia è stata determinata da 17/18 studi analizzati, mentre 15/18 hanno permesso di quantificare l'effetto sulla sopravvivenza globale. L'interferone alfa in adiuvante è stato associato ad un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (HR = 0.83; 95% CI, 0,78-0,87; p <0,00001) e della sopravvivenza globale (HR = 0.91; 95% CI 0,85-0,97; p = 0.003). L'eterogeneità tra gli studi è risultata bassa (sopravvivenza libera da malattia: I<sup>2</sup> = 16%, Q-test p= 0,27; sopravvivenza globale: I<sup>2</sup> = 6%; p = 0,38). Al fine di evitare 1 decesso, il numero di pazienti necessario da trattare (NNT) è pari a 35 pazienti. La tossicità di grado 3 e 4 è stata osservata in una minoranza di pazienti, sebbene in alcuni studi l'astenia e la febbre di grado 3 siano state riportate nell'8% e 23% dei pazienti, rispettivamente. La tossicità è regredita dopo l'interruzione del trattamento. La metanalisi non ha individuato sottogruppi di pazienti con beneficio diverso dal trattamento adiuvante, inoltre non ha dimostrato un impatto della schedula di terapia sull'efficacia (es basse vs alte dosi).

La metanalisi di Wheatley nel 2007 (121) ha considerato 13 trials randomizzati internazionali per un totale di 6.067 pazienti. È stata utilizzata una revisione sistematica con i dati individuali dei pazienti (individual patient data [IPD] meta-analysis) al fine della valutazione dei risultati. L'IPD è stata ottenuta per 10 dei 13 trials considerati e per l'85% dei pazienti. Gli studi sono stati suddivisi secondo il dosaggio di IFN in alte dosi (HDI: 20 MU/m<sup>2</sup>), dosi intermedie (IDI: 5-10 MU), basse dosi (LDI:3 MU) e dosi molto basse (VLDI:1 MU). È stata anche eseguita un'analisi dei sottogruppi in relazione all'età del paziente, sesso, e caratteristiche della malattia. Il risultato di questo studio ha mostrato un beneficio assoluto in termini di sopravvivenza totale per i pazienti trattati con melanoma del 3% (CI 1-5%) indipendente dal dosaggio e dalla durata del trattamento.

La prima metanalisi di Mocellin et al (122) aveva valutato invece 14 trials clinici randomizzati per un totale di 8.122 pazienti. L'analisi dei dati ha dimostrato che l'IFN ha un impatto statisticamente significativo nei pazienti con melanoma ad alto rischio di recidiva, sia sulla disease free survival (DFS), con una riduzione del rischio relativo del 18% (HR 0.82, CI 0.77-0.87), che sulla sopravvivenza totale (OS), con una riduzione del rischio relativo dell'11% (HR 0.89 CI 0.83-0.96). L'analisi dei sottogruppi ha inoltre evidenziato che negli studi con arruolamento esclusivo di pazienti con stadio III di malattia non è stato riscontrato alcun beneficio statisticamente significativo per la OS, così come non è stato dimostrato alcun vantaggio nel trattamento con IFN nei trials che hanno utilizzato HDI. Allo stesso modo, non è stata evidenziata significatività in rapporto alla durata o al dosaggio. Infatti, considerando il dosaggio di IFN, i risultati dell'analisi dei sottogruppi non hanno evidenziato nessun vantaggio o svantaggio delle HDI rispetto alle LDI o IDI.

Va segnalato che l'impatto dell'IFN sulla OS rimaneva statisticamente significativo solo quando venivano considerati gli studi clinici che utilizzavano le LDI o IDI.

Nessuno studio clinico preso singolarmente e nessuna delle metanalisi finora condotte aiutano ad identificare la dose ideale o la schedula più vantaggiosa o la durata ottimale del trattamento con IFN nella terapia adiuvante dei melanomi a rischio intermedio-alto. Tuttavia, indipendentemente da tali parametri, o dalla formulazione peghilata o meno, la riduzione del rischio di recidiva, e in minor misura del rischio di morte, è sempre consistente e a vantaggio del braccio IFN. Il fatto che non emergano differenze fra dosi e durata non esclude che ci possano essere.

**In sintesi, le metanalisi dimostrano che il trattamento adiuvante con IFN può determinare un beneficio assoluto in termini di sopravvivenza di circa il 3%, un beneficio relativo del 17-18% sulla DFS e del 9-11% sulla OS. Dalla metanalisi Cochrane, il numero di casi da trattare (*number needed to treat; NNT*) per evitare un decesso è pari a 35. Questi dati rappresentano la base di discussione sull'uso dell'IFN adiuvante nel melanoma.**

Queste percentuali (soprattutto quella relativa al beneficio assoluto), sono simili alle percentuali ottenute dai trattamenti adiuvanti più importanti usati in oncologia in altre neoplasie come mammella, colon-retto ed ovaio (123) e la diversità di significatività dei singoli studi è sostenuta dalla numerosità e dalla omogeneità di selezione dei pazienti, più che dalla attività intrinseca del trattamento. Poiché al momento non esiste nessun trattamento che possa dare un simile beneficio in termini di OS, l'IFN può essere proposto, al di fuori delle sperimentazioni cliniche, ai pazienti ad alto rischio di recidiva.

Qualità Globale delle evidenze <b>GRADE</b>	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Moderata</b>	<p>Nei pazienti affetti da melanoma stadi II-III l'interferone a basse dosi (3 MUI tiw sottocute per 2 anni) può essere utilizzato come trattamento adiuvante [122].</p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia dell'interferone a basse dosi", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 12).</i></p>	<b>Positiva debole</b>
<b>Moderata</b>	<p>Nei pazienti affetti da melanoma stadi IIC-III l'interferone ad alte dosi (20MUI/M2 e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MUI/M2 sottocute tiw per 11 mesi) può essere utilizzato come trattamento adiuvante [122].</p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia dell'interferone ad alte dosi", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 12).</i></p>	<b>Positiva debole</b>

Nello stadio I non è consigliato un trattamento adiuvante considerata la sostanziale buona prognosi della malattia (51) [**livello di evidenza 4**].

Negli stadi successivi può essere valutato un trattamento adiuvante con interferon tenendo conto dei dati di beneficio e rischio.

Per quanto riguarda lo stadio IIA, si può optare per la sola osservazione nei pazienti a buona prognosi, riservando eventualmente il trattamento con interferon a basse dosi per 18 mesi nei pazienti a prognosi meno buona (indice mitotico elevato, spessore > di 1.5mm, sesso maschile, localizzazione al dorso o testa e collo). I dati derivano da uno studio randomizzato di fase III (interferon LDI per 18 mesi vs osservazione, studio in aperto) che ha dimostrato un trend positivo nei pazienti trattati con LDI per 18 mesi (124), tuttavia è da segnalare che questo trial non prevedeva la biopsia del linfonodo sentinella (con possibilità di sottostadiazione nella popolazione in studio) [**Livello di evidenza 1+**].

Nello stadio IIB è proponibile un trattamento con LDI per 18-24 mesi.

Negli stadi IIC-III A-III B, sulla scorta di quanto sopra discusso, è possibile scegliere tra un trattamento con LDI e HDI a seconda delle caratteristiche del paziente da trattare e sulla scorta dell'esperienza clinica (121-122) [**Livello di evidenza 1+**].

Negli stadi IIIC, sebbene possa essere considerato anche l'utilizzo di LDI, il trattamento con HDI sarebbe da preferire agli altri perché sembra il solo in grado di portare beneficio in questa categoria di pazienti [**livello 4, panel decision**].

Anche un trattamento adiuvante postoperatorio per tutti i pazienti sottoposti a chirurgia per malattia a distanza (IV stadio) [**Livello di evidenza 4, panel decision**] o IIIC per secondarismi in transit operati [**Livello di evidenza 4, panel decision**] può essere considerato. Le opzioni possono essere comprese tra l'inserimento in studi clinici, il trattamento con interferone, o l'osservazione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nel melanoma in Stadio I non deve essere eseguito alcun trattamento adiuvante (51).	<b>Negativa forte</b>
<b>B</b>	Nel melanoma in Stadio IIA può essere discusso un trattamento con interferone a basse dosi per 18 mesi solo nei pazienti con maggior rischio di ricaduta (indice mitotico elevato, spessore > di 1,5 mm) (124).	<b>Positiva debole</b>
<b>B</b>	Nel melanoma in Stadio IIB può essere discusso un trattamento con interferone a basse dosi per 18-24 mesi (121-122).	<b>Positiva debole</b>
<b>B</b>	Nel melanoma in stadio IIC-III dovrebbe essere discusso un trattamento con interferone a basse dosi o ad alte dosi a seconda delle caratteristiche del paziente e dell'esperienza del centro (121-122).	<b>Positiva debole</b>

E' stata pubblicata la prima analisi dello studio EORTC 18071 che ha valutato l'efficacia in adiuvante dell'ipilimumab nel melanoma in stadio III (125). Lo studio, randomizzato, di fase III, in doppio cieco ha confrontato un trattamento con ipilimumab 10 mg/Kg (fase di induzione ogni 3 settimane per 4 cicli seguito da una fase di mantenimento ogni 12 settimane fino a 3 anni) vs placebo in 951 pazienti. Il primary endpoint era la recurrence free survival (RFS). Ipilimumab ha dimostrato un miglioramento della RFS con un HR=0.75 (95%CI 0.64-0.90) con una mediana di 26.1 vs 17.1 mesi. Il trattamento con ipilimumab ha presentato la classica tipologia di tossicità immunorelate, da segnalare tuttavia che il 52% dei pazienti ha dovuto interrompere il trattamento per eventi avversi e che sono state registrate 5 morti tossiche (1.1%). Solo il 29% dei pazienti ha ricevuto il trattamento di mantenimento per 1 anno. E' necessario attendere i dati di OS prima di poter esprimere un giudizio sull'efficacia del trattamento con ipilimumab in setting adiuvante. Da segnalare che FDA ha approvato il trattamento con ipilimumab in adiuvante nello stadio III.



Sono ancora in corso studi in setting adiuvante con immunoterapici, farmaci a bersaglio molecolare (BRAF e MEK inibitori) e con vaccinoterapia. L'analisi ad interim dello studio DERMA (fase III randomizzato: vaccino contro MAGE-A3 vs osservazione in pazienti con melanoma in stadio III che esprimono MAGE-A3) non ha dimostrato di incrementare in modo significativo la DFS; tuttavia lo studio prosegue per verificare l'efficacia della terapia nella popolazione con gene-signature favorevole come co-primary endpoint (126).

E' stato valutato anche il ruolo della radioterapia in setting adiuvante. Uno studio randomizzato multicentrico ha valutato un trattamento radiante adiuvante (48 Gy in 20 frazioni) sul distretto linfonodale vs osservazione in 123 pazienti con melanoma in stadio III radicalmente operato ed alto rischio di ricaduta linfonodale (per numero di linfonodi positivi, estensione extranodale o dimensione dei linfonodi patologici). Con una mediana di follow-up di 40 mesi, il trattamento radiante ha determinato una significativa riduzione del rischio di recidiva locale (HR=0.56, 95% CI 0.32-0.98) senza però un impatto significativo in termini di Relapse Free Survival o OS. Il trattamento radiante era associato a un maggior rischio di eventi avversi G3-4 (dermatite attinica, sieroma, infezione) [**Livello di evidenza 1++**] (127).

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Bassa</b>	Pazienti con melanoma in stadio III e ad elevato rischio di ricaduta linfonodale non dovrebbero ricevere radioterapia adiuvante, benchè possa essere discussa in casi selezionati (127).	<b>Negativa debole</b>

## 7. Gestione del Follow Up

### *Aspetti clinici*

Lo scopo del follow-up nel paziente con diagnosi di melanoma è l'individuazione precoce di ripresa di malattia, la diagnosi di seconde neoplasie (con particolare attenzione alla cute) e la prevenzione mediante l'adozione di stili di vita corretti. Non vi sono ad oggi evidenze scientifiche che il follow-up possa avere un'impatto favorevole sulla prognosi del paziente trattato radicalmente per melanoma. L'indicazione ad eseguire esami strumentali e la frequenza delle visite periodiche dipende dal rischio di ripresa di malattia (stadio di malattia).

Uno studio del gruppo australiano ha messo a confronto 2 schedule di follow-up: la prima con controlli ogni 6 mesi per 5 anni e quindi annualmente per altri 5 anni per i pazienti in stadio IA e B, o ogni 3 mesi per 5 anni e quindi annualmente per 5 anni per gli stadi IIA, B e IIC. La seconda schedula prevedeva un controllo annuale per 10 anni per il I stadio, ogni 6 mesi per 2 anni e poi annualmente per 8 anni per lo stadio IIA, e ogni 4 mesi per 2 anni, ogni 6 mesi il terzo e quindi annualmente per gli stadi IIB e IIC. Per ogni 1000 pazienti in follow-up, sono stimate 229 recidive e 61 secondi primitivi nell'arco di 10 anni. Il follow-up più intensivo consente di rilevare 44,9 recidive e 9,6 primitivi in più con un anticipo non maggiore di 2 mesi, ma con 3000 visite in più ogni 1000 pazienti rispetto al meno intensivo (128).

La sorveglianza dermatologica della cute, attraverso una visita annuale specialistica, deve essere raccomandata in tutti i pazienti con anamnesi positiva per melanoma anche in fase iniziale (stadio 0, in-situ). La frequenza dei controlli dovrebbe essere determinata individualmente in base alla presenza di fattori di rischio come la positività per melanoma nell'anamnesi familiare, la presenza di nevi displasici e il fototipo. E' anche utile educare il paziente all'auto-visita per le lesioni considerate "sospette" e all'autopalpazione delle stazioni linfonodali tributarie.

Per i pazienti con melanoma in stadio IA viene consigliato un controllo clinico specialistico a cadenza minima semestrale (129,130) per cinque anni.

Per i pazienti in stadio IB-III viene consigliata una visita clinica specialistica con cadenza periodica diversificata per stadio (vedi tabella delle raccomandazioni). Attualmente si ritiene potenzialmente indicato l'utilizzo di esami strumentali di elevata complessità (TAC, PET, RMN) per melanomi a medio-alto rischio con cadenza diversificata per stadio (vedi tabella delle raccomandazioni) [**Livello di evidenza 4, panel decision**].

#### *Aspetti organizzativi*

La durata ottimale del follow-up non è ancora chiarita, in quanto la ricaduta nei soggetti con pregressa diagnosi di melanoma avviene generalmente nei primi 5 anni ed esistono delle possibili riprese di malattia tardive; tuttavia il time to cure, definito come la probabilità >95% che il paziente sopravviva ulteriori 5 anni, varia da un minimo di 6 a un massimo di 10 anni (131,132).

E' probabile che il costo-beneficio di un follow-up strumentale per valutare la presenza di secondarismi occulti non sia giustificato in molti pazienti dopo il quinto anno dalla chirurgia. Dopo il quinto anno eventuali esami strumentali verranno richiesti solo su indicazione clinica. Tuttavia è giustificata una visita specialistica della cute annuale per il resto della vita, in soggetti che hanno anamnesi positiva per melanoma, stante il rischio di sviluppare un secondo melanoma pari al 4-8%.

Dopo il quinto anno è auspicabile coinvolgere il medico di medicina generale che potrà seguire il paziente assieme allo specialista di riferimento fino al decimo anno; è importante sensibilizzare il medico di medicina generale sul rischio di sviluppare nuove lesioni cutanee sospette o recidive di melanoma anche a distanza di tempo, inviando nel qual caso in tempo rapido il paziente al centro di riferimento. Dal decimo anno il paziente verrà seguito solo dal medico curante, fatto salvo la visita specialistica della cute annuale per tutta la vita.

#### *Survivorship care*

Tutti i pazienti devono essere adeguatamente informati dell'aumentato rischio di sviluppare ulteriori melanomi e devono quindi essere educati sull'adeguata fotoprotezione da effettuare in caso di esposizione al sole. Nel caso di pazienti sottoposti a terapie adiuvanti con interferon non sono necessarie procedure particolari per il monitoraggio delle tossicità tardive. Non vi sono dati che la gravidanza abbia un impatto sfavorevole sulla prognosi nel paziente già trattato radicalmente per melanoma e in follow-up.

#### *Il paziente unfit*

Per i pazienti anziani e/o fragili non sono raccomandate procedure di follow-up diverse da quelle riportate, fatto salvo nel caso di pazienti con particolari condizioni generali, comorbidità o compliance. In questi ultimi casi la schedula di follow-up può essere adattata secondo il giudizio clinico. Per questi pazienti si potrebbe suggerire il solo controllo clinico, eventualmente associato a esami di I livello (ecografia e radiografia del torace) e solo eccezionalmente a esami di II livello (TAC o PET/TAC).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	Nel melanoma in situ i pazienti dovrebbero eseguire una visita periodica annuale per lesioni cutanee a rischio associata a visita oculistica. Nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale.	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D*</b>	<p>Nel melanoma in Stadio IA</p> <p><u>Follow-up clinico:</u> dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6 mesi a giudizio del clinico per 5 anni. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale</p> <p><u>Esami strumentali:</u> solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico. Opzionale: ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico per i primi 5 anni).</p>	<b>Positiva debole</b>
<b>D*</b>	<p>Nel melanoma in Stadio IB-IIA</p> <p><u>Follow-up clinico:</u> dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3-6 mesi a giudizio del clinico per i primi due anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale</p> <p><u>Esami strumentali (per i primi 5 anni):</u> Rx Torace ed ecografia epatica (ogni 12 mesi); ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ogni 6 mesi).</p>	<b>Positiva debole</b>
<b>D*</b>	<p>Nel melanoma in Stadio IIB</p> <p><u>Follow-up clinico:</u> dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3 mesi per i primi due anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale</p> <p><u>Esami strumentali (per i primi 5 anni):</u> Rx Torace (ogni 12 mesi); ecografia epatica (ogni 6 mesi); ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico);</p>	<b>Positiva debole</b>
<b>D*</b>	<p>Stadio IIC-III</p> <p><u>Follow-up clinico:</u> dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3 mesi per i primi due anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale</p> <p><u>Esami strumentali (per i primi 5 anni):</u> TAC o PET/TC, ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni (frequenza decisa in base al rischio di ripresa di malattia), quindi annualmente fino al 5° anno; Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva ed ecografia epatica (ad ogni controllo clinico).</p>	<b>Positiva debole</b>

\* Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.

Nei pazienti con melanoma in stadio III inoperabile o stadio IV si dovrebbe effettuare una stadiazione mediante PET-TAC Total body, o altre indagini se clinicamente indicate (RMN, Scintigrafia ossea, etc.).

In questi pazienti, tenuto conto del possibile controllo a lungo termine della patologia, è consigliato programmare: controllo clinico ogni 3 mesi per i primi due anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno e dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno; visita specialistica della cute annuale; TAC total body o PET/TAC ogni 3-6 mesi (se PET/TAC associare TAC o RMN encefalica). In caso di trattamento con ipilimumab, considerato il pattern di risposta, si raccomanda di eseguire la rivalutazione strumentale (TAC/RMN) dopo 16 settimane dal trattamento; in caso di sospetta PD si consiglia una TAC di conferma dopo 4 settimane.

## 8. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

### 8.1 Chirurgia (stadio IV-IIIc in transit)

La chirurgia del IV stadio può avere intento radicale e può essere riservata come opzione terapeutica di scelta in pazienti che hanno un singolo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica (coinvolgimento di 1 o 2 organi) in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti; in questi casi è stato riportato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale rispetto ai controlli non operati in era pre-terapie biologiche (133). Generalmente la sopravvivenza a 5 anni in soggetti con secondarismi resecati a livello polmonare o tessuti molli oscilla tra il 14 e il 33% (134,135). Quando possibile va sempre valutata la presenza di mutazioni nei geni *BRAF*, *NRAS* e/o *c-KIT*.

In soggetti resi liberi da malattia dopo chirurgia può essere considerato un trattamento medico adiuvante. Per i pazienti che si presentano con un primo episodio singolo di secondarismo in transit o satellitosi vi è indicazione ad eseguire una resezione chirurgica con margini istologicamente liberi [**Livello di evidenza 3**].

Nei pazienti in cui viene asportato un secondarismo in transit deve essere considerata l'opzione della tecnica del linfonodo sentinella, essendo elevata la probabilità di presenza di secondarismi linfonodali occulti se la ripresa evolutiva avvenga almeno dopo un DFS di 6-12 mesi dall'ultimo episodio di trattamento chirurgico per melanoma primario o secondario (136) [**Livello di evidenza 3**].

In caso di impossibilità ad eseguire una resezione chirurgica radicale o in caso di plurime riprese loco-regionali a livello di un arto, può essere preso in considerazione: a) il trattamento perfusionale in ipertermia con melphalan in associazione con TNF $\alpha$  se (malattia molto estesa, > di 5 mm o > di 5 lesioni) come evidenziato in una revisione sistematica di trial randomizzati (di cui solo due su quattro valutati non presentavano selection bias) [**Livello di evidenza 1+**] (137), b) elettrochemioterapia (terapia di scelta per secondarismi cutanei di sedi diverse dagli arti) (138) [**Livello di evidenza 4**].

Si consiglia una valutazione multidisciplinare per decidere la migliore strategia terapeutica nel singolo paziente. In caso di fallimento di un trattamento loco-regionale o qualora questo trattamento non trovasse indicazione, deve essere considerato un approccio terapeutico sistemico.

La chirurgia palliativa trova indicazione nelle lesioni emorragiche gastroenteriche o con rischio di perforazione o di occlusione o di invaginazione, in considerazione anche delle nuove opportunità di trattamento sistemico che favoriscono l'integrazione fra le diverse strategie terapeutiche laddove i possibili benefici sopravanzino i rischi chirurgici.

La chirurgia, anche non radicale, può rendersi necessaria per essere proposta in caso di asportazione parziale di tessuto tumorale allo scopo di ottenere tessuto tumorale fresco per allestimento di vaccini autologhi.

## 8.2 Terapia sistemica

### 8.2.1 Principi Generali

Fino a poco tempo fa lo scopo del trattamento della malattia metastatica non operabile poteva considerarsi quasi esclusivamente palliativo, dal momento che i chemioterapici a disposizione hanno dimostrato nel corso degli anni un effetto limitato e scarsamente curativo nella maggior parte dei casi. Negli ultimi anni il progressivo affermarsi di nuovi farmaci ha permesso di osservare dei vantaggi in termini di sopravvivenza, come nel caso dell'ipilimumab, dei farmaci anti PD1 o dei farmaci BRAF e MEK inibitori. Tuttavia, quando possibile, i pazienti con melanoma metastatico dovrebbero essere inseriti in studi clinici.

### 8.2.2 Immunoterapia

L'interleuchina-2, somministrata per via endovenosa ad alte dosi, è in grado di indurre in pazienti selezionati una percentuale di risposte obiettive del 16%, con il 6-7% di risposte complete (139). I dati di follow-up indicano che circa la metà di queste risposte complete sono durature, con alcuni pazienti liberi da malattia 15 anni dopo la terapia. In generale, la durata mediana di risposta nei pazienti responsivi è di almeno 59 mesi. Dopo almeno 30 mesi, nessun paziente è andato incontro a progressione di malattia. Tuttavia, la tossicità associata a tale trattamento immunoterapico, rappresentata dalla sindrome da iperpermeabilità capillare con conseguente rischio di edema polmonare, insufficienza renale, ipotensione e disfunzioni cardiache, a fronte della non elevata attività complessiva documentata, ha fatto sì che tale approccio non ricevesse l'autorizzazione in Italia ed in Europa per il trattamento del melanoma metastatico (approvazione FDA nel Gennaio 1998, ed inclusione nelle linee-guida NCCN).

Negli ultimi anni l'introduzione dei farmaci inibitori dei checkpoint immunologici ha rappresentato una svolta molto importante nell'immunoterapia del melanoma.

Il primo farmaco che si è reso disponibile in clinica è stato l'ipilimumab.

Quest'ultimo è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore CTLA4, presente sui linfociti T attivati e che regola normalmente la risposta immunitaria. Il legame del CTLA4 con il suo ligando B7 (CD86), genera un segnale negativo che viene utilizzato dalle cellule tumorali per indurre uno stato di anergia nei linfociti e disattivare l'attivazione immunitaria. Il legame dell'anticorpo anti-CTLA4 alla suddetta molecola, impedisce l'innescamento del segnale negativo che si traduce in un potenziamento delle difese immunitarie. La registrazione dell'ipilimumab è avvenuta sulla base di uno studio randomizzato di fase III a tre braccia (140) effettuato su 676 pazienti pretrattati. I pazienti hanno ricevuto ipilimumab insieme ad un vaccino peptidico (gp100), oppure ipilimumab + placebo, o gp100 + placebo in un rapporto di 3:1:1. La sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga con l'ipilimumab da solo o in combinazione con il vaccino (10.1 mesi;) rispetto al vaccino da solo (6.4 mesi). L'anticorpo è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 3 mg/Kg per 4 volte ogni 3 settimane. I pazienti la cui malattia andava in progressione dopo almeno 3 mesi dall'ultima somministrazione di ipilimumab o comunque dalla settimana 12 (stabilità di malattia  $\geq$  a 6 mesi, oppure ripresa di malattia dopo una RP o RC) potevano ricevere una re-induzione analoga allo schema precedente. E' da sottolineare che 15 su 23 pazienti hanno ottenuto risposte parziali o stabilità dopo re-induzione (140,141).

L'ipilimumab, eliminando un freno inibitore alla risposta immunitaria, che peraltro contribuisce allo stabilirsi della tolleranza immunogenica, è associato al rischio di effetti collaterali immuno-correlati. Nello studio registrativo gli eventi avversi immuno-correlati sono stati il 60%. Circa il 15% dei pazienti ha presentato eventi avversi di grado 3 o 4. La dermatite è stato l'evento immunocorrelato più frequente, la diarrea il più pericoloso (rischio perforazione se non prontamente trattato). Secondo le recenti indicazioni i casi severi vanno trattati con corticosteroidi ad alte dosi. La tossicità immuno-correlata può essere fatale se non trattata, nello studio registrativo si sono registrati 7 decessi.

Un secondo studio di fase III (doppio cieco) è stato condotto su 502 pazienti con melanoma metastatico non precedentemente trattato. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dacarbazina + ipilimumab [con una schedula di somministrazione al dosaggio di 10 mg/Kg ogni tre settimane per 4 volte (fase di induzione) e quindi 10 mg/Kg ogni tre mesi fino a progressione (fase di mantenimento)] oppure dacarbazina + placebo.

L'endpoint primario è stato raggiunto nel braccio con l'ipilimumab dimostrando una migliore sopravvivenza globale rispetto alla sola dacarbazina (11.2 mesi vs 9.1 mesi). La sopravvivenza a 3 anni è stata del 20.8% e del 12.2% per i pazienti che, rispettivamente hanno ricevuto ipilimumab e placebo (HR=0.72; P<0.001). L'incidenza di eventi avversi di grado 3 e 4 è stata del 56% nel braccio con ipilimumab; in particolare si è evidenziato un incremento della tossicità epatica, come atteso in relazione alla potenziale epatotossicità di ciascuno degli agenti terapeutici, e una minore incidenza di diarrea. Nonostante la maggiore incidenza di eventi avversi di grado 3-4 non sono state registrate morti tossiche, a prova della efficacia dell'applicazione degli algoritmi di trattamento delle tossicità (142). La pooled analysis su 1861 pazienti da 10 studi prospettici e 2 studi retrospettivi per un totale di 1861 pazienti con melanoma avanzato trattati con ipilimumab ha dimostrato un plateau di sopravvivenza a 21% a partire da 3 anni (143).

La cinetica della risposta al trattamento con ipilimumab può presentare un andamento anche caratterizzato da un iniziale incremento del tumor burden e solo in seguito una riduzione dello stesso. Per questo motivo, per intercettare un beneficio tardivo del trattamento con immunoterapia sono stati formulati criteri specifici per la valutazione della attività antitumorale dell'immunoterapia, i cosiddetti Immune Related Response Criteria (irRC) (144).

Ipilimumab è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da melanoma avanzato e la schedula di trattamento è per via endovenosa alla dose di 3 mg/Kg ogni 3 settimane per 4 somministrazioni [**Livello di evidenza 1++**].

Più recentemente sono stati introdotti in clinica i farmaci inibitori di PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) che nel corso del 2016 hanno ottenuto la rimborsabilità dell'AIFA nel trattamento del melanoma avanzato (stadio IV o III non resecabile).

Il nivolumab (anticorpo anti PD-1) è stato valutato in due trials randomizzati di fase III.

In uno studio di prima linea, pazienti con melanoma avanzato (*BRAF* wild-type) sono stati randomizzati a ricevere nivolumab (3 mg/Kg q14) vs dacarbazina. L'endpoint primario dello studio era la OS. Il braccio trattato con dacarbazina ha riportato una sopravvivenza mediana di 10.8 mesi contro una sopravvivenza mediana non ancora raggiunta nel braccio con nivolumab (HR=0.42, 99.79% CI:0.25-0.73). A un anno i pazienti vivi nel braccio con nivolumab erano il 72.9% vs 42.1% nel braccio di chemioterapia. Il beneficio in termini di OS era evidente sia nel gruppo di pazienti con PD-L1 positivo (HR=0.30, 95% CI 0.15-0.60) che nel gruppo PD-L1 negativo (HR=0.48, 95% CI 0.32-0.78). Il tasso di risposte obiettive nel braccio sperimentale era del 40.0% vs il 13.2% con dacarbazina (144). I dati aggiornati dello studio riportano una sopravvivenza a due anni pari al 57.7% vs 26.7% nei pazienti che avevano ricevuto nivolumab e dacarbazina, rispettivamente (146).

In un altro studio di fase III su pazienti con melanoma avanzato, pretrattati (dovevano cioè aver ricevuto ipilimumab se *BRAF* wild-type, oppure ipilimumab e *BRAF* inibitore se *BRAF* mutati), il nivolumab è stato comparato alla terapia a scelta dello sperimentatore (chemioterapia). I due co-primary endpoints erano il tasso di risposte obiettive (RR) e la OS. Attualmente sono stati pubblicati i dati sul RR, che è risultato maggiore nel braccio con nivolumab (31.7 vs 10.6%); i dati di OS non sono invece ancora disponibili (147).

Un altro anticorpo diretto contro PD-1 (pembrolizumab) ha dimostrato efficacia nel trattamento del melanoma avanzato.

Lo studio di fase Ib su un'ampia coorte di pazienti (n=655) con melanoma avanzato, trattati con pembrolizumab, a un follow up mediano di 32 mesi ha riportato una OS del 50% a 2 anni e del 40% a 3 anni, la mediana di OS era pari a 24.4 mesi. Nel gruppo di pazienti treatment naive (n=152) le percentuali erano rispettivamente del 61% e 45% a 2 e 3 anni con una mediana di sopravvivenza di 32.2 mesi. La risposta obiettiva con i criteri RECIST era pari al 33%, con una mediana della durata della risposta non raggiunta. Una risposta completa con i criteri irRC è stata riportata nel 15% dei casi, tale risposta si è mantenuta con una mediana non raggiunta anche dopo la sospensione del trattamento per continuare la semplice osservazione (148).

Il pembrolizumab inoltre è stato valutato in uno studio randomizzato di fase III che ha confrontato il farmaco con due diverse schedule di trattamento (10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane fino a progressione o massimo 2 anni di trattamento), all'ipilimumab (4 cicli ogni 3 settimane), nei pazienti ipilimumab naive. I due co-primary endpoints erano la OS e la PFS. Il 65.8% dei pazienti erano naive a trattamenti (prima linea).

Il pembrolizumab ha dimostrato una superiorità in termini di risposte, PFS e OS (HR per pembrolizumab ogni 2 settimane 0.63; 95% CI, 0.47-0.83; P = 0.0005; HR per pembrolizumab ogni 3 settimane 0.69; 95% CI, 0.52-0.90; P = 0.0036) rispetto all'ipilimumab. Il tasso di risposte obiettive è stato del 33.7 vs 32.9% vs 11.9% nel braccio di trattamento con pembrolizumab ogni 2 settimane, ogni 3 settimane e ipilimumab, rispettivamente (149). All'analisi finale della sopravvivenza presentata all'ASCO 2016, la OS a 2 anni era pari al 55%, 55% e 43% nei bracci di pembrolizumab q2w, q3w e ipilimumab, rispettivamente. Per quanto riguarda la PFS a 2 anni i dati erano rispettivamente del 31%, 28% e 14%. La mediana della durata della risposta non era raggiunta in nessuno dei 3 bracci (150).

Uno studio randomizzato di fase II, ha valutato l'efficacia di pembrolizumab nei pazienti con melanoma avanzato pretrattati (con ipilimumab e, se BRAF mutati, con BRAF o MEK inibitore). Lo studio ha valutato due cohorti di pazienti trattati con pembrolizumab (in due schedule diverse) e una cohorte di pazienti trattati con una chemioterapia a scelta dello sperimentatore. In totale sono stati arruolati 540 pazienti. La sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi era pari a 34% nel braccio pembrolizumab (2 mg/Kg q21), 38% nel braccio (pembrolizumab 10 mg/Kg q21) e 16% nel braccio di chemioterapia. L'analisi ad interim ha dimostrato un miglioramento in termini di PFS nel braccio di pembrolizumab 2 mg/Kg q21 vs CT (HR=0.57, 95% CI 0.45-0.73) e di pembrolizumab 10 mg/Kg q21 vs CT (HR=0.50, 95%CI 0.39-0.64). Il cross-over a a pembrolizumab è stato registrato nel 48% dei pazienti in trattamento chemioterapico. Il tasso di risposte obiettive è stato del 21%, 25% e 4% nei due gruppi di trattamento con pembrolizumab (2 mg/Kg e 10 mg/Kg) e chemioterapia, rispettivamente. L'incidenza di eventi avversi G3-4 è stata superiore nella cohorte di pazienti trattata con chemioterapia (26% vs 11-14%). I dati della OS non sono ancora maturi (151).

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	Nei pazienti con melanoma in stadio IIIC non operabile o stadio IV, in cui è indicata immunoterapia, è raccomandabile il trattamento con anti PD-1 (145-151).	<b>Positiva Forte</b>

Anche un anticorpo diretto contro PD-L1 ha dimostrato un'attività interessante nel melanoma avanzato, con risposte obiettive fino al 29% nell'ambito di uno studio clinico di fase I (152).

Recenti studi hanno dimostrato attività ed efficacia della combinazione di anti CTLA-4 e anti PD-1. Un iniziale studio di fase I che ha combinato ipilimumab e nivolumab, ha evidenziato un tasso di risposte obiettive fino al 53% (153). Successivamente, la combinazione di ipilimumab e nivolumab ha dimostrato in uno studio di fase II randomizzato in prima linea, un tasso di risposte obiettive pari al 61% nei pazienti con *BRAF* wild-type e al 52% nei pazienti con mutazione di *BRAF*. L'endpoint primario era il tasso di risposte obiettive nei pazienti *BRAF* wild-type, ma erano stati arruolati anche pazienti con mutazione di *BRAF*. In entrambi le cohorti il tasso di risposte complete è stato del 22%. La mediana del PFS non è stata raggiunta nel gruppo *BRAF* wild-type mentre è stata pari a 8.5 mesi nel gruppo *BRAF* mutato. L'ipilimumab come agente singolo, sempre nello stesso studio, ha dimostrato un tasso di risposte obiettive più basso, pari all'11% (154). La tossicità associata al trattamento è stata maggiore nel braccio di combinazione rispetto al braccio agente singolo, con eventi avversi di grado 3/4 pari al 54% vs 24% rispettivamente. In particolare, nel braccio di combinazione gli eventi avversi di grado 3/4 più frequenti sono stati la colite (17%), la diarrea (11%) e l'elevazione delle transaminasi (11%). L'aggiornamento dello studio ha riportato un tasso di pazienti vivi a 2 anni del 64% nel braccio di combinazione e del 54% nel braccio con solo ipilimumab (155).

In uno studio di fase III di prima linea, il trattamento con ipilimumab è stato confrontato con la combinazione nivolumab + ipilimumab e con nivolumab. Il trattamento di combinazione ha dimostrato una mediana di PFS pari a 11.5 mesi vs 2.9 mesi del braccio con ipilimumab (HR=0.42, 99.5%CI 0.31-0.57). Il braccio con nivolumab ha riportato una mediana di PFS pari a 6.9 mesi (rispetto a ipilimumab HR=0.57, 99.5% CI 0.43-0.76). La combinazione si è dimostrata particolarmente efficace (rispetto a ipilimumab agente singolo e nivolumab agente singolo) nei melanomi negativi per espressione di PD-L1. Nei pazienti con PD-L1 positivo la PFS mediana era pari a 14.0 mesi, 14.0 mesi e 3.9 mesi nei bracci con nivolumab, nivolumab+ipilimumab e ipilimumab rispettivamente; nei pazienti con PD-L1 negativo la mediana di PFS era di 5.3 mesi, 11.2 mesi e

2.8 mesi, nei bracci con nivolumab, nivolumab+ipilimumab e ipilimumab, rispettivamente. Lo studio non era formalmente disegnato per confrontare la combinazione con nivolumab agente singolo. Il tasso di risposte obiettive è pari al 57.6% vs 43.7% vs 19% nei bracci di combinazione, nivolumab agente singolo e ipilimumab agente singolo, rispettivamente. L'incidenza di eventi avversi G3/4 è stata più elevata nel braccio di combinazione (55.0%) vs nivolumab (16.3%) vs ipilimumab (27.3%) (156).

Attualmente la combinazione di nivolumab e ipilimumab ha ricevuto il parere positivo dell'EMA ma non è approvata in Italia, mentre è stata approvata dalla FDA negli Stati Uniti.

### 8.2.3 Terapie a bersaglio molecolare

Per la descrizione dei diversi assetti mutazionali presenti nel melanoma, che sono alla base della classificazione dei distinti sottotipi molecolari nei pazienti affetti da tale patologia, si rinvia al Capitolo 3.2.10. L'inibizione di BRAF mutato con vemurafenib (inibitore della mutazione V600) ha marcati effetti antitumorali nelle linee di melanoma che presentano la mutazione BRAF-V600E mentre non ha nessun effetto sulle linee non mutate. L'attività del vemurafenib è stata confermata in clinica sia nella fase I, in cui è stata stabilita la MTD corrispondente a 960 mg orali due volte/die, sia nella fase II con una percentuale di risposte globali del 53% e una durata mediana di risposta di 6,7 mesi (157,158).

Lo studio di fase III BRIM-3, condotto su 675 pazienti portatori della mutazione BRAF-V600E, ha dimostrato una riduzione relativa del 38 % del rischio di morte e del 66% del rischio di progressione di malattia nei pazienti trattati con vemurafenib rispetto ai pazienti trattati con la sola dacarbazina. L'incremento mediano della PFS è stato di 4 mesi (5.3 con vemurafenib vs 1.6 con dacarbazina) e di 3 mesi circa per la OS (13,6 con vemurafenib vs 9,7 con dacarbazina). La tossicità prevalente è stata cutanea, caratterizzata da fotosensibilizzazione (12%), rash (18%), cheratoacantomi (8%), e carcinomi squamocellulari scarsamente invasivi (12%); artralgie e astenia sono state riportate rispettivamente nel 21% e nel 13% dei casi. L'analisi mediante sequenziamento ha rivelato che alcuni pazienti arruolati nello studio avevano mutazioni diverse dalla V600E, ovvero V600K e V600D (76).

Un altro farmaco inibitore di BRAF mutato che ha dimostrato efficacia in uno studio di fase III su pazienti con melanoma avanzato e presenza di mutazione nel gene *BRAF* è dabrafenib. In uno studio randomizzato di fase III, 250 pazienti con melanoma avanzato con mutazione BRAF-V600 sono stati randomizzati a ricevere dabrafenib vs dacarbazina. Il trattamento con dabrafenib ha dimostrato un significativo miglioramento della PFS (mediana 5.1 vs 2.7 mesi) (77). Anche per il dabrafenib è riportata tossicità cutanea, astenia e artralgie come per il trattamento con vemurafenib, una tossicità peculiare del trattamento con dabrafenib è la piressia.

Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) è pertanto raccomandabile la valutazione dello stato mutazionale di *BRAF* e, in presenza di mutazione V600, è indicato il trattamento con BRAF inibitore [**Livello di evidenza 1++**].

Un altro farmaco, inibitore di MEK (trametinib), ha dimostrato efficacia in pazienti con mutazione di *BRAF* e melanoma avanzato in uno studio randomizzato di fase III in prima linea (trametinib vs dacarbazina). Il trattamento con trametinib si è dimostrato superiore in termini di PFS (mediana 4.8 vs 1.5 mesi, HR=, 0.45; CI 0.33- 0.63; P<0.001) e OS (HR=0.54; 95% CI, 0.3 -0.92; P =0.01) (159). La combinazione di MEK inibitore e BRAF inibitore valutata in 2 studi di fase II e in 3 studi di fase III in prima linea, si è dimostrata in grado di ritardare l'insorgenza di resistenza, migliorare l'attività e l'efficacia sia per quanto riguarda la PFS che per la OS. Nello studio randomizzato di fase II la combinazione di dabrafenib e trametinib ha dimostrato una progression free survival molto interessante (mediana 9.4 mesi) e un tasso di risposte obiettive del 71% alle dosi massimali dei due farmaci (160).

Lo studio COMBI-d (fase III dabrafenib + trametinib vs dabrafenib + placebo,) ha dimostrato una superiorità in termini di PFS (9.3 vs 8.8 mesi, HR=0.75 95% CI 0.57-0.99, endpoint primario dello studio) e RR (67% vs 51% p=0.002) per il braccio di combinazione (161). Inoltre, la combinazione ha mostrato una riduzione del rischio di morte del 29% (HR=0.71, 95% CI 0.55-0.92) con una mediana di sopravvivenza nel braccio dabrafenib+trametinib di 25.1 mesi vs 18.7 mesi nel braccio con dabrafenib sinle agent e una OS a 1 anno e 2 anni rispettivamente del 74% e 68% verso il 51% e 42% (161).



All'ASCO 2016 sono stati riportati i dati della landmark analysis a 3 anni, che dimostrano una percentuale di pazienti vivi del 44%, di questi il 58% erano ancora in trattamento con la terapia di combinazione (163).

Lo studio COMBI-v (dabrafenib+trametinib vs vemurafenib, open label) ha dimostrato una superiorità in termini di OS (sopravvivenza a 1 anno 72% vs 65%, mediana non raggiunta nel braccio di combinazione vs 17.2 mesi, HR=0.69, 95% CI 0.53-0.89), PFS (11.4 vs 7.3 mesi, HR=0.56, 95% CI 0.46-0.69) e RR (64% vs 51% p<0.001) per il braccio di combinazione (164).

Lo studio co-BRIM (vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib+placebo) ha dimostrato superiorità in termini di PFS (mediana 9.9 vs 6.2 mesi, HR=0.51, 95% CI 0.39-0.68) e RR (68% vs 45%, p<0.001) per il braccio di combinazione. L'analisi ad interim dell'OS ha riportato una percentuale di sopravvivenza a 9 mesi del 81% vs 73% (HR=0.65) (165). L'analisi aggiornata con un follow-up mediano di 18.5 mesi ha dimostrato un OS mediana di 22.3 mesi vs 17.4 mesi (HR=0.70, 95% CI 0.70 0.55-0.90) nel braccio di combinazione vs single agent, rispettivamente. La OS a 2 anni è stata del 48.3% vs 38.0% (166).

Sulla scorta dei dati di questi studi di fase III (senza rilevanti bias evidenziati), il trattamento con BRAF+MEK inibitore è superiore in termini di efficacia e attività rispetto al trattamento con BRAF inibitore agente singolo **[Livello di evidenza 1++]**. Generalmente il trattamento di combinazione è associato a un minor rischio di sviluppare lesioni squamose iperproliferative (es. carcinomi squamocellulari) e altre tossicità cutanee (incluse ipercheratosi, papillomi cutanee, sindromi mano-piede, alopecia, nonché nuovi melanomi primari). Attualmente, in Italia il trattamento di combinazione con MEK+BRAF inibitore è possibile nell'ambito dell'estensione di indicazione dei BRAF inibitori secondo Legge 648/96 o in studio clinico.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Elevata	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) con mutazione BRAF V600, in cui è indicata target therapy è raccomandabile il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore (160-166).	Positiva forte

Per quanto riguarda i melanomi con mutazione di *NRAS*, all'ASCO 2016 sono stati presentati i dati dello studio NEMO (randomizzato di fase III, 2:1 con MEK inibitore binimetinib vs dacarbazina). La popolazione in studio era rappresentata da pazienti con melanoma avanzato, presenza di mutazione di *NRAS*, non pretrattati oppure in progressione a immunoterapia. L'endpoint primario era la PFS. Il trattamento con binimetinib si è dimostrato superiore al trattamento con dacarbazina (PFS mediana 2.8 vs 1.5 mesi, HR=0.62, 95%CI 0.47-0.80). Il beneficio è stato maggiore nel gruppo pretrattato con immunoterapia (PFS mediana 5.5 mesi vs 1.6 mesi nel braccio con binimetinib e dacarbazina, rispettivamente). In termini di OS non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa. Per quanto riguarda l'attività del farmaco, il tasso di RR è stato pari al 15% e 7% con MEK inibitore e dacarbazina, rispettivamente. La tollerabilità del trattamento con binimetinib è risultata consistente con il profilo tipico dei farmaci MEK inibitori (74). Attualmente il farmaco non è registrato in Italia.

Nel caso di melanomi delle mucose, delle estremità (acrali), e delle aree esposte cronicamente al sole (lentiginosi), è stata dimostrata la presenza di mutazioni del gene *c-KIT* che predispongono alla risposta al trattamento con c-KIT inibitori (imatinib, nilotinib).

Anche se in numero limitato, diverse esperienze cliniche evidenziano risposte importanti con l'uso di c-KIT inibitori nei melanomi che presentano mutazioni all'esone 9, 11, o 13 (86). Uno studio cinese di fase II ha riportato tassi di risposta del 20-30% e il prolungamento della sopravvivenza libera da progressione con il trattamento con imatinib (167). Questi farmaci non sono registrati in Italia per il trattamento del melanoma.

Attualmente la disponibilità della immunoterapia e della terapia a bersaglio molecolare nel caso di melanomi con mutazione del gene *BRAF* apre nuove potenzialità di cura in uno scenario molto complesso che richiede ulteriori studi. In particolare, sono in corso studi che valutano la combinazione delle terapie, la loro sequenza o l'integrazione con altri trattamenti disponibili (es. radioterapia).

Nella pratica clinica, la scelta del trattamento dipende dalla estensione di malattia, dalla necessità o meno di una rapida risposta obiettiva, dalla possibilità di ottenere risposte durevoli, da eventuali comorbidità, nonché dalle preferenze del paziente. Anche la rivalutazione della malattia dovrà tener conto della tipologia delle risposte, osservate ad esempio in corso di immunoterapia con ipilimumab (possibile iniziale aumento del carico tumorale o comparsa di lesioni con successiva risposta tardiva e duratura). Ciò ha spinto i ricercatori a formulare dei criteri di risposta specifici per gli agenti immunoterapici (144). Questi criteri per la valutazione della risposta, sviluppati principalmente negli studi con ipilimumab, potrebbero essere applicati anche ai trattamenti con anti PD-1, benchè gli studi condotti con questi farmaci abbiano maggiormente utilizzato i criteri classici RECIST.

### 8.2.4 Chemioterapia

Il melanoma in fase metastatica è da sempre associato a una cattiva prognosi. Differenti agenti chemioterapici hanno dimostrato una qualche attività quando impiegati in monochemioterapia tra cui dacarbazina, fotemustina e temozolomide (168).

Il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia è stato considerato un trattamento standard ed è impiegato come braccio di controllo in tutti gli studi verso nuovi farmaci o combinazione di chemioterapici (169). Fotemustina e temozolomide sono state confrontate in termini di efficacia e tollerabilità rispetto alla dacarbazina in tre distinti studi di Fase III che hanno dimostrato una non-inferiorità in termini di risposte obiettive (10-20%), tempo alla progressione (2-3 mesi) e sopravvivenza globale (5-8 mesi) (170-172). Sia fotemustina che temozolomide possono essere considerate delle alternative al trattamento con dacarbazina quale prima linea. In uno studio randomizzato di fase III (170) in prima linea per melanoma avanzato (dacarbazina vs fotemustina), la fotemustina ha dimostrato un aumento del tasso di risposte obiettive ma non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di TTP e OS tra i due trattamenti. In un altro studio randomizzato di fase III (171) in prima linea per melanoma avanzato (temozolomide vs dacarbazina) non si è rilevata una differenza statisticamente significativa in termini OS. In un altro studio randomizzato di fase III in prima linea (dacarbazina vs temozolomide) non si è rilevata differenza significativa in termini di outcome di sopravvivenza (172) [**Livello di evidenza 1++**]. Peraltro, entrambi questi agenti sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, rivestendo pertanto un ruolo nel trattamento di pazienti con localizzazioni cerebrali.

Gli studi iniziali di chemioterapia in combinazione secondo regimi quali dacarbazina, cisplatino e vinblastina/vindesina (CVD) o dacarbazina, carmustina, cisplatino e tamoxifene (regime Dartmouth) avevano dimostrato una percentuale di risposte superiore alla sola dacarbazina (173,174). Successivi studi clinici di Fase III non hanno dimostrato differenze in termini di sopravvivenza globale dei pazienti, rispetto al trattamento con dacarbazina. In particolare lo studio randomizzato dacarbazina vs regime Dartmouth non ha evidenziato significative differenze in termini di sopravvivenza (175) [**Livello di evidenza 1++**].

Anche l'aggiunta di un trattamento immunoterapico con interferon alfa e IL-2 al regime di polichemioterapia (CVD) non ha comportato un miglioramento in termini di sopravvivenza globale a fronte di una maggiore frequenza di effetti collaterali; ulteriori tentativi atti a ridurre gli effetti imputati alla somministrazione della IL-2 endovenosa sostituita con la somministrazione sottocutanea hanno portato a risultati analoghi (176-179). A sostegno dell'affermazione vi sono diversi studi randomizzati (176-179) [**Livello di evidenza 1+**].

Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione dopo trattamento con farmaci BRAF inibitori (nella popolazione con mutazione BRAF V600) o con immunoterapia [**Livello di evidenza 4**]. Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina e solo in casi selezionati, di regimi polichemioterapici o biochemioterapici (170-172) [**Livello di evidenza 1+**].

### 8.2.5 Radioterapia sulle metastasi a distanza

Le cellule di melanoma presentano uno spettro di radiosensibilità piuttosto variabile per cui il melanoma non dovrebbe essere considerato una patologia uniformemente radioresistente (180).

In pazienti con secondarismi cerebrali multipli, il trattamento radiante pan-encefalico a dosi convenzionali (30 Gy in 10 frazioni o 20 Gy in 5 frazioni), è considerato una opzione terapeutica in grado di palliare i sintomi

anche se non modifica la sopravvivenza globale dei pazienti (181-183) [**Livello di evidenza 3**]. La mediana di sopravvivenza con il trattamento panencefalico è 2-5 mesi (16,17), ma può aumentare in pazienti di età inferiore ai 65 anni, con un buon performance status (Karnofsky performance score [KPS]  $\geq 70$ ) e senza evidenza di malattia extracranica (184,185).

L'aggiunta di temozolamide alla radioterapia pan-encefalica e alla SRS non garantisce un vantaggio in termini di sopravvivenza (186).

Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica (SRT)/radiochirurgia(SRS), in pazienti con un numero contenuto di lesioni encefaliche ( $\leq 4$ ), diametro  $\leq 3-4$  cm, buon performance status (KPS  $\geq 70$ ) e con malattia extracranica stabile, possono essere considerate un'alternativa al trattamento radioterapico standard (187,188) [**Livello di evidenza 3**].

La SRS garantisce un buon controllo locale ( $>85\%$ ) e mediana di sopravvivenza di 5-11 mesi (186).

La SRS trova indicazione come trattamento esclusivo o come sovradosaggio dopo radioterapia pan-encefalica alle seguenti dosi: 24 Gy per lesioni  $< 2$  cm, 18 Gy per lesioni  $> 2$  cm e  $< 3$  cm, e 15 Gy per lesioni  $> 3$  cm e  $< 4$  cm. (Andrews DW). La SRT in 3-5 frazioni trova indicazione, invece, in presenza di lesioni di grandi dimensioni o vicine a strutture critiche (189).

E possibile dopo radioterapia panencefalica considerare un sovradosaggio con tecnica stereotassica sulle lesioni di maggiori dimensioni allo scopo di aumentare il controllo locale e la palliazione dei sintomi. Recenti studi hanno valutato il ruolo dei BRAF inibitori nel trattamento delle metastasi encefaliche in pazienti con mutazione BRAF V600 del melanoma. In uno studio di fase II su 24 pazienti con metastasi encefaliche sintomatiche pretrattate, il vemurafenib ha dimostrato un tasso di risposta obiettiva (partial response) del 16% e una PFS mediana di 3.9 mesi con una OS mediana di 5.3 mesi (190). In un altro studio di fase II su 172 pazienti con metastasi encefaliche da melanoma, la terapia con dabrafenib ha permesso di ottenere un controllo intracranico di malattia nel 39.2% dei casi (cohorte di pazienti con metastasi encefaliche non pretrattate localmente) e nel 30.8% (cohorte di pazienti con metastasi encefaliche pretrattate). La PFS mediana nei pazienti con mutazione V600E non pretrattati è stata di 16.1 settimane vs 16.6 settimane nei pazienti pretrattati; in presenza di mutazione V600K le mediane di PFS sono state di 8.1 e 15.9 settimane nelle due cohorti rispettivamente (191) [**Livello di evidenza 2++**].

Il trattamento radiante è consigliato, inoltre, in presenza di lesioni ossee sintomatiche o a rischio di frattura. Il beneficio, tuttavia, deriva da dati estrapolati da studi che comprendono lesioni ossee derivanti da differenti tumori solidi tra cui anche il melanoma. Una dose di 8 Gy in singola frazione appare superiore in termini di controllo del dolore rispetto a dosi più basse (173); la dose di 20 Gy in quattro frazioni non sembra determinare benefici superiori rispetto alla singola dose di 8 Gy (192,193) [**Livello di evidenza 3**].

La radioterapia palliativa può essere utilizzata a scopo sintomatico con l'intento di migliorare il controllo locale su diverse localizzazioni metastatiche: metastasi ossee soprattutto vertebrali, linfonodali addominali o pelviche che provocano dolori da compressione o stasi linfatica, lesioni cutanee-sottocutanee ulcerate sanguinanti, linfonodali mediastiniche. Potrebbero essere utili schemi di ipofrazionamento usando un'alta dose per frazione (più di 4 Gy), in considerazione della radioresistenza del melanoma.

### 8.3 Trattamento delle recidive

#### Recidiva locale su cicatrice:

1. Diagnosi mediante esame citologico con ago sottile (FNAB);
2. Ristadiazione del paziente mediante esami strumentali adeguati;
3. Il trattamento di elezione è l'exeresi con 2 cm di margine.

Per il paziente, opportunamente ristadiato e dopo l'intervento chirurgico, in assenza di malattia valutabile si valuterà, come prima scelta, la partecipazione a clinical trial oppure l'opzione di trattamento con IFN a basse dosi. Il paziente continua il follow up come stadio III.

#### Satellitosis e/o metastasi in transit

Se operabile, l'exeresi resta il trattamento di scelta.

In lesioni inoperabili sono indicate le terapie locoregionali (elettrochemioterapia, radioterapia, perfusione ipertermica) e/o quella sistemica (clinical trial, immunoterapia, target therapy o chemioterapia)

### Recidive linfonodali

Se operabile, l'exeresi resta il trattamento di scelta. In lesioni inoperabili sono indicate le terapie locoregionali (elettrochemioterapia, radioterapia) e/o quella sistemica (clinical trial, immunoterapia, target therapy o chemioterapia)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	Per i pazienti che si presentano con un primo episodio singolo di secondarismo in transit o satellitosi si dovrebbe eseguire una resezione chirurgica con margini istologicamente liberi. Nei pazienti in cui viene asportato un secondarismo in transit dovrebbe essere considerata l'opzione della tecnica del linfonodo sentinella essendo elevata la probabilità di presenza di secondarismi linfonodali occulti.	<b>Positiva debole</b>

\*Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.

## 9. Melanoma uveale

### 9.1 Epidemiologia

Nella popolazione adulta, in termini di incidenza, il primo tumore ad insorgenza oculare è il melanoma (70% dei casi), seguito dal retinoblastoma (13% dei casi), quest'ultimo più frequente nella popolazione giovanile. Insorge dai melanociti uveali che risiedono nello stroma uveale a sua volta originatosi dalla cresta neurale. Il melanoma oculare differisce da quello cutaneo per caratteristiche istopatologiche, alterazioni genetiche, pattern di crescita e strategia terapeutica (194).

Il melanoma della coroide o uveale presenta una incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di razza nera ed ispanica; l'incidenza annuale non sembra in incremento negli ultimi anni (195). Generalmente il melanoma dell'uvea presenta un picco di incidenza tra i 55 e i 65 anni mentre è relativamente raro prima dei 20 anni e dopo i 75.

La probabilità di sopravvivenza a 5-10 e 15 anni dall'enucleazione oculare è del 65-52 e 46% rispettivamente (196) con differenze statisticamente poco significative rispetto ai pazienti che non ricevono tale tipo di intervento (ovvero trattati con la sola protonterapia); il picco di mortalità è evidente dopo 2-3 anni dall'enucleazione con la maggioranza dei decessi nei primi 5 anni dalla diagnosi del tumore primitivo. In caso di malattia metastatica generalmente la sopravvivenza mediana è inferiore a 12 mesi (197).

### 9.2 Diagnosi cito-istologica e molecolare

La diagnosi cito-istologica di melanoma dell'uvea appare essere di relativa semplice lettura per poter distinguere le lesioni melanocitiche da quelle non-melanocitiche in particolare grazie alla determinazione immunoistochimica di S-100, Melan-A e HMB-45. Questi test non permettono, tuttavia, una distinzione tra melanoma uveale primitivo e secondarismi uveali da melanoma cutaneo.

La caratterizzazione citologica segue la classificazione di Callender (197) che vede sostanzialmente tre categorie: melanoma a cellule fusate (tipo A o B), epitelioidi e forme miste. Tale classificazione appare essere correlata con la prognosi, in cui la presenza di cellule epitelioidi sembra a prognosi peggiore rispetto alle forme miste e a quelle fusate. Anche la determinazione del pattern di invasione della matrice extracellulare sembra correlare con la possibilità di determinare secondarismi a distanza (198).

Dal punto di vista molecolare, il melanoma dell'uvea è distinto da quello cutaneo per la generale assenza di mutazioni nei geni *BRAF*, *NRAS*, *c-KIT*, e *NF1*. Invece, questo tipo di melanoma è caratterizzato dalla presenza di mutazioni nei geni *GNAQ* e *GNA11*, che codificano due subunità di proteine G (*G/q alpha subunits*), capaci di attivare *NRAS*. (199)

Altri eventi mutazionali sono rappresentati da monosomie del cromosoma 3, amplificazione del cromosoma 8q e, soprattutto, inattivazione del gene *BAP1* (*BRCA1-associated protein-1*) (200).

Le mutazioni di *GNAQ* e *GNA11* sono considerate eventi precoci nello sviluppo della malattia. Invece, le mutazioni somatiche di *BAP1* sembrano caratterizzare la fase di progressione di malattia, essendo più frequentemente associate alla formazione di metastasi. Tuttavia, le mutazioni di *BAP1* possono essere presenti anche a livello germinale, conferendo una predisposizione a particolari sindromi neoplastiche (aumentato rischio di tumori diversi, incluso il melanoma dell'uvea e di altre sedi) (200).

### 9.3 Diagnosi clinica

La diagnosi clinica attraverso l'esame oftalmoscopico rimane lo strumento più utile per poter determinare la presenza di lesioni uveali sospette per essere un melanoma. Tale esame è particolarmente sensibile per i melanomi che si presentano posteriormente. In associazione alla visita clinica l'esame complementare fondamentale è l'ecografia oculare che permette di distinguere il melanoma da altre patologie (lesioni metastatiche, emangiomi, ecc) (202). Tale esame permette una stadiazione accurata per quanto riguarda lo spessore e l'invasione delle strutture circostanti come l'infiltrazione della sclera. Altri esami strumentali tra cui TC, RMN ed agobiopsia con ago sottile della lesione devono essere riservati ai casi in cui permangano dubbi dopo l'esame ecografico. Le difficoltà interpretative di alcune lesioni intraoculari impongono che la diagnosi venga posta da centri altamente specializzati dedicati a questo tipo di patologia.

Nei pazienti con diagnosi di melanoma dell'uvea è indispensabile completare la stadiazione clinica con TC total-body ed esami ematochimici completi, con particolare riguardo alla funzionalità epatica essendo il fegato il primo organo generalmente colpito dalla disseminazione metastatica di questo tumore.

### 9.4 Fattori prognostici

La dimensione del tumore primitivo rimane uno tra i fattori prognostici più importanti. La classificazione maggiormente impiegata è quella proposta dal Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) (203) che presenta una maggiore applicabilità rispetto a quella proposta dall'AJCC (204). Infatti, essa risulta dall'analisi dei più importanti studi randomizzati per questa patologia.

Tale classificazione suddivide il tumore primitivo in relazione allo spessore e alla larghezza della base d'impianto.

Tipo	Spessore (mm)	Diametro Basale (mm)
Piccolo	1.0-2.5	5
Medio	2.5-10	5-16
Grande	10	16

Altri fattori prognostici validati sono il sottotipo istologico (a cellule fusate vs epitelioidi), il tipo di pattern di invasione della matrice extracellulare, la presenza di tumore che invade il corpo ciliare o la camera anteriore, l'invasione della sclera e la presenza di figure mitotiche.

## 9.5 Terapia del tumore primitivo

Il trattamento della malattia confinata alla coroide dipende dall'estensione locale della malattia secondo il sistema classificativo proposto dal COMS (203).

Le tecniche maggiormente impiegate riguardano l'enucleazione chirurgica, il trattamento radiante attraverso differenti tecniche e le terapie conservative non chirurgiche e non radianti (fotocoagulazione, termoterapia transpupillare) riservate a casi rari e selezionati.

### 9.5.1 Trattamento del tumore di piccole dimensioni

Per tumori di piccole dimensioni è possibile adottare una strategia di attenta osservazione attraverso un follow-up ultrasonografico da ripetersi ogni 3 mesi, in particolare nei soggetti asintomatici ed anziani e riservare un trattamento locale qualora si osservasse una rapida crescita tumorale o alla comparsa di segni/sintomi quali l'invasione del nervo ottico o della sclera. In alternativa, può essere adottata una terapia locale come ad esempio la fotocoagulazione o la termoterapia transpupillare o la resezione locale.

### 9.5.2 Trattamento del tumore di medie dimensioni

Per i tumori di medie dimensioni attualmente viene sempre più proposta la brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125. Tale scelta deriva dall'analisi di uno studio randomizzato (con performance e detection bias per ovvi motivi di trattamenti diversi) che ha confrontato la brachiterapia con Iodio 125 rispetto all'enucleazione. La sopravvivenza a 5 anni si è dimostrata equivalente (82% vs 81% in favore della brachiterapia) così come la percentuale di soggetti che hanno sviluppato malattia metastatica a 5 anni (9% vs 11%). Il 12% dei pazienti trattati con brachiterapia ha dovuto essere sottoposta a successiva enucleazione. Il trattamento conservativo ha permesso di conservare il globo oculare nella maggioranza dei pazienti trattati, oltre a mantenere un'acuità visiva soddisfacente in circa il 50% dei casi (205,206) [**Livello di evidenza 1+**].

L'uso della terapia protonica con l'impiego di fotoni o elio ha portato a risultati analoghi con percentuali di controllo locale pari al 90-95%, ricadute a distanza in circa il 20% dei soggetti ed il 10-20% dei soggetti trattati con enucleazione di salvataggio (207,208). Questi risultati non sono stati ancora confrontati in uno studio randomizzato di confronto verso la sola enucleazione e le conclusioni derivano da considerazioni retrospettive [**Livello di evidenza 3**].

### 9.5.3 Trattamento del tumore di grandi dimensioni

Generalmente i tumori di grandi dimensioni si giovano dell'enucleazione come unico intervento dotato di intento curativo. Alcuni studi hanno osservato una fattibilità della brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125 in questi casi, anche se tale approccio dovrebbe essere considerato una seconda scelta (188) [**Livello di evidenza 3**]. Non sembra avere alcun tipo di impatto l'impiego di radioterapia orbitale pre-enucleazione (210). Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica e radiochirurgia dovrebbero essere impiegate all'interno di studi clinici controllati.

## 9.6 Terapia della malattia metastatica

Il melanoma dell'uvea tende a metastatizzare per via ematogena in primo luogo al fegato e successivamente anche ad altri organi tra cui polmone, tratto gastroenterico, osso, ovaio, rene. Il coinvolgimento linfonodale appare essere estremamente raro e tardivo stante l'assenza di vasi linfatici a livello del globo oculare.

La malattia disseminata presenta una prognosi generalmente severa, sovrapponibile a quella del melanoma cutaneo in fase avanzata.

Il trattamento del melanoma oculare avanzato oggi si avvale delle seguenti opzioni di terapia disponibili:

- Chemioterapia;
- Immunoterapia: nivolumab, pembrolizumab o ipilimumab

Il trattamento chemioterapico di riferimento è la fotemustina (211,212); i regimi che hanno combinato farmaci chemioterapici quali bleomicina, vincristina, lomustina e dacarbazina (schema BOLD) associati ad IFN alfa non hanno confermato un'attività sinergica a scapito di effetti collaterali rilevanti (214).

L'ipilimumab, che ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza nel melanoma cutaneo metastatico, è attualmente in corso di valutazione nel trattamento del melanoma uveale avanzato. Nell'ambito dell'expanded access program italiano sono stati trattati 82 pazienti con melanoma uveale metastatico, dove l'ipilimumab veniva somministrato alla dose registrata di 3 mg/kg (216). La mediana di sopravvivenza globale osservata è stata di 6 mesi, il disease control rate è stato del 34% e la percentuale di pazienti vivi ad un anno del 31%. Altri EAP internazionali hanno confermato la minore attività dell'ipilimumab nel melanoma della corioide metastatico rispetto al cutaneo e mancano studi controllati in questo tipo istologico. Non è stato osservato beneficio nei pazienti con PS  $\geq 3$  e con LDH  $> 2$ UNL. Questo dato sul trattamento con ipilimumab dei pazienti affetti da melanoma uveale, andrà confermato da studi più ampi. In Italia l'ipilimumab è stato approvato anche per il trattamento del melanoma avanzato oculare.

L'AIFA ha approvato l'utilizzo di anti-PD1 anche per il melanoma uveale sebbene i dati siano pochi al riguardo e anche in questo caso inferiori rispetto al melanoma cutaneo. Nel trial Keynote001, 20 pazienti con melanoma oculare avanzato sono stati trattati con pembrolizumab ottenendo come miglior risposta una stabilità di malattia in 6 casi (217). Un recente lavoro ha riportato i dati in 8 pazienti trattati con pembrolizumab, ottenendo in 1 di essi una risposta completa, in 2 di essi una risposta parziale e in 1 di essi una stabilità di malattia, con una PFS mediana di 18 settimane. (218) All'ASCO 2016 sono stati riportati i dati di uno studio retrospettivo su 58 casi di melanoma uveale avanzato trattati con anti PD-1 o anti PD-L1; sono stati riportati tassi di risposta parziale in 2 pazienti e stabilizzazione di malattia in 5 pazienti, con una PFS mediana di 2.6 mesi e una OS mediana di 7.7 mesi (219).

Per quanto concerne la Targeted Therapy, ci sono studi in corso, che stanno valutando l'efficacia di inibitori multichinasici, come imatinib e sunitinib (220, 221), vista l'espressione elevata di anti-VEGFR e moderata di c-KIT nel melanoma uveale. Uno studio randomizzato di fase II (222) ha comparato selumetinib (MEK inibitore) vs chemioterapia (temozolomide o dacarbazina) in pazienti con melanoma uveale avanzato (la maggior parte con mutazioni nei geni *GNAQ/GNA11*). Il trattamento con selumetinib ha dimostrato una interessante attività con RR=14%, PFS mediana = 15.9 settimane e OS mediana = 11.8 mesi vs 9.1 mesi per la chemioterapia.

Essendo il fegato la sede più frequente e spesso unica di metastasi, i trattamenti locoregionali intraepatici sono stati spesso utilizzati nel tentativo di incrementare attività ed efficacia. L'unico studio randomizzato di confronto fra fotemustina sistemica ed intraepatica (212) non ha documentato vantaggi in sopravvivenza, ma il perfezionamento delle tecniche locoregionali, lascia aperto uno spazio per questa modalità terapeutica in questa neoplasia

## 10. Il Melanoma primitivo delle mucose

L'incidenza del melanoma delle mucose (MMu) è inferiore al 2% dei casi. Si presenta di poco più frequente nel sesso femminile, a causa del più alto tasso di incidenza di melanomi del tratto genitale femminile (3). La distribuzione a carico dei diversi apparati interessa il tratto testa-collo nel 55.4%, quello ano-rettale nel 23.8%, il genitale femminile nel 18.0% e quello urinario nel 2.9%.

L'incidenza dei MMu è in crescita, anche in rapporto all'età della popolazione; più del 65% dei pazienti, infatti, ha un'età maggiore di 60 anni (223,224).

Non sono noti ad oggi fattori di rischio, anche se l'esposizione professionale a sostanze come la formaldeide, potrebbe essere indicata come un possibile fattore responsabile del melanoma del seno nasale. Inoltre il fumo di sigaretta, a causa della più alta prevalenza di lesioni pigmentate nella mucosa orale dei fumatori, potrebbe avere un ruolo nell'eziopatogenesi del melanoma della mucosa orale (224).

## 10.1 Diagnosi

Nella diagnosi del melanoma mucosale primitivo è di fondamentale importanza escludere dall'inizio la presenza di metastasi, in quanto nella gran parte dei casi è ritardata a causa dell'insolito sito di esordio.

In assenza di una storia precedente di melanoma, un esame fisico completo e oftalmologico sono necessari per escludere la presenza di un melanoma primitivo cutaneo o oculare. **[Livello di evidenza 4, panel decision]**.

Indagini strumentali di II livello come colonscopia/EGDS, colposcopia, laringoscopia, a seconda del distretto sospetto, possono servire a porre una diagnosi clinico-istopatologica sia in caso di lesioni pigmentate sia in caso di lesioni melanotiche **[Livello di evidenza 4, panel decision]**.

La prognosi di tutti i MMu resta infausta. Pertanto, tutte le lesioni pigmentate delle mucose esplorabili devono essere monitorate ed eventualmente biopsiate o escisse, considerando che circa 1/3 dei MMu dei vari distretti possono svilupparsi da pre-esistenti lesioni melanocitarie (223-225).

Distretto	Sede frequente	Sede rara	Età media (anni)
Respiratorio	Cavità nasali, seno nasale (80%)	Laringe, polmoni	64.3
Gastrointestinale	Canale anale (31.4%), retto (22.2%), orofaringe (32.8%)	Esofago, stomaco, piccolo/grosso intestino, colecisti	59.2
Urogenitale	Vulva (76.7%), vagina (19.8%)	Cervice, uretra, vescica	65.0

## 10.2 Stadiazione

Non esiste un sistema di stadiazione universale per i melanomi delle mucose. Diversi sistemi sono in uso a seconda della sede. Tuttavia, nella Settima edizione dell' American Committee on Cancer (AJCC) il sistema classico del TNM è stato adottato per i melanomi del distretto Testa-Collo (225). Sono quindi necessari sistemi di stadiazione appropriati per i melanomi mucosali degli altri distretti. Questo consentirà di poter confrontare i risultati dei trattamenti e definire le migliori opzioni terapeutiche.

## 10.3 Terapia della malattia locoregionale

Il trattamento chirurgico rappresenta la principale opzione terapeutica. L'escissione ampia e la linfadenectomia in caso di metastasi linfonodali locoregionali, sono i trattamenti di scelta nella malattia loco regionale (224). La radioterapia postoperatoria può migliorare il controllo locale in particolari distretti come il testa-collo e tratto ano-rettale, ma non migliora la sopravvivenza (226) **[Livello di evidenza 3]**. Per quanto concerne la terapia medica adiuvante, non ci sono ad oggi dati che ne dimostrino l'efficacia. Un'esperienza recente di fase II randomizzata a tre bracci (227), ha evidenziato un beneficio del trattamento chemioterapico rispetto all'interferone ad alte dosi ed al solo controllo. Tale approccio di chemioterapia adiuvante, se confermato in studi di fase III, potrebbe rappresentare un'opzione di trattamento adiuvante per il MMu.

## 10.4 Terapia della malattia metastatica

Il trattamento del MMu metastatico segue come quello del melanoma cutaneo con qualche differenza per quanto concerne il trattamento con gli agenti a bersaglio molecolare, in quanto nei MMu lo spettro delle mutazioni genetiche è differente dai melanomi cutanei. Infatti, la frequenza delle mutazioni del gene *BRAF* nei MMu è inferiore rispetto a quello dei melanomi cutanei, mentre prevarrebbe quella del gene *c-KIT* (vedi sopra). Inoltre, non sono state riscontrate differenze a seconda dei diversi distretti anatomici.



Tuttavia, considerando la rarità nell'osservazione delle mutazioni del gene *c-KIT* nella popolazione europea, è indicata una prima valutazione dello status mutazionale dei geni *BRAF* e *NRAS*, prima della determinazione delle mutazioni in *c-KIT* [**Livello di evidenza 4**]. Attualmente, sono in fase sperimentale diversi inibitori di *c-KIT* mutato nel trattamento della malattia metastatica (228).

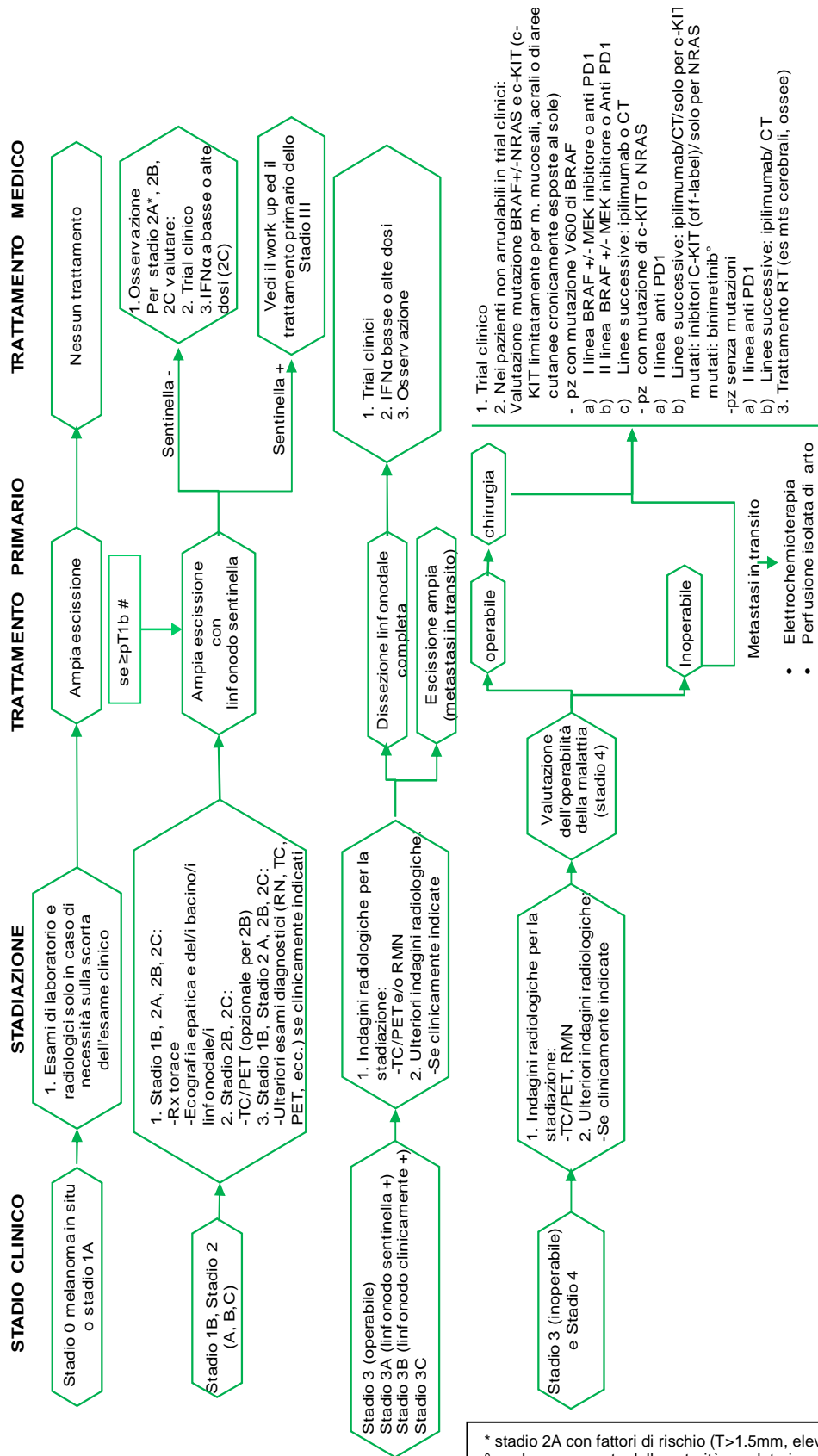
Anche nel melanoma delle mucose avanzato il trattamento con ipilimumab ha dimostrato una certa efficacia, con PFS mediana di 4.3 mesi e OS mediana di 6.4 mesi. Questi dati derivano dall'analisi del sottogruppo di MMu trattati nell'ambito del programma di EAP italiano (71 pazienti pari all'8% dell'intera cohorte) (229)

**[livello di evidenza 2+].**

E' stata recentemente presentata una *pooled analysis* retrospettiva dei MMu avanzati, trattati con nivolumab o nivolumab+ipilimumab o ipilimumab nell'ambito di trials clinici, per un totale di 157 pazienti. Tale analisi ha dimostrato un tasso di risposte del 23.3% per nivolumab agente singolo, del 37.1% per la combinazione nivolumab+ipilimumab e del 8.3% per ipilimumab agente singolo. La PFS mediana è stata di 3.0 mesi per nivolumab, 5.9 mesi per nivolumab+ipilimumab e 2.7 mesi per ipilimumab. Il profilo di tollerabilità è stato simile a quanto riportato per nivolumab nel melanoma della cute (230). L'AIFA ha approvato l'utilizzo dell'immunoterapia con ipilimumab o con anti PD-1 anche nel melanoma mucosale avanzato.

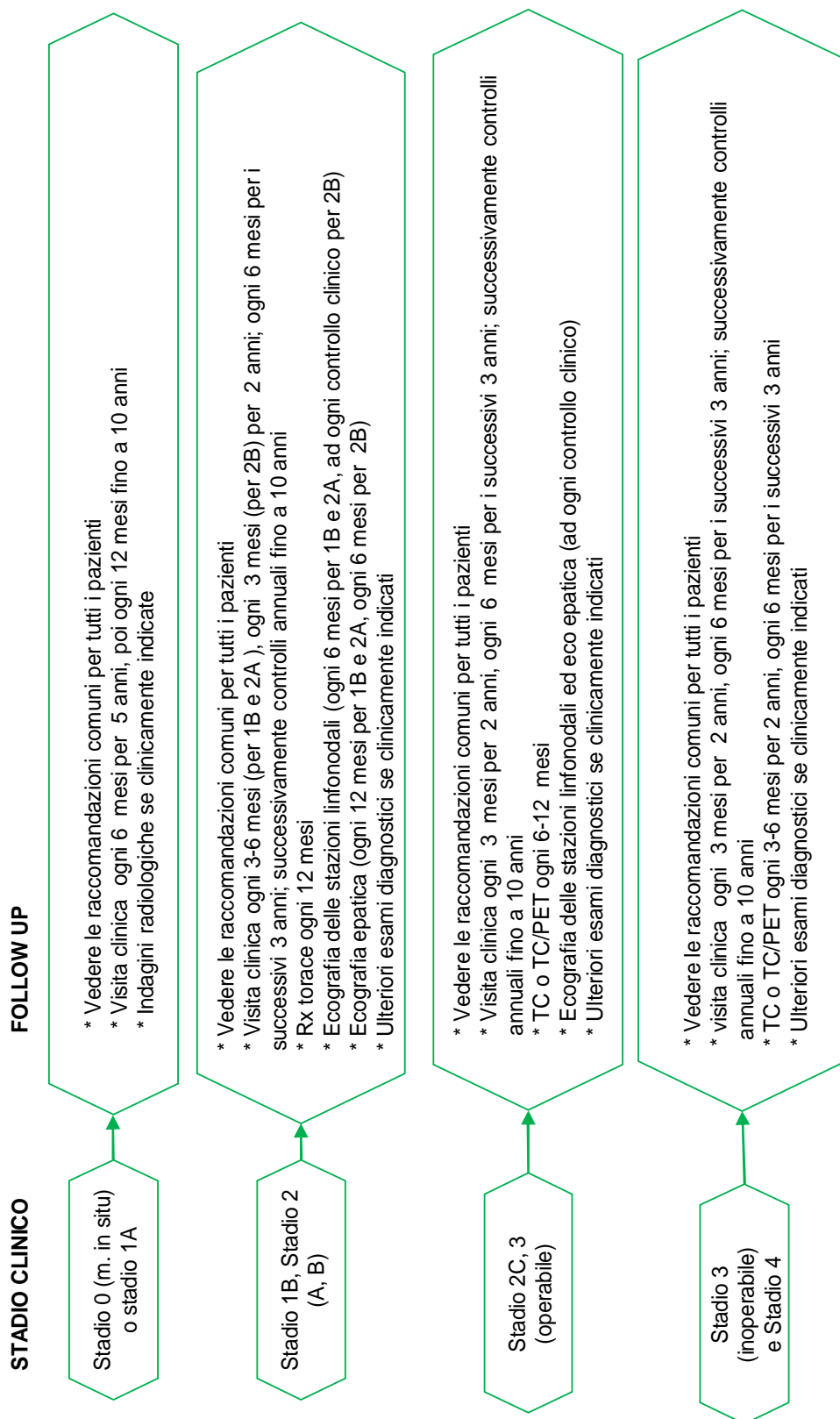
11. Figure

FIGURA 1



\* stadio 2A con fattori di rischio (T>1.5mm, elevato indice mitotico)  
 ° qualora approvato dalle autorità regolatorie  
 # può essere discusso anche per T> 0.75mm o in presenza di estesa regressione

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

## 12. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

<b>QUESITO 1:</b> Nei pazienti con melanoma dal pT1b in poi e senza evidenza di linfonodi clinicamente manifesti è indicata la biopsia del linfonodo sentinella?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b> Nei pazienti con melanoma da pT1b in poi la biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione/intenzione						
<b>Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<p>Lo studio clinico di Morton et al (2014) è uno studio randomizzato di fase III (60:40 ratio) che ha valutato l'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella (seguita da dissezione linfonodale se il linfonodo era positivo) vs la sola osservazione (ed eventuale dissezione linfonodale se evidenza di ripresa di malattia linfonodale) in 1661 pazienti con melanoma della cute localizzato (con livello di Clark IV o V e qualsiasi spessore, oppure con livello di Clark III e spessore &gt; 1.0 mm) L'endpoint primario era Melanoma Specific Survival (MSS), i pazienti con melanoma di spessore intermedio, tra 1.2 e 3.5 mm, erano stati identificati come il gruppo primario per le analisi. In termini di MSS a 10 anni, la differenza tra i due bracci (biopsia vs osservazione) non era statisticamente significativa (HR=0.84, 95%CI 0.64-1.09). Nella popolazione con spessore intermedio si notava un significativo vantaggio in termini di Disease Free Survival (DFS) nel gruppo sottoposto a biopsia del linfonodo sentinella (HR=0.76, 95%CI 0.62-0.94); anche nella popolazione con spessore &gt; 3.5 mm la DFS era superiore nel gruppo sottoposto a biopsia del linfonodo sentinella (HR=0.70, 95%CI 0.50-0.96). Si può stimare che la biopsia del linfonodo sentinella possa evitare in 7 pazienti (con melanoma di spessore tra 1.2 e 3.5 mm) su 100, e in 12 pazienti (con melanoma di spessore &gt; 3.5mm) su 100 l'evento recidiva.</p> <p>La revisione sistematica e meta-analisi di Cordeiro et al (2016) ha valutato 60 studi per un totale di 10982 pazienti; l'obiettivo primario era valutare la percentuale di positività del linfonodo sentinella nei melanomi di spessore ≤ 1mm. Nel 4.5% dei pazienti è stato identificato un linfonodo sentinella positivo (95% CI 3.8-5.2%); in particolare nei casi con presenza di mitosi ≥1/mm<sup>2</sup> la positività era del 8.8% (95%CI 6.2-11.4%) e nei casi con ulcerazione era del 5.8% (95%CI 3.1-8.5%). In entrambi i lavori, i dati su outcome di danno (es. complicanze chirurgiche) risultavano essere completamente assenti, tuttavia dall'esperienza del panel (esperienza clinica personale e dati pubblicati di letteratura) il tasso di complicanze chirurgiche legato alla biopsia del linfonodo sentinella è considerato molto basso. Per tale motivo, il panel all'unanimità ha giudicato favorevole il bilancio tra rischi e benefici derivante dall'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella.</p>						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>10</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
Ulteriori studi si rendono necessari per evidenziare se i pazienti con melanoma da pT1b in poi possano trarre vantaggio dall'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella						
<b>Qualità delle Evidenze</b>						
<p>La qualità delle evidenze è stata giudicata <b>MOLTO BASSA</b> per i seguenti motivi:</p> <p>Lo studio di Morton presentava alcuni limiti metodologici: bias per mancanza di mascheramento dei pazienti e degli sperimentatori (ma considerando il tipo di intervento non è ritenuto rilevante o fattibile) e, in particolare un alto rischio di attrition bias vista la perdita del doppio di pazienti randomizzati ad eseguire la biopsia rispetto ai pazienti randomizzati alla sola osservazione in entrambi i bracci. Da segnalare inoltre la mancanza di informazioni su come è stata generata e tenuta nascosta la sequenza di randomizzazione e il passaggio di circa il 4% dei pazienti (crossover) da un braccio all'altro.</p> <p>Nella revisione sistematica e meta-analisi di Cordeiro il rischio di bias è stato valutato utilizzando la Newcastle Ottawa Scale (NOS), non sono state fornite informazioni dettagliate sulla valutazione del rischio. La maggior parte degli studi non presentava bias maggiori (media NOS =7, range 6-8), sebbene molti di questi non erano trials prospettici e nessuno di questi randomizzato. E' stata rilevata una sostanziale eterogeneità tra gli studi (I<sup>2</sup>= 61%), attribuita dagli autori principalmente ad uno studio (Mitteldorf 2014) che aveva mostrato una percentuale significativamente maggiore di linfonodi sentinella positivi rispetto agli altri.</p>						
<b>Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA</b>						

<b>QUESITO 2:</b> Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- $\alpha$ a basse dosi (3MUI TIW sottocute per due anni) in terapia adiuvante?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b> Nei pazienti affetti da melanoma stadi II-III l'interferone a basse dosi (3 MUI tiw sottocute per 2 anni) <b>può essere utilizzato</b> come trattamento adiuvante						
<b>Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b> Le metanalisi mostrano un beneficio sia in termini di Disease-free survival (DFS) sia di overall survival (OS) anche per i dosaggi bassi di interferone. Pertanto, il trattamento adiuvante con interferone a basse dosi può essere offerto ai pazienti con melanoma stadio II-III. Tuttavia negli studi che impiegano dosi basse di interferone, non è possibile stabilire con certezza l'entità del vantaggio. L'incidenza degli effetti collaterali a fronte dei controversi risultati ottenuti, deve essere presa in considerazione e discussa con il paziente nell'offerta di tale trattamento. Per tale motivo, l'arruolamento dei pazienti in uno studio clinico è da ritenersi l'opzione di prima scelta nel trattamento adiuvante dei pazienti affetti da melanoma stadio II-III.						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
<b>1</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>3</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b> Risulta necessaria la ricerca e studio di eventuali biomarcatori predittivi di risposta al trattamento per l'identificazione dei pazienti responsivi.						
<b>Qualità delle Evidenze</b> La qualità globale delle evidenze è stata giudicata <b>MODERATA</b> per i seguenti motivi: i risultati di DFS potrebbero essere affetti da bias di performance e di valutazione dovuti alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor. Inoltre i risultati degli outcome di danno considerati presentano imprecisione nella stima dell'effetto del trattamento dovuta al basso numero di eventi.						
<b>Qualità globale delle evidenze: MODERATA</b>						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

<b>QUESITO 3:</b> Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- $\alpha$ ad alte dosi (20MUI/m <sup>2</sup> e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MUI/m <sup>2</sup> sottocute TIW per 11 mesi) in terapia adiuvante?						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b> Nei pazienti affetti da melanoma stadi IIC-III l'interferone ad alte dosi (20MUI/M2 e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MUI/M2 sottocute tiw per 11 mesi) può essere utilizzato come trattamento adiuvante.						
<b>Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE</b>						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b> Le metanalisi mostrano un beneficio sia in termini di disease-free survival (DFS) sia di overall survival (OS) anche per i dosaggi alti di interferone. Pertanto, il trattamento adiuvante con interferone ad alte dosi può essere offerto ai pazienti con melanoma stadio IIC-III (pazienti ad alto rischio). Tuttavia gli studi condotti non possono confermare in senso lato l'utilità di tale terapia. Infatti, a fronte di un beneficio in termini di PFS, esiste la presenza di effetti collaterali rilevanti. Inoltre, non sono stati confermati i vantaggi in OS. L'incidenza degli effetti collaterali a fronte dei controversi risultati ottenuti, deve essere presa in considerazione e discussa con il paziente nell'offerta di tale trattamento. Per tale motivo, l'arruolamento dei pazienti in uno studio clinico è da ritenersi l'opzione di prima scelta nel trattamento adiuvante dei pazienti affetti da melanoma stadio II-III.						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
3	7	4	2	4	7	5
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b> Risulta fondamentale la ricerca e studio di eventuali biomarcatori predittivi di risposta al trattamento per l'identificazione dei pazienti responsivi.						
<b>Qualità delle Evidenze</b> La qualità globale delle evidenze è stata giudicata <b>MODERATA</b> per i seguenti motivi: i risultati di DFS potrebbero essere affetti da bias di performance e di valutazione dovuti alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor. Inoltre i risultati degli outcome di danno considerati presentano imprecisione nella stima dell'effetto del trattamento dovuta al basso numero di eventi.						
<b>Qualità globale delle evidenze: MODERATA</b>						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

### 13. Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLoBoCaN 2008, Cancer incidence and mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [internet]. Lyon, France: international agency for Research on Cancer; 2010. available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. I numeri del Cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRT 2013 . [www-AIRTUM.it](http://www-AIRTUM.it)
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (1);9-29
4. Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, et al. Counseling and DANN testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: a consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. *J Clin Oncol* 1999; 17:3245-3251.
5. Della Torre G, Pasini B, Frigerio S, et al. CDKN2A and CDK4 mutation analysis in Italian melanoma-prone families: functional characterisation of a novel CDKN2A germ line mutation. *Br J Cancer* 2001; 85:836-844
6. Gabree M, Patel D, Rogers L. Clinical applications of melanoma genetics. *Curr Treat Options Oncol*. 2014; 15(2): 336-50.
7. Genetic Counselling and Testing for Hereditary Melanoma (GENOMEL) Consortium; [http://www.genomel.org/genetic\\_counselling/](http://www.genomel.org/genetic_counselling/) (2015)
8. Bruno W, Pastorino L, Ghiorzo P, et al. Multiple primary melanomas (MPMs) and criteria for genetic assessment: MultiMEL, a multicenter study of the Italian Melanoma Intergroup. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Feb;74(2):325-32
9. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatologic Surgery* 2006;32:481-492.
10. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):45-60.
11. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001; 12:69-82.
12. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011; 29(3):257- 263.
13. Autier P, Boniol M, Doré JF. Is sunscreen use for melanoma prevention valid for all sun exposure circumstances. *J Clin Oncol*. 2011 May 10;29(14):e425-6
14. Goldenhersh MA, Koslowsky M. Increased melanoma after regular sunscreen use? *Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):e557-8
15. Boniol M, Autier P , Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbeds use:systematic review and metanalysis. *BMJ* 2012 Jul;345:e4757.
16. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007 Mar 1; 120(5):1116-22
17. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, et al. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 Jun; 19(6):1557-68
18. El Ghissassi F, Baan R, Straif K et al; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009 Aug; 10(8):751-2
19. Melhman MA.. Causal relationship from exposure to chemicals in oil refining and chemical industries and malignant melanoma. *Ann NY Acad Sci* 2006 Sep; 1076:822-8
20. Sorahan T. Mortality of UK oil refinery and petroleum distribution workers, 1951- 2003. *Occup Med (Lond)* 2007 May; 57(3):177-85. 18.
21. Villano CM, Murphy KA, Akintobi A, White LA. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p- dioxin (TCDD) induces matrix metalloproteinase (MMP) expression and invasion in A2058 melanoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006 Feb 1; 210(3):212-24.19.
22. Comba P, Ricci P, Iavarone I, Pirastu R, et al; ISS-AIRTUM Working Group for the study of cancer incidence in contaminated sites. Cancer incidence in Italian contaminated sites. *Ann Ist Super Sanita*. 2014;50(2):186-91.
23. Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, et al. Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan 20;107(2)
24. Wu S, Han J, Feskanich D et al. Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma . *J Clin Oncol*. 2015 Jun 29 . Epub ahead of print.
25. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):28-44
26. Vourc'h-Jourdain M1, Martin L, Barbarot S. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Mar;68(3):493-8.e1-14.
27. Youlden DR, Youl PH, Soyer HP, Aitken JF, Baade PD. Distribution of Subsequent Primary Invasive Melanomas Following a First Primary Invasive or In Situ Melanoma in Queensland, Australia, 1982-2010. *JAMA Dermatol*. 2014 Mar 19.

28. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, et al. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994;130:48-50.
29. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma; revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004;292:2771-6.
30. Duff CG, Melsom D, Rigby HS, et al. A 6 year prospective analysis of the diagnosis of malignant melanoma in pigmented-lesion clinic: even the experts miss malignant melanoma, but not often. *Br J Plas Surg* 2001;54:317-321.
31. Grob JJ, Bonerandi JJ. The "ugly duckling" sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 1998;134(1):103-104.
32. Scope A, Dusza SW, Halpern AC, Rabinovitz H, Braun RP, Zalaudek I, Argenziano G, Marghoob AA. The "ugly duckling" sign: agreement between observers. *Arch. Dermatol* 2008 Jan;144(1):58-64.
33. Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I et al. Historical, clinical, and dermoscopic characteristic of thin nodular melanoma. *Arch Dermatol* 2010; 146:311-318.
34. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, et al. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of the diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001;137:1343-1350.
35. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008 Sep; 159(3):669-76.
36. Pizzichetta MA, Stanganelli I, Bono R, et al; Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dermoscopic features of difficult melanoma. *Dermatol Surg.* 2007 Jan;33(1):91-9
37. Stanganelli I, Ascierto P, Bono R, De Giorgi V, et al Diagnostic services for melanoma in Italy *Dermatology.* 2013;226 Suppl 1:3-6.
38. Salerni G, Terán T, et al.. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Nov 26.
39. Guitera P, Menzies SW, Longo C, et al. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol.* 2012 Oct;132(10):2386-9.
40. Guitera P, Pellacani G, Crotty KA, et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the diagnostic accuracy of lentigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. *J Invest Dermatol.* 2010 Aug;130(8):2080-91.
41. Calonje E. ACP best practice n° 162. The histological reporting of melanoma. *Association Clinical Pathologists. J Clin Pathol* 2000;53:587-590.
42. Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy procedure on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. *Br J Surg* 1991;78:1108-1110.
43. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:690-694.
44. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol.* 2011 Apr;5(2):124-36.
45. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, Hagendoorn L, Martin RC 2nd, McMasters KM. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg.* 2011 Dec;202(6):659-64;
46. Clark WH, Elder DE, Guery D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1893-1904.
47. Guerry D, Synnestved M, Elder DE, et al. Lessons from tumor progression : the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent. *J Invest Dermatol* 1993;100:342S-5S.
48. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis in the cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-908.
49. Gimotty PA, Elder DE, Douglas L, et al. Identification of High-Risk Patients Among Those Diagnosed With Thin Cutaneous Melanomas. *J Clin Oncol* 2007;20:1129-1134.
50. Buttner P, Garbe C, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer* 1995;75:2499-2506.
51. Balch CM, Gershenwald JE, Song S, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin Oncol* 2009 ;27 :6199-6206.
52. In 't Hout FE1, Haydu LE, Murali R, et al. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 2012 Jun;255(6):1165-70.



53. Haanen JB, Baars A, Gomez R, et al. Melanoma-specific tumor-infiltrating lymphocytes but not circulating melanoma-specific T cells may predict survival in resected advanced-stage melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55:451-458.
54. Cochran AJ, Elashoff D, Morton DL, et al. Individualized prognosis for melanoma patients. *Human Pathol* 2000;31:327-331.
55. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2678-83.
56. Rao UN, Lee SJ, Luo W, Mihm MC Jr, Kirkwood JM. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes and a dominant nodule within primary melanoma are prognostic factors for relapse-free survival of patients with thick (t4) primary melanoma: pathologic analysis of the e1690 and e1694 intergroup trials. *Am J Clin Pathol*. 2010 Apr;133(4):646-53.
57. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell* 2015; 161(7): 1681-96
58. Han D, Zager JS, Shyr Y, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4387-93
59. Tejera-Vaquero A, Nagore E, Herrera-Acosta E, et al. Prediction of sentinel lymph node positivity by growth rate of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2012 May;148(5):577-84.
60. Mandalà M, Imberti GL, Piazzalunga D, et al. Clinical and histopathological risk factors to predict sentinel lymph node positivity, disease-free and overall survival in clinical stages I-II AJCC skin melanoma: outcome analysis from a single-institution prospectively collected database. *Eur J Cancer*. 2009 Sep;45(14):2537-45
61. Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, et al. Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in AJCC stage I-II patients. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1240-5
62. Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, et al. Italian Melanoma Intergroup. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul;16(7):2018-27
63. Frishberg DP, Balch C, Balzer BL, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Melanoma of the Skin. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: October 2009, Vol. 133, No. 10, pp. 1560-1567.
64. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1239-46
65. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2135-47.
66. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24(26):4340-6.
67. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2191-9.
68. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med* 2008; 5: e120.
69. Bauer J, Buttner P, et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor and the degree of solar elastosis at the primary tumor site. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 345-51
70. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Jun 15;18(12):3242-9.
71. Broekaert SM, Roy R, Okamoto I, et al. Genetic and morphologic features for melanoma classification. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23: 763-770.
72. Colombino M, Capone M, Lissia A, et al. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2522-9.
73. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study *Lancet Oncol*. 2013 Mar;14(3):249-56.
74. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Results of NEMO: A phase III trial of binimetinib (BINI) vs dacarbazine (DTIC) in NRAS-mutant cutaneous melanoma. Presented at ASCO 2016 Annual Meeting
75. Yancovitz M, Litterman A, Yoon J et al. Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF(V600E) mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS One*. 2012;7(1):e29336
76. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011, 364:2507-2516.
77. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358-65

78. Gonzalez D, Fearfield L, Nathan P, Tanière P, Wallace A, Brown E, Harwood C, Marsden J, Whittaker S. BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):700-7
79. Feller JK, Yang S, Mahalingam M. Immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody as a screening tool for the BRAFV600E mutational status in primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol*. 2013 Mar;26(3):414-20.
80. Long GV, Wilmott JS, Capper D, et al. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2013 Jan;37(1):61-5.
81. Wilmott JS, Menzies AM, Haydu LE, et al. BRAF(V600E) protein expression and outcome from BRAF inhibitor treatment in BRAF(V600E) metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2013 Mar 5;108(4):924-31.
82. Woodman SE, Lazar AJ, Aldape KD, Davies MA. New strategies in melanoma: molecular testing in advanced disease. *Clin Cancer Res*. 2012 Mar 1;18(5):1195-200.
83. Handolias D, Salemi R, Murray W, et al. Mutations in KIT occur at low frequency in melanomas arising from anatomical sites associated with chronic and intermittent sun exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010 Apr;23(2):210-5.
84. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4340-6.
85. Lyle M, Long GV. Diagnosis and treatment of KIT-mutant metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3176-81.
86. 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 Sep 10;31(26):3182-90.
87. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al.. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2327-34.
88. Dai B, Cai X, Kong YY, Yang F, et al. Analysis of KIT expression and gene mutation in human acral melanoma: with a comparison between primary tumors and corresponding metastases/recurrences. *Hum Pathol*. 2013 Mar 22. pii: S0046-8177(13)00027-0.
89. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438-441.
90. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 melanoma. *N Engl J Med* 1988;318:1159-1162.
91. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-melanoma surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993;218:262-269.
92. Cohn-Cedamark G, Rutquist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish melanoma study group on 2 cm versus 5 cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Am Cancer Soc* 2000;89:1495-1501.
93. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, et al. Resection margins of 2 versus 5 melanoma for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1996;77:1809-1814.
94. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350:757-766.
95. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4)
96. Johnson TM, Headington JT, Baker SR, et al. Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the square procedure. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:758-764.
97. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH. Mohs micrographic surgery for treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:236-245.
98. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al; Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma.. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599-609.
99. Stankard C, Cruse CW, Cox C, et al. The concept of lymphnode dissections in patients with malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992;28:33-38.
100. Balch CM. Surgical management of melanoma: results of prospective randomized trials. *Ann Surg Oncol* 1998;5:301-309.
101. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection. *Tumori* 1980;66:373-396.
102. McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N, et al. Elective lymphnode dissection for melanoma: two perspectives. *World J Surg* 1992;16:203-213.

103. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg.* 1999 Oct;230(4):453-63; discussion 463-5.
104. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Jan;37(1):78-83
105. Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, Bowen GM, Grossmann K, Khong H, Grossman D, Anker C, Florell SR, Bowen A, Duffy KL, Leachman SA, Noyes RD. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol.* 2013 Feb;20(2):689-96
106. Mozzillo N, Pennacchioli E, Gandini S, et al. Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma . *Ann Surg Oncol.* 2013 Aug;20(8):2780-6
107. Cordeiro E, Gervais MK, Shah PS, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016 Mar 1. [Epub ahead of print]
108. Guggenheim M, Dummer R, Jung FJ et al. The influence of sentinel lymph node tumour burden on additional lymph node involvement and disease-free survival in cutaneous melanoma--a retrospective analysis of 392 cases. *Br J Cancer.* 2008 Jun 17;98(12):1922-8
109. Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al. Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol* 2006;24:4464-4471.
110. Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, et al. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymphnodes after tumor-positive sentinel lymphnode dissection for melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3677-3684.
111. Cook MG, Green MA, Anderson B., et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003;200(3):314-9
112. van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, et al. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer.* 2009 Nov;45(16):2736-42.
113. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2004 Mar;11(3 Suppl):162S-8S.
114. Riker AI, Kirksey L, Thompson L, et al. Current surgical management of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Nov;6(11):1569-83.
115. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A et al, Number of Excised Lymph Nodes as a Quality Assurance Measure for Lymphadenectomy in Melanoma. *JAMA Surg.* 2014 May 7
116. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A, et al. The number of excised lymph nodes is associated with survival of melanoma patients with lymph node metastasis.. *Ann Oncol.* 2014 Jan;25(1):240-6.
117. Moreau S, Saiag P, Aegerter P, et al. Prognostic value of BRAF(V<sup>600</sup>) mutations in melanoma patients after resection of metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol.* 2012 Dec;19(13):4314-21
118. National Institutes of Health. After treatment of early melanoma, should patients and family members be followed? Why and how? NIH Consensus Statement 1992;10:1-26.
119. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6)
120. Wheatley K, Ives N, Hancock B, et al. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer treatment reviews* 2003;29:241-52.
121. Wheatley K, Ives N, Eggermont A, et al. Interferon- $\alpha$  as adjuvant therapy for melanoma: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;25: Abstract 8526.
122. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR and Nitti D. Interferon Alpha Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):493-501.
123. Paolo A Ascierio and John M Kirkwood. Adjuvant therapy of melanoma with interferon: lessons of the past decade. *Journal of Translational Medicine* 2008, 6:62
124. Grob JJ, Dreno B, De la Salmoniere P, et al.. Randomised trial of interferon  $\alpha$ -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet.* 1998 Jun 27;351(9120):1905-10
125. Eggermont AM, Charion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):522-30
126. press release <http://www.gsk.com/media/press-releases/2013/the-investigational-mage-a3-antigen-specific-cancer-immunotherapy.html>
127. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jun;13(6):589-97)

128. Turner RM, Bell KJ, Morton RL, Hayen A, Francken AB, Howard K, Armstrong B, Thompson JF, Irwig L. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 10;29(35):4641-6
129. Rhodes AR. Public education and cancer of the skin. What do people need to know about melanoma and nonmelanoma skin cancer? *Cancer* 1995;75:613-636.
130. National Institute of Health. After treatment of early melanoma, should patients and family members be followed? Why and how? NIH Consensus Statement 1992;10:1-26.
131. L. Dal Maso, S. Guzzinati, C. Buzzon et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: A population-based estimation for 818,902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol.* 2014 Nov;25(11):2251-60
132. Crowley NJ, Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990;212:173-177
133. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of prognostic factors. *Cancer* 1997;79:2345-2353.
134. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al. Prognostic factors in metastatic melanoma a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18:3782-3793.
135. Ollila DW. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:919-924.
136. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, et al. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg* 2003;238:743-747.
137. Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2003;4:359-364.
138. Campana LG, Testori A, Mozzillo N, Rossi CR. Treatment of metastatic melanoma with electrochemotherapy *J Surg Oncol.* 2014;109(4):301-7
139. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J.* 2000;6(suppl 1):S11-S14
140. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NEJM* 2010 Jun 14. Epub ahead of print
141. O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer* 2007; 110:2614-2627.
142. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab *plus* Dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *NEJM* 2011.364 (26):2517-26
143. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1889-94
144. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009 Dec 1;15(23):7412-20.
145. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30
146. Atkinson V, Ascierto PA, Long GA, et al. Survival and safety update in patients (pts) with treatment naïve advanced melanoma (MEI) receiving nivolumab (Nivo) or dacarbazine (DTIC) in CheckMate 066. Presented at Melanoma Bridge, Naples, 1-4 Dec 2015.
147. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):375-84.
148. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Presented at ASCO Annual Meeting 2016
149. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521-32.
150. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. Presented at ASCO 2016 Annual Meeting
151. 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 Aug;16(8):908-18.
152. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2455-65
153. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11;369(2):122-33
154. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):2006-17

155. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al Initial report of overall survival rates from a randomized phase II trial evaluating the combination of nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI) in patients with advanced melanoma (MEL). Presented at: AACR 2016, New Orleans; April 16-20 -
156. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23-3
157. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010, 363:809-819.
158. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, McArthur GA, Hutson TE, Moschos SJ, Flaherty KT, et al: Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012, 366:707-714.
159. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012 Jul 12;367(2):107-14.
160. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012 Nov;367(18):1694-703
161. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1877-88146 .
162. 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 May 29. pii: S0140-6736(15)60898-4
163. Flaherty K, Davies MA, Grob JJ, et al. Genomic analysis and 3-y efficacy and safety update of COMBI-d: A phase 3 study of dabrafenib (D) + trametinib (T) vs D monotherapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. Presented at ASCO 2016 Annual Meeting
164. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al.. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):30-9
165. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al.. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Nov 13;371(20):1867-76
166. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B et al, Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1248-60.
167. Kim KB, Eton O, Davis DW, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer.* 2008 Sep 2;99(5):734-40.
168. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002;29:427-445.
169. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
170. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-1125.
171. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.
172. Patel PM, Suci S, Mortier L et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer.* 2011 Jul;47(10):1476-83
173. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989;64:2024-2029.
174. Mc Clay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, et al. Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987;71:465-469.
175. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-2751.
176. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemiotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-2052.
177. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:1600-1607.
178. Kielholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon alfa 2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6747-6755.
179. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006;17:571-577

180. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:575-583.
181. Gupta G, Robertson AG, MacKie RM. Cerebral metastases of cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 1997;76:256-259.
182. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004;30:515-520.
183. Tarhini AA, Argawala SS. Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16:161-166.
184. Morris SL, Low SH, A'Hern RP, et al. A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* 2004; 91: 829-33.
185. La Fuente M, Beal K, Carvajal R, Kaley TJ. Whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases from melanoma. *CNS Oncol* 2014; 3: 401-06
186. Ajithkumar T, Parkinson C, Fife K, et al. Evolving treatment options for melanoma brain metastases. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e486-97
187. Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:479-489.
188. McWilliams RR, Rao RD, Brown PD, et al. Treatment options for brain metastases from melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5:809-820.
189. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004, 363:1665-1672.
190. Dummer R, Goldinger SM, Turtzchi CP et al, Vemurafenib in patients with BRAF(V600),mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer.* 2014 Feb;50(3):611-21
191. Long GV, Trefzer U, Davies MA Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Nov;13(11):1087-95
192. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. A randomized trial of three-single dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;42:161-167.
193. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-240.
194. Albert DM, Ryan LM, Borden EC. Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1996;114:107-108.
195. Inskip PD, Devesi SS, Fraumeni JF. Trends in the incidence of ocular melanoma in the United States, 1974-1998. *Cancer Causes Control* 2003;14:251-257.
196. McCurdy J, Gamel JW, McLean I. A simple, efficient and reproducible method for estimating the malignant potential of uveal melanoma from routine H and E slides. *Pathol Res Pract* 1991;187:1025-1027.
197. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, et al. A review of mortality from choroidal melanoma . A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation , 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992;110:245-250.
198. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology . *Am J Ophthalmol* 1983;96:502-509.
199. Moore AR, Ceraudo E, Sher JJ, et al.. Recurrent activating mutations of G-protein-coupled receptor CYSLTR2 in uveal melanoma. *Nat Genet.* 2016;48(6):675-80.
200. Harbour JW. The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(2):171-81
201. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology* 1993;100:842-850.
202. Van Gool CA, Thijssen JM, VerbeekAM. B-mode echography of choroidal melanoma; echographic and histological aspects of choroidal excavation. *Int Ophthalmol* 1991;15:327-334.
203. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma: COMS report n°4. *Arch Ophthalmol* 1997;115:886-895.
204. Augsburger JJ. Size classification of posterior uveal malignant melanomas. *Year Book Ophthalmology St Louis Mosby,1993;155*
205. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of I125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I: visual acuity after 3 year. COMS report n°16. *Ophthalmology* 2001;108:348-355.
206. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of I125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. IV: local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report n° 19. *Ophthalmology* 2002;109:2197-2205.

207. Char DH, Kroll SM, Castro JR. Ten-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1998;125:81-89.
208. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, et al. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:43-48.
209. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, et al. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2002;109:1855-1861.
210. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma. III: local complications and observations following enucleation. COMS report n° 11. *Am J Ophthalmol* 1998;126:362-370.
211. Spagnolo F, Grosso M, Picasso V et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with intravenous fotemustine. *Melanoma Res.* 2013 Jun;23(3):196-8
212. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciú S et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol.* 2014 Mar;25(3):742-6.
213. Kivela T, Suciú S, Hansson J, et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alfa 2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2003;39:1115-1120.
214. Pyrhönen S, Hahka-Kemppinen M, Muhonen T, et al. Chemoimmunotherapy with bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (BOLD), and human leukocyte interferon for metastatic uveal melanoma. *Cancer.* 2002 Dec 1;95(11):2366-72
215. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(5):549-53.
216. Maio M, Chiarion-Sileni V, Pilla L, et al. Efficacy and Safety of Ipilimumab in Patients with Pretreated, Ocular Melanoma: Experience from Italian Clinics Participating in the European Expanded Access Programme. *Ann Oncol* 2012; 23(9S):abstract 1133P.
217. Keytruda, Riassunto delle caratteristiche del prodotto, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
218. Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2016;26(3):300-3
219. Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RM, et al. Efficacy and safety of programmed death receptor-1 (PD-1) blockade in metastatic uveal melanoma (UM). Presented at ASCO 2016 Annual Meeting
220. Penel N, Delcambre C, Durando X, et al. . O-Mel-Inib: A Cancéro-pôle Nord-Ouest multicenter phase II trial of high-dose Imatinib mesylate in metastatic uveal melanoma. *Investigational New Drugs Volume 26, Number 6 (2008), 561-565*
221. L. A. Tijani, M. Luadadio, M. J. Mastrangelo, et al. Final results of a pilot study using sunitinib malate in patients with stage IV uveal melanoma. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8577)
222. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo F, et al: Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311 (23): 2397-405..
223. Chang AE, Karnell LH, Mencia HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer* 1998; 83:1664-1678
224. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000; 36 : 152-69
225. Edge SB, Compton CC The American Joint Committee on Cancer : the 7<sup>th</sup> edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 : 1471-4
226. Krengli M, Jerezek-Fossa BA, Kaanders JH, Masini L, Beldi D, Orecchia R. What is the role of radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of head and neck ? *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65 : 121-128.
227. Lian B, Si L, Cui C, Chi Z, Sheng X, Mao L, Li S, Kong Y, Tang B, Guo J. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- $\alpha$ 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4488-4498.
228. Minor DR, Kashani-Sabet M, Garrido M, O'Day SJ, Hamid O, Bastian BC. Sunitinib therapy for melanoma patients with Kit mutations, *Clin Cancer Res* 2012; 18 : 1457-63.
229. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer.*2014 Jan;50(1):121-7.
230. Larkin J, D'Angelo SP, Sosman JA, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in the Treatment of Advanced Mucosal Melanoma. *Melanoma Bridge*, Naples, 1-4 Dec 2015



## **Allegato: Tabelle GRADE evidence profile**





**Author(s):** ID, MC

**Date:** 19/07/2016

**Question:** Sentinel Lymph node biopsy compared to nodal observation in patients with pT1b or greater melanoma without clinical evidence of metastasis

**Setting:** inpatients

**Bibliography:** Cordeiro E. et al. Ann Sur Oncol. 2016; Mar 1

Morton D.L. et al. N Eng J Med. 2014: 370:599-609

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sentinel Lymph node biopsy	nodal observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival (Cordeiro E. 2016) - not reported												
												CRITICAL
Overall Survival (Morton D.L. 2014) - not reported												
												CRITICAL
Disease Free Survival (Cordeiro E. 2016) - not reported												
												CRITICAL
Disease Free Survival (Morton D.L. 2014) - intermediate-thickness primary melanoma- modified intention to treat analysis (follow up: mean 10 years) <sup>1</sup>												

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sentinel Lymph node biopsy	nodal observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	very serious <sup>2</sup>	not serious	serious <sup>3</sup>	not serious	none	199/770 (25.8%)	161/500 (32.2%)	<b>HR 0.76</b> (0.62 to 0.94)	<b>7 fewer per 100</b> (from 2 fewer to 11 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Disease Free Survival (Morton D.L. 2014) - intermediate-thickness primary melanoma - intention to treat analysis (follow up: mean 10 years) <sup>4</sup>												
1	randomised trials	very serious <sup>2</sup>	not serious	serious <sup>3</sup>	not serious	none	213/805 (26.5%)	170/522 (32.6%)	<b>HR 0.77</b> (0.63 to 0.95)	<b>6 fewer per 100</b> (from 1 fewer to 11 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Disease Free Survival (Morton D.L. 2014) - Thick primary melanomas - modified intention to treat analysis (follow up: mean 10 years) <sup>1</sup>												
1	randomised trials	very serious <sup>2</sup>	not serious	serious <sup>3</sup>	not serious	none	80/173 (46.2%)	68/117 (58.1%)	<b>HR 0.70</b> (0.50 to 0.96)	<b>12 fewer per 100</b> (from 1 fewer to 23 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Disease Free Survival (Morton D.L. 2014) - Thick primary melanomas - intention to treat analysis (follow up: mean 10 years) <sup>4</sup>												

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sentinel Lymph node biopsy	nodal observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	very serious <sup>2</sup>	not serious	serious <sup>3</sup>	not serious	none	68/185 (36.8%)	43/126 (34.1%)	<b>RR 1.08</b> (0.79 to 1.46)	<b>3 more per 100</b> (from 7 fewer to 16 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Ulceration (Cordeiro E. 2016) (assessed with: rate of positive sentinel lymph node)												
17	observational studies	not serious <sup>5</sup>	not serious	serious <sup>6</sup>	not serious	strong association <sup>7</sup>	347 cases 4375 controls		<b>OR 1.88</b> (1.25 to 2.83)	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
							-	5.8%		<b>5 more per 100</b> (from 1 more to 9 more)		
Ulceration (Morton D. L. 2014) - not reported												
												CRITICAL
Mitoses >= 1 mm versus absent (Cordeiro E. 2016) (assessed with: rate of positive sentinel lymph node)												
5	observational	not serious <sup>5</sup>	not serious	serious <sup>6</sup>	not serious	strong association <sup>7</sup>	1362 cases 402 controls		<b>OR 3.04</b>	-	⊕○○○	CRITICAL

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sentinel Lymph node biopsy	nodal observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
	studies						-	8.8%	(1.37 to 6.75)	<b>14 more per 100</b> (from 3 more to 31 more)	VERY LOW	
Mitoses >= 1 mm versus absent (Morton 2014) - not reported												
												CRITICAL
Melanoma Specific survival (Cordeiro E. 2016) - not reported												
												IMPORTANT
Melanoma Specific survival - (Morton D.L. 2014) - intermediate-thickness primary melanoma - modified intention to treat analysis (follow up: mean 10 years) <sup>1</sup>												
1	randomised trials	very serious <sup>2</sup>	not serious	serious <sup>3</sup>	serious <sup>8</sup>	none	125/770 (16.2%)	97/500 (19.4%)	<b>HR 0.84</b> (0.64 to 1.09)	<b>3 fewer per 100</b> (from 2 more to 7 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Melanoma Specific Survival (Morton D.L. 2014) - intermediate-thickness primary melanoma - intention to treat population (follow up: mean 10 years) <sup>4</sup>												

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sentinel Lymph node biopsy	nodal observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	very serious <sup>2</sup>	not serious	serious <sup>3</sup>	serious <sup>8</sup>	none	133/805 (16.5%)	103/522 (19.7%)	<b>HR 0.84</b> (0.64 to 1.08)	<b>3 fewer per 100</b> (from 1 more to 7 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Melanoma Specific Survival (Morton D.L. 2014) - Thick primary melanoma - modified intention to treat analysis (follow up: mean 10 years)												
1	randomised trials	very serious <sup>2</sup>	not serious	serious <sup>3</sup>	serious <sup>8</sup>	none	64/173 (37.0%)	39/117 (33.3%)	<b>HR 1.12</b> (0.76 to 1.67)	<b>3 more per 100</b> (from 7 fewer to 16 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Melanoma Specific Survival (Morton D.L. 2014) - Thick primary melanoma - intention to treat analysis - not reported												
												IMPORTANT
Surgical complications (Cordeiro E. 2016) - not reported												
												CRITICAL
Surgical complications (Morton D.L. 2014) - not reported												

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sentinel Lymph node biopsy	nodal observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
												CRITICAL
Post-surgical lymphedema (Cordeiro E. 2016) - not reported												
												CRITICAL
Post-surgical lymphedema (Morton D.L. 2014) - not reported												
												CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

1. Results based on data from patients who underwent their assigned treatment
2. No information regarding sequence generation and allocation concealment. High risk of performance bias due to the lack of blinding and attrition bias because twice as many patients were lost to follow-up in biopsy groups. Crossover is another possible risk of bias outcome-related; authors stated that "Comparisons of melanoma-specific and disease-free survival were based on data from patients who underwent their assigned treatment". Patients randomly assigned to undergo wide excision and sentinel-node biopsy or wide excision and nodal observation (60% vs 40%, respectively).
3. Study population included 340 patients with thin melanoma, but authors stated that "data from this cohort are considered exploratory and are not reported on this article"
4. Results of parallel analysis performed according to intention to treat principle were not reported in the article and were extracted from the supplementary appendix
5. Risk of bias assessed by authors using the Newcastle Ottawa Scale, no detailed information was available: unclear risk of bias
6. We decided to downgrade for indirectness because this Systematic Review and Meta-Analysis included only patients with thin melanoma (pT1 or greater)
7. We decided to rate up quality of evidence because of clinical large effect of this feature
8. We decided to rate down for imprecision because the initial study assumption was not demonstrated: the calculated sample size not provided power to detect differences in 10-years survival rate of 10 to 16 percentage points

**Author(s):** VT

**Date:** 2012-06-25

**Question:** Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- $\alpha$  ad alte dosi (20MU/m<sup>2</sup> e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MU/m<sup>2</sup> sottocute TIW per 11 mesi) in terapia adiuvante?

**Settings:**

**Bibliography:** Mocellin S. J Natl Cancer Inst 2010;102:493-501; Kirkwood, JM Journal of Clinical Oncology, 2000; 18:2444-2458

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	Disegno	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Altre considerazioni	Alte dosi INF- $\alpha$	Controllo	Relativo (95% CI)	Assoluto		
<b>Overall Survival (follow-up range 24-83 mesi; valutato con: numero di decessi)</b>												
5	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	366/1557 (23.5%) <sup>1</sup>	411/1557 (26.4%) <sup>1</sup>	HR 0.89 (0.77 a 1.02)	3 in meno per 100 (da 5 in meno a 0 in più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>DFS (follow-up range 24-83 mesi; valutato con: RECIST)</b>												
6	Studi clinici randomizzati	Importante <sup>2</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	663/1611 (41.2%) <sup>1</sup>	884/1610 (54.9%) <sup>1</sup>	HR 0.75 (0.68 a 0.83)	10 in meno per 100 (da 7 in meno a 13 in meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICA
<b>Fatica di grado III-IV (follow-up mediana 52 mesi; valutato con: criteri NCIC)</b>												
1	Studi clinici randomizzati	Importante <sup>3</sup>	Non importante	Non importante	Non importante <sup>4</sup>	Nessuna	51/212 (24.1%)	0/207 (0%)	OR 132.34 (8.11 a 2160.66)	-	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
								2%		71 in più per 100 (da 12 in più a 96 in più)		
<b>Depressione (follow-up mediana 17 mesi)</b>												
1	Studi clinici randomizzati	Importante <sup>3</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>4</sup>	Nessuna	20/212 (9.4%)	0/207 (0%)	OR 44.19 (2.65 a 735.73)	-	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
								2%		45 in più per 100 (da 3 in più a 92 in più)		

<sup>1</sup> Il numero di pazienti e di eventi è stato calcolato assumendo un rapporto di randomizzazione 1:1 e considerando la varianza di O-E. Il numero di progressioni potrebbe essere sottostimato a causa dell'utilizzo del modello ad effetti random

<sup>2</sup> Possibile performance bias dovuto alla mancanza di mascheramento

<sup>3</sup> Possibile Evaluation Bias dovuto alla mancanza di mascheramento

<sup>4</sup> Pochi eventi

### Considerazioni principali

Il report di questa metanalisi sembra di buona qualità. Il calcolo della DFS potrebbe essere affetto da Operative Bias. I dati di efficacia sono stati estratti dalla revisione sistematica di Mocellin mentre i dati relativi agli effetti collaterali sono stati estratti dal singolo studio di Kirkwood.

**Author(s):** VT

**Date:** 2012-06-25

**Question:** Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- $\alpha$  a basse dosi (3MUI TIW sottocute per due anni) in terapia adiuvante?

**Settings:**

**Bibliography:** Mocellin S. J Natl Cancer Inst 2010;102:493–501; Kirkwood, JM Journal of Clinical Oncology, 2000; 18:2444-2458

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	Disegno	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Altre considerazioni	Basse dosi INF- $\alpha$	Controllo	Relativo (95% CI)	Assoluto		
<b>Overall Survival (follow-up range 41-88 mesi; valutato con: numero di decessi)</b>												
7	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	798/2295 (34.8%) <sup>1</sup>	896/2295 (39%) <sup>1</sup>	HR 0.89 (0.81 a 0.98)	3 in meno per 100 (da 1 in meno a 6 in meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>DFS (follow-up range 41-88 mesi; valutato con: RECIST)</b>												
8	Studi clinici randomizzati	Importante <sup>2</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	913/2451 (37.3%) <sup>1</sup>	1074/2450 (43.8%) <sup>1</sup>	HR 0.85 (0.78 a 0.93)	5 in meno per 100 (da 2 in meno a 8 in meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICA
<b>Fatica di grado III-IV (follow-up mediana 52 mesi; valutato con: Criteri NCIC)</b>												
1	Studi clinici randomizzati	Importante <sup>3</sup>	Non importante	Non importante	Non importante <sup>4</sup>	Nessuna	7/214 (3.3%)	0/207 (0%)	OR 15 (0.85 a 264.34)	-	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
								2%		21 in più per 100 (da 0 in meno a 82 in più)		
<b>Depressione (follow-up mediana 17 mesi)</b>												
1	Studi clinici randomizzati	Importante <sup>3</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>4</sup>	Nessuna	5/214 (2.3%)	0/207 (0%)	OR 11.0 (0.6 a 200.2)	-	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
								2%		16 in più per 100 (da 1 in meno a 78 in più)		

<sup>1</sup> Il numero di pazienti e di eventi è stato calcolato assumendo un rapporto di randomizzazione 1:1 e considerando la varianza di O-E. Il numero di progressioni potrebbe essere sottostimato a causa dell'utilizzo del modello ad effetti random

<sup>2</sup> Possibile performance bias dovuto alla mancanza di mascheramento

<sup>3</sup> Possibile Evaluation Bias dovuto alla mancanza di mascheramento

<sup>4</sup> Pochi eventi

**Considerazioni principali**

Il report di questa metanalisi sembra di buona qualità. Il calcolo della DFS potrebbe essere affetto da Operative Bias. I dati di efficacia sono stati estratti dalla revisione sistematica di Mocellin mentre i dati relativi agli effetti collaterali sono stati estratti dal singolo studio di Kirkwood.