



Linee guida

MELANOMA

Edizione 2017



Coordinatore	Paolo A. Ascierto	Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" - Napoli
Segretario	Alessandro M. Minisini	Oncologia – Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine - Udine
Estensori	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
	Corrado Caracò	Chirurgia Oncologica Melanoma- Istituto Nazionale dei Tumori “Fondazione Pascale”- Napoli
	Mario Mandalà	Oncologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Cancer Center- Bergamo
	Daniela Massi	Anatomia Patologica – Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi ed Università degli Studi - Firenze
	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 – Skin Cancer Unit, Istituto Scientifico Romagnolo per la Cura e lo Studio dei Tumori, Meldola (FC), IRCCS e Università degli Studi di Parma-Parma
	Alessandro Testori	Chairman, Surgical subgroup, EORTC Melanoma Group
Revisori	Anna Maria Di Giacomo	AIOM Immunoterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese-Siena
	Virginia Ferraresi	AIOM Oncologa Medica 1 - Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena” - Roma
	Michele Guida	AIOM Istituto Tumori - U.O. Oncologia Medica - Bari
	Nicola Mozzillo	AIOM Chirurgia Oncologica Melanoma- Istituto Nazionale dei Tumori “Fondazione Pascale” - Napoli
	Roberto Patuzzo	AIOM S.C. Melanoma Sarcoma- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori- Milano
	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


Rappresentanti dei pazienti

Loredana Pau
Francesca Traclò

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 sia 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).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
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.	Positiva debole

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

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

A	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	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+
C	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++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze 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
ALTA	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)	Positiva forte

(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
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe 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)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può 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
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yy”	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)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve 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

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Indice

1. Figure	8
2. Dati epidemiologici	11
3. Aspetti correlati alla prevenzione	11
3.1 Prevenzione primaria	11
3.1.1 Genetica	11
3.1.2 Etiopatologia	13
3.1.3 Fattori di rischio	15
3.2 Prevenzione secondaria	16
3.2.1 Diagnostica clinica	16
4. Inquadramento diagnostico	18
4.1 Biopsia delle lesioni sospette	18
4.2 Diagnosi e Fattori Prognostici	19
4.2.1 Sottotipo istologico	19
4.2.2 Fase di crescita	19
4.2.3 Spessore di Breslow	20
4.2.4 Livello di Clark	20
4.2.5 Ulcerazione	20
4.2.6 Indice mitotico	20
4.2.7 Linfociti infiltranti il tumore (TILs)	20
4.2.8 Regressione	21
4.2.9 Microsatellitosi ed invasione linfovascolare	21
4.2.10 Microsatellitosi Classificazione molecolare	22
4.2.11 Diagnosi istopatologica di lesioni melanocitarie ambigue	24
4.3 Stadiazione Patologica	24
5. Trattamento della malattia iniziale	28
5.1 Chirurgia del melanoma primitivo	28
5.1.1 Trattamento chirurgico dei linfonodi	30
6. Stadiazione clinico/strumentale	37
7. Terapia adiuvante	38
8. Gestione del Follow up	44
9. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive	46
9.1 Chirurgia (stadio IV-IIIC in transit)	46
9.2 Terapia sistemica e radioterapia	48
9.2.1 Principi Generali	48
9.2.2 Immunoterapia	48
9.2.3 Terapie a bersaglio molecolare	53
9.2.4 Chemioterapia	55
9.2.5 Radioterapia sulle metastasi a distanza	55
9.3 Trattamento delle recidive	60
10. Melanoma uveale	61
10.1 Epidemiologia	61
10.2 Diagnosi cito-istologica e molecolare	61
10.3 Diagnosi clinica	62
10.4 Fattori prognostici	62
10.5 Terapia del tumore primitivo	62
10.5.1 Trattamento del tumore di piccole dimensioni	63

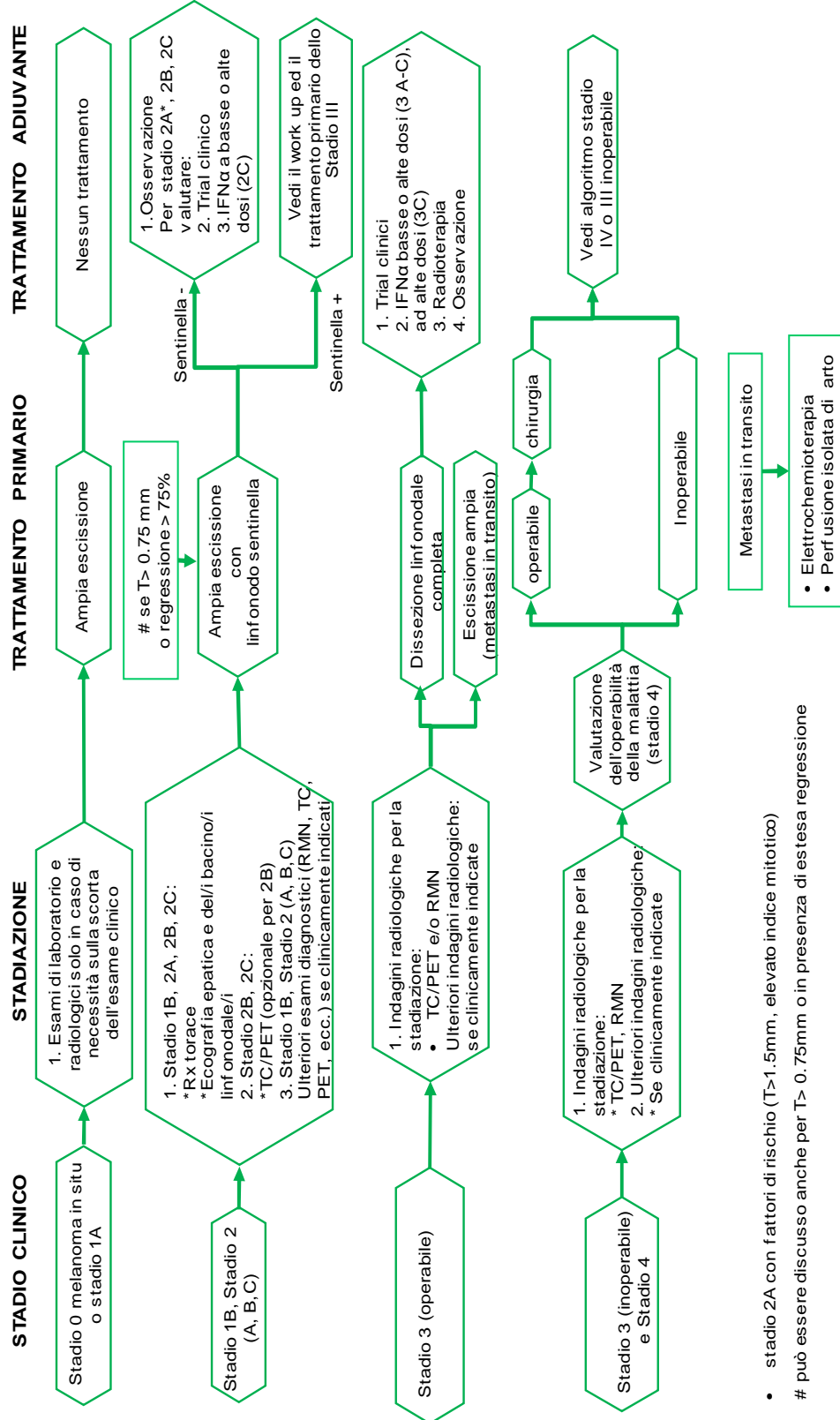
10.5.2	Trattamento del tumore di medie dimensioni	63
10.5.3	Trattamento del tumore di grandi dimensioni	63
10.6	Terapia della malattia metastatica.....	63
10.7	Follow-up	65
11	Il Melanoma primitivo delle mucose.....	65
11.1	Diagnosi	65
11.2	Stadiazione	66
11.3	Terapia della malattia locoregionale	66
11.4	Terapia della malattia metastatica.....	66
12	Bibliografia	67

Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile

Appendice 2: Flow di selezione degli studi

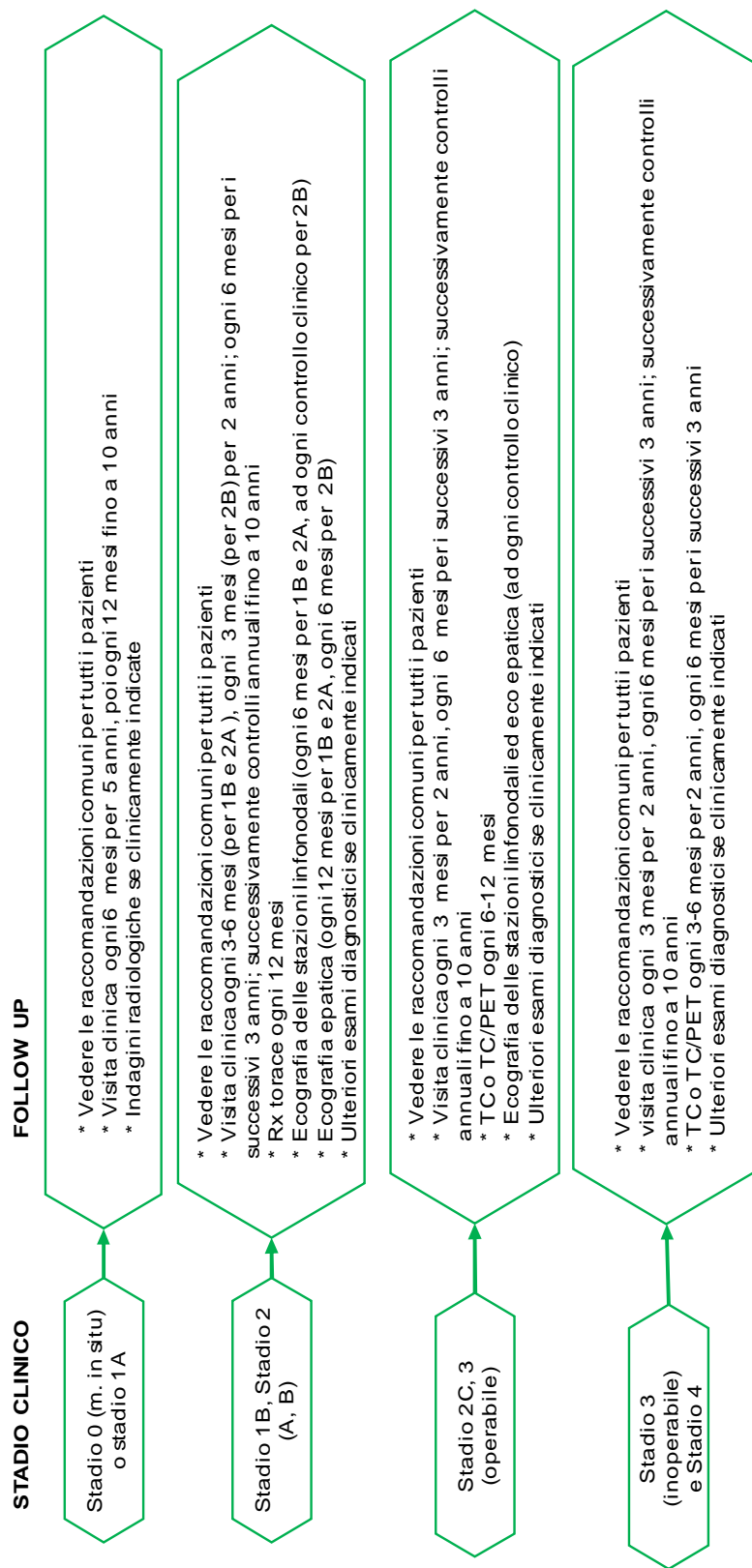
1. Figure

FIGURA 1



- stadio 2A con fattori di rischio (T>1.5mm, elevato indice mitotico)
- # può essere discusso anche per T> 0.75mm o in presenza di estesa regressione

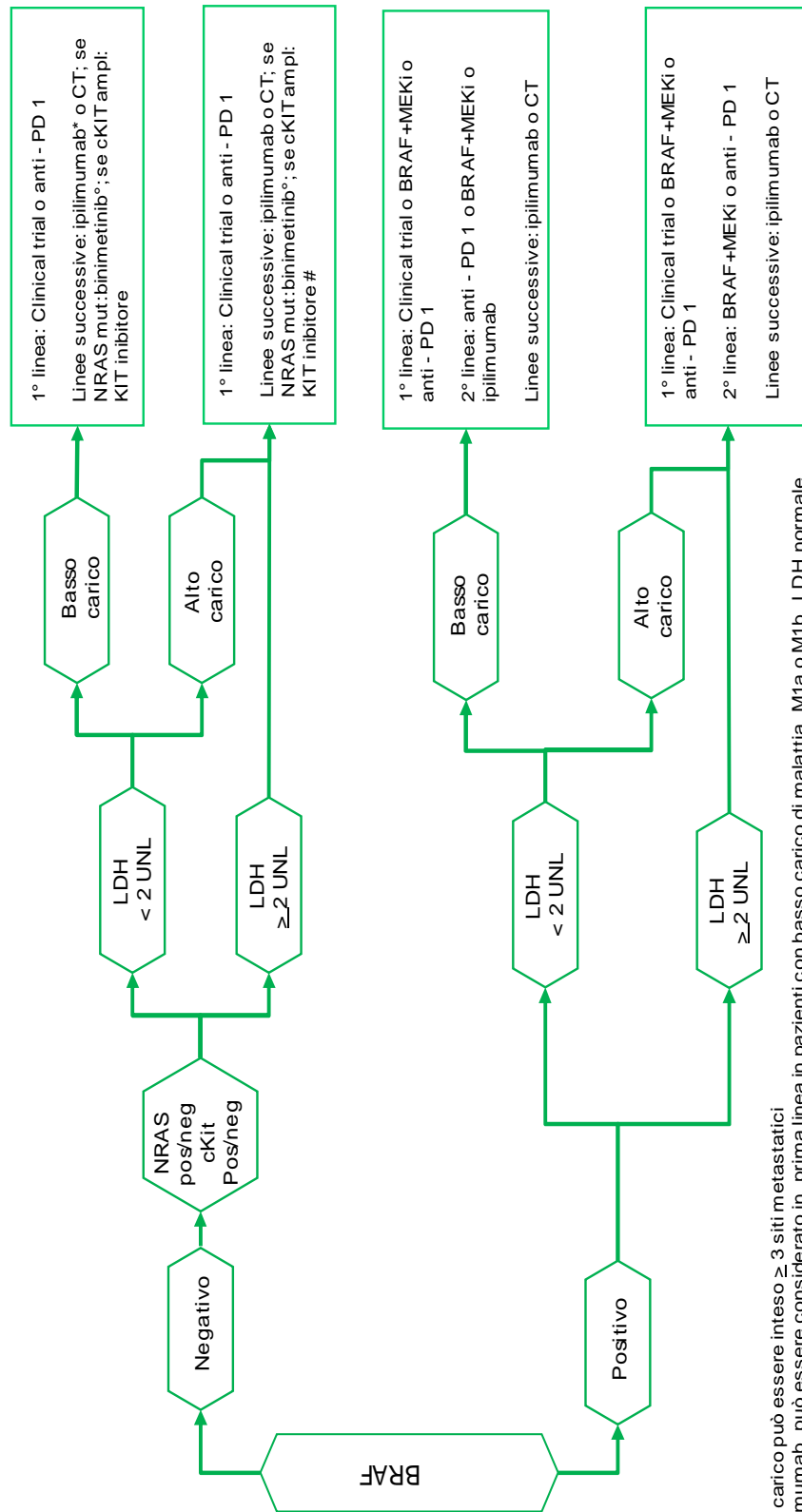
FIGURA 2



RACCOMANDAZIONI DI FOLLOW-UP PER TUTTI I PAZIENTI:

- Anamnesi del melanoma primitivo o, 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

FIGURA 3 - Stadio IV o III inoperabile



§ Alto carico può essere inteso ≥ 3 siti metastatici
 * Ipilimumab può essere considerato in prima linea in pazienti con basso carico di malattia, M1a o M1b, LDH normale.
 ° Qualora approvato dalle autorità regolatorie in Italia
 # Off Label

2. 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; in termini di incidenza, nella popolazione italiana costituisce il secondo tumore più frequente nei maschi sotto i 50 anni e il terzo più frequente nelle femmine sotto i 50 anni. In Italia sono quasi 13.800 i nuovi casi attesi nel 2016 (con una lieve preponderanza nei maschi). Il trend di incidenza appare in aumento statisticamente significativo sia nei maschi (+ 3.1% per anno), sia nelle donne (+ 2.6% per anno). Complessivamente il rischio di sviluppare un melanoma è pari a 1:84 nei maschi e 1:66 nelle donne. Esiste tuttavia una notevole variabilità geografica nell'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro Paese con un evidente trend decrescente Nord-Sud: 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.

Tuttavia questi dati devono essere considerati sottostimati 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.

Come in molti Paesi Occidentali, a fronte di un aumento notevole dell'incidenza la mortalità è rimasta sostanzialmente stabile (2). Nel 2013 in Italia vi sono stati 1948 decessi per melanoma cutaneo, circa l'1% di tutti i decessi per neoplasia in entrambi i sessi (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 sottolinea 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).

3. Aspetti correlati alla prevenzione

3.1 Prevenzione primaria

3.1.1 Genetica

Circa il 10% (8-12%) dei pazienti affetti da melanoma presentano almeno 1 familiare di primo grado affetto da tale patologia; di questi casi famigliari, circa 20% (15-30%) sono portatori di una mutazione in geni di suscettibilità al melanoma, tra cui il gene CDKN2A che codifica per 2 proteine deputate al controllo negativo del ciclo cellulare: p16 e p14 (4,5). In rare famiglie di soggetti affetti da melanoma è stata descritta una mutazione del gene CDK4 che altera il sito d'interazione con la proteina p16, con conseguente deregolazione del ciclo cellulare (4). In sommario, circa il 2% dei melanomi risultano attribuibili ad un difetto genetico ereditato a carico di geni di suscettibilità noti.

Q1: Nei pazienti con melanoma multiplo è indicato il test genetico?

Lo studio pubblicato da Bruno et al nel 2016 (6), studio caso-controllo, multicentrico su base nazionale ha analizzato un campione di 587 pazienti con melanoma multiplo vs 587 pazienti con melanoma singolo, indipendentemente dalla storia della famiglia per ricorrenza di melanoma. I pazienti con melanoma multiplo erano quelli con almeno due melanomi sincroni o metacroni. Come controllo, sono stati inseriti solo i pazienti che avevano ricevuto una diagnosi di melanoma singolo almeno 3 anni prima dell'inizio dello studio, visto che il rischio maggiore di sviluppare un secondo melanoma si verifica durante i due anni successivi alla prima diagnosi).

L'obiettivo era la valutazione della frequenza di mutazioni predisponenti in CDKN2A, il principale gene di suscettibilità al melanoma, nei casi con melanoma multiplo in Italia.

L'outcome era la valutazione del tasso di mutazione del gene CDKN2A nei pazienti con melanoma multiplo per stabilire se, anche in assenza di storia familiare, la identificazione di pazienti con diagnosi di melanomi multipli può essere aggiunto come criterio per aggiornare le raccomandazioni nazionali per i test genetici per la suscettibilità genetica al melanoma.

Un totale di 112 (19%) dei 587 pazienti con melanoma multiplo e 26 (4.4%) dei 587 pazienti con melanoma singolo hanno presentato mutazioni nel gene CDKN2A, indipendentemente dalla storia familiare. La frequenza di mutazioni in CDKN2A varia dall'11% nei casi con melanoma multiplo non associato a familiarità al 44% nei casi con melanoma multiplo associato a familiarità. Pertanto, la soglia del 10% di probabilità, stabilita dall'American Society of Clinical Oncology (7) per l'accesso ai test genetici per predisposizione oncologica è ampiamente superata nel gruppo dei melanomi multipli, e tale criterio è da ritenersi sufficiente per l'offerta del test in Italia. Un limite dello studio è di non essere basato sulla popolazione (population-based) e che non tutte le regioni italiane sono state rappresentate. Tuttavia, la maggior parte dei centri partecipanti ha eseguito le consulenze genetiche per i pazienti provenienti da quasi tutte le aree geografiche. Per il numero limitato di casi familiari da ciascun territorio, non è stato possibile eseguire analisi separate per singole aree geografiche (considerando che la distribuzione delle incidenze del melanoma varia notevolmente in Italia, con un gradiente Nord-Sud).

L'identificazione di pazienti con mutazione germinale in CDKN2A non ha alcun impatto clinico, ma indirizza le famiglie di tali probandi (famiglie ad alto rischio di malattia) a percorsi di prevenzione primaria e secondaria; per tale motivo il bilancio rischio/beneficio dell'esecuzione del test appare favorevole ma va discusso con il paziente.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In caso di melanoma multiplo dovrebbe essere eseguito il test genetico per la valutazione dello stato mutazionale di CDKN2A (6).	Positiva forte

Q2: Nei pazienti con familiarità per melanoma è indicato il test genetico?

Lo studio pubblicato da Bruno et al. nel 2009 (8), studio caso-controllo multicentrico su base nazionale su 204 pazienti con melanoma familiare (almeno due membri affetti da melanoma tra parenti di primo grado nello stesso ramo della famiglia) vs 200 pazienti con melanoma sporadico aveva come obiettivo la valutazione della frequenza di mutazioni predisponenti in CDKN2A (principale gene di suscettibilità al melanoma, nei casi con storia familiare positiva, per ricorrenza di melanoma in Italia), l'identificazione delle famiglie a rischio per la presenza di mutazioni predisponenti, al fine di avviare programmi di prevenzione secondaria in componenti della famiglia (sia quelli già affetti da melanoma per il rischio di sviluppare un secondo melanoma che i portatori sani di mutazioni per il rischio cumulativo di sviluppare un melanoma nel corso della vita). Nelle 145 famiglie con due membri affetti la frequenza della mutazione era del 25% (n = 36), nelle 41 famiglie con 3 casi era il 46% (n = 19) e raggiungeva il 72% (n = 13) nelle 18 famiglie con 4 o più casi. Nel complesso, il 54% delle famiglie con 3 o più casi ha riportato mutazioni in CDKN2A. In sintesi, la frequenza di mutazione è del 33% (n = 68/204) in famiglie con almeno due membri affetti da melanoma tra parenti di primo grado nello stesso ramo della famiglia. Pertanto, la soglia del 10% di probabilità, stabilita dall'American Society of Clinical Oncology (7) per l'accesso ai test genetici per predisposizione oncologica è ampiamente superata in tutti i casi con storia familiare positiva per melanoma (anche con soli due parenti di primo grado affetti), e tale criterio è da ritenersi sufficiente per l'offerta del test in Italia. Un limite dello studio è di non essere basato sulla popolazione (population-based) e che non tutte le regioni italiane sono state rappresentate. Tuttavia, la maggior parte dei centri partecipanti ha eseguito le consulenze genetiche per i pazienti provenienti da quasi tutte le aree geografiche. Per il numero limitato di casi familiari da ciascun territorio, non è stato possibile eseguire analisi separate per singole aree geografiche (considerando che la distribuzione delle incidenze del melanoma varia notevolmente in Italia, con un gradiente Nord-Sud).

L'identificazione di pazienti con mutazione germinale in CDKN2A non ha alcun impatto clinico, ma indirizza le famiglie di tale probandi (famiglie ad alto rischio di malattia) a percorsi di prevenzione primaria e secondaria; per tale motivo il bilancio rischio/beneficio dell'esecuzione del test appare favorevole ma va discusso con il paziente.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In caso di importante familiarità per melanoma dovrebbe essere eseguito il test genetico per la valutazione dello stato mutazionale di CDKN2A (8).	Positiva forte

3.1.2 Etiopatologia

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 (9-11).

Q3: Nelle persone esposte alla luce solare è raccomandabile l'utilizzo di filtri solari?

Lo studio pubblicato da Adèle C Green et al (12), è un trial randomizzato su un campione di 1621 soggetti residenti nel Queensland (Australia) con età compresa tra 20 e 69 anni al momento dell'arruolamento (nel 1992). L'obiettivo dello studio era la valutazione dell'efficacia dell'applicazione regolare di schermi solari con fotoprotezione nella prevenzione dell'insorgenza di carcinomi della cute (BCC e SCC) e come endpoint secondario anche dei melanomi cutanei primitivi. Ai partecipanti randomizzati per l'intervento attivo veniva richiesta una applicazione quotidiana regolare di uno schermo solare con SPF 15+ nella cute fotoesposta (testa, collo, braccia, mani); ai partecipanti randomizzati per controllo veniva chiesto di non cambiare le proprie abitudini di utilizzo dello schermo fotoprotettivo. Inoltre i pazienti venivano ulteriormente randomizzati per ricevere un supplemento di beta-carotene o placebo. Dopo un follow up di 15 anni (1992-2006) si sono ricercate tutte le diagnosi di melanoma cutaneo primitivo appartenenti al gruppo dei partecipanti allo studio registrate nei laboratori locali di anatomia patologica e nel Registro Tumori del Queensland. I melanomi diagnosticati durante il primo anno di studio (1992) non sono stati considerati in quanto indipendenti dalle nuove abitudini dei partecipanti (follow-up troppo breve per una correlazione causa-effetto). Nel periodo 1993-2006, 33 partecipanti allo studio hanno sviluppato un melanoma primitivo (11 appartenenti al gruppo attivo e 22 al gruppo di controllo). Il rischio di melanoma era inferiore nel gruppo attivo rispetto a quello di controllo (HR 0.50; 95% CI, 0.24-1.02; P=.051). I melanomi invasivi erano ridotti del 73% nel gruppo attivo rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente 3 e 11 casi; HR 0.27; 95% CI, 0.08-0.97; P=.045); lo spessore medio dei melanomi invasivi era più basso nel gruppo attivo rispetto al gruppo di controllo (0.53 mm vs 1.2 mm, sebbene la differenza non sia statisticamente significativa). Nessuna differenza significativa è stata trovata tra i due gruppi per l'insorgenza di melanoma in situ (8 casi nel gruppo attivo e 11 in quello di controllo) (HR 0.73; 95% CI, 0.29-1.81). Riguardo all'assunzione di beta-carotene, non è stata evidenziata alcuna differenza significativa nella riduzione di melanoma tra il gruppo attivo e quello di controllo (16 e 17 melanomi rispettivamente; HR 0.89; 95% CI, 0.45-1.76).

La principale limitazione era rappresentata dalla mancata revisione istologica di tutti i casi di melanoma diagnosticati (i casi di melanoma riscontrati nello studio venivano sottoposti a revisione istologica da parte di due dermatopatologi esperti, ma in molti casi la revisione non è stata possibile in quanto i vetrini originali e i blocchetti istologici non erano più presenti o idonei alla lettura); non sono quindi presenti informazioni legate a indice mitotico e ulcerazione, e lo spessore del melanoma deriva dal referto istologico originale. Tra

le altre limitazioni da segnalare che la protezione solare era applicata solo in due sedi cutanee cronicamente foto-esposte (testa/arti superiori), non era prevista l'applicazione di protezione solare placebo (considerata non etica in relazione alla foto-esposizione tipica dell'area geografica) e non era prevista una schedula di follow-up/esame della cute standardizzata. Inoltre da segnalare la difficile trasferibilità alla popolazione Europea o Nordamericana che si espone intenzionalmente al sole per abbronzarsi, dei dati di questo sottogruppo di popolazione.

Considerato i risultati comunque favorevoli in termini di prevenzione e l'assenza di rilevanti eventi avversi dall'utilizzo di filtri solari, è raccomandata l'applicazione di una protezione solare negli individui foto-esposti.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In caso non si possa evitare l'esposizione prolungata alla luce solare, l'utilizzo di creme con filtro solare o altro metodo di foto-protezione deve essere raccomandato sempre in associazione a tempi di esposizioni ridotti (12)	Positiva forte

Q4: Per tutte le persone, specialmente al di sotto dei 35 anni di età, e' raccomandabile non sottoporsi a fonti artificiali di raggi UV (es lettini abbronzanti o lampade solari)?

Lo studio pubblicato da Boniol et al. (13) condotto nel 2012 è una revisione sistematica e meta-analisi di studi osservazionali pubblicati dal 1981 a maggio 2012 che riportano il rischio di sviluppare tumori cutanei (melanoma, carcinoma spinocellulare e basocellulare) associato all'utilizzo di lampade uv artificiali. Scopo della meta-analisi è stato di quantificare il rischio di melanoma associato ad abbronzatura artificiale e stimare la percentuale di melanomi causati dall'utilizzo del solarium nell'Europa Occidentale.

Sono stati selezionati 27 studi, di cui 18 studi di coorte e 9 studi caso controllo. Non è stato evidenziato publication bias, gli studi sono stati pubblicati dal 1981 al 2012 e hanno analizzato una totalità di 11428 casi di melanoma.

Valutando i 27 studi selezionati, è stato calcolato un rischio relativo di 1.20 (IC 95% 1.08-1.34), con un'eterogeneità moderata (I²=56%) Considerando solo i 18 studi di coorte il rischio relativo arriva a 1.25 (IC 95% 1.09-1.43).

Per 13 studi è stato possibile calcolare il rischio relativo di sviluppare un melanoma a causa del primo utilizzo di lettini abbronzanti in giovane età (<35 anni): il rischio relativo è risultato essere quasi il doppio (1.87, IC 95% 1.41-2.48) rispetto al non utilizzo dei lettini, senza alcuna indicazione di eterogeneità tra gli studi. Quattro studi hanno riportato i dati riguardanti il rischio associato al numero di sessioni di sedute abbronzanti all'anno: è stato calcolato un rischio relativo per ogni sessione di 1.018 (IC 95% 0.998-1.038), con un aumento del rischio di melanoma dell'1.8% (IC 95% 0-3.8) per ogni ulteriore sessione di utilizzo di solarium all'anno. Un ulteriore e significativo aumento del rischio è stato accertato per l'uso frequente di lettini abbronzanti (rischio relativo 1.42, IC 95% 1.15-1.74).

Utilizzando i dati di prevalenza delle indagini di GLOBOCAN 2008 (14), i nuovi casi di melanoma cutaneo diagnosticati nell'anno 2008 nei 15 Paesi appartenenti alla Comunità Europea e ai tre Paesi appartenenti all'European Free Trade Association sono stati 63.942. Di questi si stima che 3.438 (5,4%) si possano attribuire all'utilizzo dei solarium. Le donne sono la maggioranza, con 2.341 casi (6,9% di tutti i casi di melanoma nelle donne) contro i 1.096 casi che si sono verificati negli uomini (il 3,7% di tutti i casi negli uomini). Questa stima è limitata ai paesi dell'Europa occidentale a causa della mancanza di informazioni sull'uso del solarium nei paesi dell'Europa centrale.

In conclusione, l'utilizzo dei lettini abbronzanti è associato a un significativo aumento del rischio di melanoma. Questo rischio aumenta ulteriormente con l'aumento del numero di sedute e con l'uso iniziale in giovane età (<35 anni).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Per tutte le persone, specialmente al di sotto dei 35 anni di età, è raccomandabile non sottoporsi a fonti artificiali di raggi UV per l'abbronzatura (es lettini abbronzanti o lampade solari) (13).	Negativa forte

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 (15,16).

Peraltro, agenti quali lo stesso benzene, sembrano in grado, attraverso l'attivazione di oncogeni, di indurre un'ulteriore progressione nella storia clinica del melanoma (17).

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, discariche e inceneritori (18).

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 (19,20).

3.1.3 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 e il pattern di esposizione alle radiazioni ultraviolette [**Livello di evidenza 1++** (10,13,21,23), **Livello di evidenza 2++** (22),] (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%

	Fattore di rischio	SRR
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).

3.2 Prevenzione secondaria

3.2.1 Diagnostica clinica

Q5: Nei soggetti con lesioni cutanee sospette è indicato l'esame clinico combinato con dermatoscopia?

Lo studio pubblicato da Vestergaard et al. condotto nel 2008 (24) è una meta-analisi di studi randomizzati o cross-sectional pubblicati dal 1987 al novembre 2006, relativi alla diagnosi di melanoma cutaneo attraverso l'esame clinico associato o meno all'utilizzo della dermatoscopia.

Sono stati selezionati 9 studi che valutavano le lesioni pigmentate cutanee (in totale 8.847 lesioni) di pazienti consecutivi presso ambulatori di medicina generale o cliniche specializzate.

La valutazione di tali lesioni è avvenuta attraverso due modalità: (i) esame clinico (solo occhio nudo) e (ii) esame clinico combinato (occhio nudo + dermatoscopia). Il sospetto diagnostico è stato successivamente confrontato con un gold standard (diagnosi istologica per le lesioni asportate o diagnosi dell'esperto/follow up/cross check con Registro Tumori per le lesioni non asportate).

Scopo di questa revisione è stato di valutare se la dermatoscopia può essere considerata uno strumento utile per analizzare le lesioni cutanee ed aiutare il medico nel processo decisionale relativo alla diagnosi di melanoma. In ogni studio sono stati calcolati i valori di sensibilità e specificità, il numero di Falsi Positivi (FP), Falsi Negativi (FN), Veri Positivi (VP), Veri Negativi (VN) e il Valore Predittivo Positivo (VPP) e Valore

Predittivo Negativo (VPN), sia per l'esame clinico che per l'esame clinico + dermoscopic. Successivamente si sono confrontati tali valori per determinare l'accuratezza diagnostica delle due valutazioni.

L'analisi ha mostrato una sensibilità più alta per la dermoscopia (0.90, 95% CI 0.80–0.95) rispetto al solo esame clinico (0.71, 95% CI 0.59–0.82) con una differenza stimata di 0.18 (95% CI 0.09–0.27, P = 0.002). Non è invece presente una differenza significativa nella specificità tra la dermoscopia (0.90, 95% CI 0.57–0.98) e l'esame ad occhio nudo (0.81, 95% CI 0.48–0.95) con una differenza di 0.09 (95% CI –0.06–0.23, P = 0.18)

L'esame clinico combinato con la dermoscopia è quindi più sensibile rispetto alla sola valutazione ad occhio nudo senza avere effetti sulla specificità.

Tuttavia per ottenere questo risultato è però necessario un training adeguato di dermoscopia, in quanto l'accuratezza diagnostica può calare se la diagnosi dermoscopia viene effettuata da dermatologi non esperti (25).

Sono state rilevate le seguenti limitazioni: il numero di studi valutati non è ampio a causa della selezione specifica di lavori prospettici e che presentavano esclusivamente un confronto diretto delle due modalità di analisi. Inoltre viene segnalato che è necessario ricercare metodi sempre più accurati per riuscire ad individuare in maniera più precisa le lesioni FN. Ciò fornirà una migliore stima della vera sensibilità e specificità dei singoli test.

In base a tutte queste valutazioni il rapporto rischio/beneficio dell'utilizzo della dermatoscopia è considerato favorevole.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei soggetti con lesioni cutanee sospette è indicato l'esame clinico combinato con dermatoscopia (24).	Positiva forte

Le lesioni cutanee considerate sospette devono sempre essere esaminate con un'adeguata illuminazione e con l'ausilio della dermoscopia; da sottolineare che questa metodica deve essere integrata all'esame clinico ed anamnestico generale per evitare un potenziale falso negativo (26). Una serie di fattori ispettivi devono necessariamente essere presi in considerazione per ritenere una lesione meritevole di escissione attraverso l'adozione del sistema ABCDE (vedi Tabella 2) (27,28) [**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% (29).

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 (30,31).

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) (32).

Tabella 2. Il sistema ABCDE

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

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 (33) [**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 (34,35) [**Livello di evidenza 3**].

4. Inquadramento diagnostico

4.1 Biopsia delle lesioni sospette

Q6: Nei pazienti con lesioni cutanee giudicate sospette e candidati a biopsia escissionale diagnostica è indicata l'asportazione con minimo margine di tessuto sano e con esame istologico?

Secondo le indicazioni dei lavori di Sober et al (36), di Houghton et al (37) e di Balch et al (38), principalmente raccomandazioni derivanti da revisione della letteratura, i pazienti con una lesione cutanea sospetta devono essere inviati ad un chirurgo/dermatologo per l'escissione chirurgica, che dovrà essere, preferenzialmente, di tipo escissionale completa con margini in tessuto sano di 1-2 mm.

L'integrità del materiale inviato all'anatomopatologo permette la corretta stadiazione del tumore e la possibilità di descrivere i parametri prognostici utili alla programmazione del trattamento successivo.

L'escissione contenuta in 1 -2 mm ed orientata longitudinalmente alla rete linfatica non influisce sull'eventuale indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella poiché non altera il tessuto linfatico. Studi comparativi l'estensione dell'escissione del tumore primitivo, hanno evidenziato un aumento del rischio di falsi negativi al linfonodo sentinella quando l'escissione della lesione primitiva è stata eseguita con margini superiori a 2 cm (39,40).

Per sedi particolari o per lesioni primitive ampie può essere preferibile:

A) una biopsia incisionale o punch o shaving per effettuare diagnosi. Tale procedura, pur se offre una incompleta valutazione dei fattori prognostici, non interferisce con la prognosi (41,42);

C) l'escissione integrale della lesione senza ricostruzione o mediante innesto cutaneo sottile, rimandando l'ulteriore allargamento e la ricostruzione al tempo della biopsia del linfonodo sentinella;

B) l'esecuzione contestuale dell'escissione chirurgica del tumore primitivo e della biopsia del linfonodo sentinella;

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	L'exeresi a scopo diagnostico della lesione primitiva deve essere eseguita preferibilmente mediante biopsia escissionale e con margini in cute sana non superiori ai 2 mm. Tutte le lesioni pigmentate sospette dovrebbero essere inviate per esame istologico	Positiva forte

4.2 Diagnosi e Fattori Prognostici

4.2.1 Sottotipo 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, il melanoma nevoide ed il melanoma spitzoide.

- *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 fotosposte 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.

- *Melanoma spitzoide*

Lesione ipomelanotica o amelanotica, nodulare, non distinguibile clinicamente o dermoscopicamente dal tumore di Spitz atipico, insorge generalmente in età più giovanile ed è clinicamente meno aggressiva rispetto al melanoma convenzionale. Mostra caratteristiche istopatologiche e genetico-molecolari peculiari.

Il sottotipo istologico non è considerato oggi un fattore prognostico indipendente (43,44).

4.2.2 Fase di crescita

La fase di crescita del melanoma, verticale rispetto a radiale, condiziona in maniera determinante la prognosi (45,46) [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.

4.2.3 Spessore di Breslow

La correlazione tra spessore di Breslow e la prognosi della malattia è stata ampiamente riconosciuta (46,47). 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.

4.2.4 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 (48,49), sebbene tale parametro non sia incluso nell'attuale sistema di stadiazione AJCC (8° Edizione).

4.2.5 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 e osseo (50). 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 (51), 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**].

4.2.6 Indice mitotico

Sebbene nell'ultima edizione del sistema di stadiazione AJCC (8° Edizione) la valutazione del numero di mitosi/mm² non sia più utilizzata nell'ambito della categoria T1 per distinguere pT1a da pT1b, in considerazione del suo significato prognostico in tutte le categorie di spessore ed al fine di poter implementare in futuro modelli prognostici personalizzati si raccomanda di riportare sempre il numero di mitosi/mm² nel referto istopatologico dei melanomi T1-T4. 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 mm². 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 mm². Sebbene l'anticorpo fosfoistone-H3 (PHH3) possa essere di ausilio nell'identificazione dell'area del tumore con maggiore indice mitotico, la conta delle mitosi deve essere effettuata sulle sezioni originali colorate con ematossilina ed eosina. Non è necessario allestire sezioni seriate aggiuntive rispetto a quelle di *routine* per diagnosi.

4.2.7 Linfociti infiltranti il tumore (TILs)

La presenza di linfociti infiltranti il tumore (TILs) è risultata associata a prognosi favorevole (52) sebbene in alcuni studi pregressi questo parametro non abbia mostrato significato prognostico in analisi multivariata (53) [**Livello di evidenza 3**]. Negli ultimi anni si è consolidata la relazione tra TILs, predittività di positività di linfonodo sentinella (54) 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 nel referto anatomopatologico dei melanomi primitivi, ed in particolare: i) TIL "assenti" (non sono presenti linfociti o, se presenti, non sono in contatto con le cellule neoplastiche; ii) TIL "non brisk" (focali aree contenenti infiltrati linfocitari intratumorali, possono essere isolate, multifocali o

segmentali); iii) TIL “brisk” (infiltrato linfocitario a livello del fronte di crescita del tumore o permeazione diffusa del tumore. 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.

4.2.8 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, 58-61). 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 (45) [**Livello di evidenza 3**] ma ciò non è stato confermato in altri studi (53, 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 (61). Nel referto anatomo-patologico la presenza di regressione (in fase intermedia o tardiva), se estesa ($\geq 75\%$, 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 anatomo-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
D	Nel referto anatomo-patologico la presenza di regressione, specie se estesa ($\geq 75\%$ sec. CAP), deve essere riportata (63).	Positiva forte

4.2.9 Microsatellitosi ed invasione linfovaskolare

La microsatellitosi è diagnosticata istologicamente ed è definita come la presenza di metastasi microscopica cutanea e/o sottocutanea adiacente od in profondità rispetto al melanoma primitivo. L’aggregato neoplastico deve essere in discontinuità rispetto al melanoma primitivo ma non separato da fibrosi o cellularità infiammatoria, in quanto questi ultimi possono indicare la presenza di fenomeni di regressione. 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 (64) [**Livello di evidenza 3**]. Nella classificazione AJCC 2017, la presenza di microsatelliti in assenza di linfonodi clinicamente apprezzabili o metastasi in transit configura uno stadio clinico III.

L’invasione dei vasi linfatici sembra essere correlata con il rischio di ripresa cutanea e sviluppo di metastasi in transit (65) [**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**].

4.2.10 *Microsatellitosi* Classificazione molecolare

Osservazioni di carattere epidemiologico e genetico-molecolare hanno condotto ad una recente proposta di riclassificazione “multidimensionale” dei tumori melanocitari basata su: i) radiazioni UV, ii) cellula di origine ed iii) alterazioni genetico-molecolari. In quest’ottica, sono ad oggi riconosciute 2 principali categorie di melanomi: melanomi tipicamente associati a danno solare cronico (*chronic sun damage*, CSD) (comprendenti il melanoma a diffusione superficiale ed il melanoma nodulare su cute foto-espota, il melanoma su lentigo maligna ed il melanoma desmoplastico) e melanomi generalmente non associati a CSD (comprendenti i melanomi acrali, il melanoma nodulare su cute acrale, melanomi su nevo congenito, melanomi su nevi blu, melanomi spitzoidi, melanomi mucosali e melanomi uveali (66). Nell’ambito di tali categorie è attualmente in corso una approfondita analisi delle specifiche alterazioni genetico-molecolari caratterizzanti le specifiche entità nosologiche.

In particolare, 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* (inclusendo 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) (56).

Q7: Nei pazienti con melanoma stadio III inoperabile o stadio IV è indicata la determinazione della mutazione *BRAF* V600?

In generale, circa il 50% dei melanomi presenta mutazioni a carico del gene *BRAF*, che codifica per una serina-treonina chinasi (67). 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) (67).

Le mutazioni di *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%) (68, 69).

I melanomi con 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 (69,70). La mutazione V600K è 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).

Un corretto work-flow molecolare per il melanoma impone in prima istanza l’analisi mutazionale di *BRAF* in pazienti con melanoma inoperabile o metastatico (stadio III inoperabile o IV) che possono beneficiare, in presenza di mutazione nel codone V600, del trattamento con inibitori di *BRAF* (72, 73) +/- MEK. Per la descrizione degli studi clinici 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 (74) [Livello di evidenza 4].

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 è indicato effettuare l'indagine mutazionale sul campione tissutale del melanoma primitivo. In tal 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 (75) [**Livello di evidenza 3**]. In considerazione della eterogeneità intertumorale, qualora l'analisi molecolare fosse stata effettuata sul tessuto primitivo con risultato *wild-type*, va considerata l'opportunità di ripetere l'analisi mutazionale di *BRAF* sulle metastasi accessibili (76) [**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 è l'arricchimento del campione tissutale e la percentuale di cellule neoplastiche presenti nel tessuto da inviare ad analisi molecolare non dovrebbe mai essere inferiore al 50%. In caso di melanoma associato a nevo è cruciale che nella fase di arricchimento del campione sia posta attenzione nell'isolare una popolazione pura di cellule di melanoma, in quanto i nevi melanocitici possono essere *BRAF* mutati.

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. Per le raccomandazioni e criticità tecniche (incluse le metodologie da utilizzare) relative alla determinazione dello stato mutazionale di *BRAF* si fa riferimento al documento elaborato dal gruppo lavoro AIOM-SIAPEC-IAP (www.aiom.it).

Nuove metodiche di *next-generation sequencing* (NGS) si stanno proponendo nella pratica clinica. Queste tecniche sono basate sull'impiego di pannelli genici che consentono il rilevamento simultaneo di migliaia di varianti patogenetiche nei principali geni candidati patogenetici. 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 immunostochimica mediante anticorpo VE1 ha dimostrato elevata sensibilità (97%) e specificità (98%) per un rapido riconoscimento della sola mutazione V600E (76, 77).

In relazione al beneficio clinico derivante dalla corretta determinazione molecolare dello status mutazionale di *BRAF* e dall'iter terapeutico che ne consegue, il rapporto rischio/beneficio di questa determinazione mutazionale è considerato favorevole.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	Nei pazienti con melanomi in stadio IV o III non operabile e' indicata la determinazione dello stato mutazionale di <i>BRAF</i> (71,72)	Positiva forte

Q8: Nei pazienti con melanoma stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di *NRAS* e *cKIT*?

Le mutazioni a carico del gene *NRAS* si osservano nel 15-20% dei melanomi, con frequenze pressoché sovrapponibili nei diversi sottotipi clinici di melanoma (67). Sebbene *NRAS* non costituisca un target terapeutico, l'identificazione delle mutazioni a carico di tale è clinicamente rilevante in quanto recenti evidenze hanno dimostrato l'efficacia terapeutica di inibitori di MEK in pazienti con melanoma mutato in *NRAS* (78,79) [**Livello di evidenza 1+**]. 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* in pazienti con melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIC inoperabile o IV) (80) [**Livello di evidenza 3**].

Le mutazioni del gene *c-KIT* si osservano nell'1-3% dei melanomi, con maggiore frequenza nei melanomi mucosali (20%), nei melanomi acrali (15%) e nei melanomi su cute cronicamente fotoesposta (3%), risultando pressoché assenti nei melanomi in aree cutanee non esposte cronicamente al sole (81-83). Tra le mutazioni di *c-KIT*, quelle più frequentemente associate al melanoma sono rappresentate dalla mutazione L576P nell'esone 11 e dalla mutazione K642E nell'esone 13. La valutazione dello stato mutazionale di *c-KIT* è pertanto indicata per melanomi acrali e mucosali [**Livello di evidenza 3**]. 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 con inibitori di *c-KIT* (83), [**Livello di evidenza 3**].

In relazione al potenziale beneficio clinico derivate dalla corretta determinazione molecolare dello status mutazionale di *NRAS* e *cKIT* e dalla possibilità di inserire in studio clinico il paziente, il rapporto rischio/beneficio di questa determinazione mutazionale è considerato favorevole.

Per la tipologia di campione biologico da sottoporre ad analisi e per la metodologia da utilizzare ai fini della valutazione dello stato mutazionale si rimanda al paragrafo precedente.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nei pazienti con melanoma in stadio IV o III non operabile ed assenza di mutazioni <i>BRAF</i> è indicata la determinazione dello stato mutazionale di <i>NRAS</i> (78,79).	Positiva forte
D	Nei pazienti con melanoma acrale o mucosale in stadio IV o III non operabile ed in assenza di mutazioni <i>BRAF</i> e <i>NRAS</i> è indicata la determinazione dello stato mutazionale di <i>cKIT</i> (81-83).	Positiva forte

4.2.11 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 immunoistochimiche (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.

4.3 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, 8° edizione (84) riportata per esteso in Tabella 3

(questo sistema di stadiazione dovrebbe entrare in vigore dal gennaio 2018, fino ad allora è valido il sistema AJCC della 7° edizione [50]).

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”), <0.8 mm di spessore senza ulcerazione;
- Stadio IB-II (tumore primitivo “a rischio intermedio-alto”), < 0,8 mm di spessore con ulcerazione; o 0,8-1,0 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 o satelliti;
- Stadio IV, secondarismi a distanza.

Tabella 3. Stadiazione del melanoma secondo AJCC (8° Edizione)

<i>Categoria T</i>	<i>Spessore di Breslow[^]</i>	<i>Ulcerazione</i>
T1 ≤ 1,0 mm		
T1a	a: <0,8 mm	Assente
T1b	b: <0,8 mm 0,8-1,0 mm	Presente Assente/Presente
T2 >1,0-2,0 mm		
T2a	a: >1,0-2,0 mm	Assente
T2b	b: >1,0-2,0 mm	Presente
T3 >2,0-4,0 mm		
T3a	a: >2,0-4,0 mm	Assente
T3b	b: >2,0-4,0 mm	Presente
T4 > 4,0 mm		
T4a	a: > 4,0 mm	Assente
T4b	b: > 4,0 mm	Presente
Categoria N^{^^}	N[*] di linfonodi regionali coinvolti	Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi^{^^^}
N1	1 linfonodo coinvolto oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi in assenza di linfonodi regionali coinvolti	
N1a	a: 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N1b	b: 1 linfonodo dimostrato clinicamente	b: Assenti
N1c	c: Linfonodi regionali non coinvolti	c: Presenti
N2	2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 1 linfonodo regionale coinvolto	
N2a	a: 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N2b	b: 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente	b: Assenti
N2c	c: 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	c: Presenti

<i>Categoria N^{^^}</i>	<i>N° di linfonodi regionali coinvolti</i>	<i>Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi^{^^^}</i>
N3	4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 2 o più linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosi	
N3a	a: 4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N3b	b: 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	b: Assenti
N3c	c: 2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	c: Presenti
<i>Sede</i>	<i>Sede Anatomica</i>	<i>LDH</i>
M1	Evidenza di metastasi a distanza	
M1a	a: Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali	
M1a(0)		Non elevato
M1a(1)		Elevato
M1b	b: Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non valutato o non specificato
M1b(0)		Non elevato
M1b(1)		Elevato
M1c	c: Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non valutato o non specificato
M1c(0)		Non elevato
M1c(1)		Elevato
M1d	d: Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non valutato o non specificato
M1d(0)		Non elevato
M1d(1)		Elevato

[^]Nella più recente edizione del sistema di Stadiazione AJCC (8° edizione), lo spessore secondo Breslow deve essere arrotondato al decimo di millimetro (0,1 mm) più vicino (ad esempio, melanomi di spessore compreso tra 0,75 e 0,84 devono refertati con spessore pari a 0,8 mm oppure melanomi di spessore compreso tra 0,95 mm e 1,04 mm devono essere refertati con spessore pari a 1,0 mm). Tx indica spessore secondo Breslow non valutabile, T0 indica la condizione di non evidenza di un tumore primario (paziente che si presenta con metastasi linfonodali in assenza di melanoma primitivo riconosciuto) mentre Tis indica un melanoma *in situ*.

^{^^}Non sono più utilizzati i termini “micrometastasi” o “macrometastasi” mentre si fa riferimento a malattia “clinicamente occulta” oppure “documentata clinicamente”. Si sottolinea che il carico di malattia (cosiddetto “*tumor burden*”) nel linfonodo sentinella non è utilizzato per la sottoclassificazione della categoria N.

^^^I satelliti sono definiti come metastasi cutanee e/o sottocutanee riconosciute clinicamente localizzate entro 2 cm dal melanoma primitivo. Le metastasi in transit sono definite come metastasi dermiche e/o sottocutanee clinicamente evidenti poste ad una distanza >2 cm dal melanoma primitivo, nella regione compresa tra il tumore primitivo ed il primo bacino di linfonodi loco-regionali.

Tabella 4 Stadio clinico (cTNM) (AJCC 8° edizione)

T	N	M	cTNM
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Any T, Tis	≥N1	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

Tabella 5 Stadio patologico (pTNM) (AJCC 8° edizione)

T	N	M	pTNM
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N2c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any N≥N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

Modello refertazione consigliata dal Panel

In considerazione dell'attuale sistema di stadiazione e nell'ottica di poter implementare nel futuro modelli prognostici personalizzati, il panel raccomanda di includere nel referto istopatologico del melanoma primitivo i seguenti parametri:

1. Istotipo
2. Fase di crescita
3. Spessore secondo Breslow
4. Ulcerazione
5. Microsatellitosi
6. Numero mitosi/mm²
7. Livello di Clark
8. Linfociti infiltranti il tumore (TILs)
9. Regressione
10. Invasione linfovascolare
11. Neurotropismo
12. Componente nevica associata
13. Elastosi solare dermica
14. Stato dei margini laterale e profondo
15. Stadiazione

Si raccomanda inoltre di segnalare nel referto del linfonodo sentinella:

- 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 (85) 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 neviche.

5. Trattamento della malattia iniziale

5.1 Chirurgia del melanoma primitivo

Q9: Nei pazienti con melanoma invasivo in stadio precoce dopo biopsia diagnostica è raccomandabile eseguire un allargamento con un margine adeguato allo spessore?

La revisione sistematica Cochrane (Sladden et al, 2009 [86]) ha valutato 5 trials randomizzati. Questi studi hanno confrontato un allargamento più esteso vs un allargamento meno esteso nella chirurgia del melanoma cutaneo primitivo. Il campione totale dell'analisi era di 3297 pazienti (1633 nel gruppo con allargamento meno esteso e 1664 nel gruppo con allargamento più esteso). Due studi, BAPS/MSG (British Association of Plastic Surgeons, Melanoma Study Group [87]) e WHO (88) avevano randomizzato i pazienti a ricevere un allargamento di 1 vs 3 cm; uno studio (Intergruppo [89]) aveva comparato un allargamento di 2 vs 4 cm; due studi (Francese [90] e Svedese [91]) avevano comparato 2 vs 5 cm. Complessivamente si poteva identificare un gruppo di ampliamento inferiore (range 1-2 cm) e un gruppo di ampliamento maggiore (range 3-5 cm).

Negli studi Francese, Svedese e WHO i pazienti avevano un melanoma primitivo dello spessore massimo fino a 2 mm (nello studio Svedese compreso tra 0.8 e 2mm), nello studio BAPS/MSG i pazienti avevano un melanoma con spessore di almeno 2 mm, nello studio dell'Intergruppo lo spessore era tra 1 e 4 mm. Gli obiettivi primari erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da recidiva (RFS; intesa come ricaduta o morte). Obiettivi secondari erano la qualità di vita e gli eventi avversi.

Il follow-up mediano variava tra 5 e 16 anni. In termini di OS la differenza non era statisticamente significativa (narrow vs wide HR=1.04, 95%CI 0.95-1.15). In termini di RFS, analisi basata sugli studi BAPS/MSG e Svedese, la differenza non era statisticamente significativa (narrow vs wide HR=1.13 95%CI 0.99-1.28). Non è stata evidenziata significativa eterogeneità per le due misure di outcome negli studi analizzati.

Gli studi BAPS/MSG e Intergruppo hanno valutato anche gli eventi avversi relati alla procedura chirurgica. Lo studio BAPS/MSG riportava una frequenza di complicanze chirurgiche di 13.9 % vs 7.8% nel gruppo di allargamento più e meno esteso, rispettivamente. Lo stesso studio ha analizzato anche le misure di qualità di vita che erano migliori nel gruppo con chirurgia più conservativa. Lo studio Intergruppo riportava una degenza ospedaliera mediamente più lunga nel gruppo di chirurgia più estesa (7 vs 5.2 giorni), mentre non vi era una differenza in termini di infezioni del sito chirurgico o deiscenza della ferita.

Gli studi presentavano alcuni problemi metodologici: alcuni presentavano bias di selezione; bias per mancanza di mascheramento dei pazienti e del personale coinvolto nella valutazione degli esiti (ma stante il diverso approccio chirurgico questo non è ritenuto rilevante o fattibile); non tutti gli studi riportavano un'analisi intention to treat.

L'analisi non consente di stabilire una superiorità dell'ampliamento più esteso vs ampliamento meno esteso; inoltre le analisi per sottogruppo in base allo spessore di Breslow non consentono di identificare la superiorità dell'approccio esteso vs conservativo. La valutazione del bilancio beneficio/danno di un approccio più esteso vs più conservativo è a favore di quest'ultimo.

Sulla base delle indicazioni degli studi il panel ha identificato l'entità degli allargamenti da eseguire in base allo spessore di Breslow.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	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 (86).	Positiva forte

Margini di allargamento raccomandati:

- **melanoma in situ: 5 mm**
- **melanoma con spessore fino a 2 mm: 1 cm**
- **melanoma con spessore > 2.00 mm: 2 cm**

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

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 (92, 93) [Livello di evidenza 3].

5.1.1 Trattamento chirurgico dei linfonodi

La ricerca del linfonodo sentinella è un momento fondamentale per la stadiazione chirurgica del melanoma (94).

Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore della malattia o alla presenza di mitosi (95-99): 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 (98,99).

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 o candidati a dissezione linfonodale completa.

La metodica richiede in misura mandatoria l'esecuzione preoperatoria di una linfo-scintigrafia 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%) (100).

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 linfadenectomia locoregionale hanno avuto una sopravvivenza a 10 anni del 62.1±4.8% rispetto al 41.5±5.6% di quelli sottoposti a linfadenectomia differita, in seguito a riscontro clinico di metastasi linfonodali durante il follow-up (94) **[Livello di evidenza 1++]**.

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 pT1b (vedi raccomandazione). 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 (94). 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 (vedi raccomandazione) (101).

QUESITO 10: Nei pazienti con melanoma dal pT1b in poi e senza evidenza di linfonodi clinicamente manifesti è indicata la biopsia del linfonodo sentinella?

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

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

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 > 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 > 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 > 3.5mm) su 100 l'evento recidiva. 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/mm² 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.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
10	2	0	0	12	0	0

Implicazioni per le ricerche future: 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

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:

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.

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 (I²= 61%), attribuita dagli autori principalmente ad uno studio (Mitteldorf 2014) che aveva mostrato una percentuale significativamente maggiore di linfonodi sentinella positivi rispetto agli altri

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Q11: Nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione > 75% è indicata la biopsia del Linfonodo Sentinella?

Morton et al. nel trial MLST-1(94) randomizzato di fase III, avevano riscontrato come nei melanomi ≤ 1 mm la regressione estesa, insieme ad altri fattori (età < 40 anni, ulcerazione e IV livello di Clark) aumentasse il rischio di micrometastasi nel linfonodo sentinella (LS) e potesse costituire un'indicazione all'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella (BLS). Partendo da queste evidenze, altri studi sono stati elaborati per valutare il ruolo della regressione come fattore condizionante lo stato del LS. Maurichi et al. (102) in uno studio retrospettivo multicentrico, condotto su una coorte di 794 pazienti con melanoma ≤ 1 mm (T1) sottoposti a BLS, hanno analizzato i potenziali fattori predittivi dello stato del LS e della sopravvivenza. Su 209 pazienti T1 con estesa regressione ($\geq 50\%$) sottoposti a BLS, 24 (11.5%) hanno evidenziato micrometastasi nel LS. La regressione estesa è risultata un fattore prognostico significativo ($p < .001$) rispetto alla regional relapse (95% CI 39.4 to 50.7), alla distant relapse (95% CI 5.4 to 12.0) e all' overall survival (95% CI 42.7 to 55.0). Una limitazione nel lavoro è data dal fatto che la significatività statistica ottenuta per l'estesa regressione come fattore predittivo dello stato del LS ($p < .212$) non appare così forte come quella ottenuta analizzando tale variabile rispetto alla DFS e all'OS.

Mitteldorf et al. (103) in uno studio retrospettivo condotto su una coorte di 931 pazienti con melanomi a diverso spessore sottoposti a BLS, di cui 210 con spessore ≤ 1 mm, hanno analizzato diversi potenziali fattori predittivi dello stato del LS. Lo studio ha evidenziato nei melanoma con spessore ≤ 0.75 mm e con regressione un significativo aumento della positività del LS ($p = 0.075$). Il limite principale del lavoro è costituito dal fatto che la regressione sia stata analizzata senza suddivisioni in focale, parziale o estesa.

Ribero et al. (104) hanno pubblicato una review sistematica nella quale 94 articoli sono stati rivisti e 14 studi comprendenti 10.098 pazienti sono stati inclusi nell'analisi. L'obiettivo era valutare l'impatto della regressione nel melanoma primitivo per quanto riguarda il tasso di positività del LS. I pazienti con regressione dimostravano una probabilità minore di avere una positività del LS (OR, 0,56;95% CI 0.41-0.77) rispetto ai pazienti senza regressione. Non sono stati evidenziati bias di rilievo ma il limite principale del lavoro è costituito dal fatto che la regressione sia stata analizzata senza suddivisioni in focale, parziale o estesa e che la casistica fosse estesa a tutti gli spessori (non focalizzando quindi sui melanomi sottili). Da rilevare inoltre un'eterogeneità in termini di qualità degli studi tra quelli selezionati.

Considerati i potenziali benefici derivanti da una corretta stadiazione e valutazione prognostica del melanoma con regressione attraverso la biopsia del linfonodo sentinella e valutati i potenziali rischi derivanti dalla procedura stessa, si stima il rapporto rischio/beneficio favorevole.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione > 75% può essere consigliata la biopsia del linfonodo sentinella (102-104)	Positiva debole

Q12: La ricerca del linfonodo sentinella può essere eseguita anche in corso di gravidanza, nei pazienti con melanoma in cui tale procedura trova indicazione?

Andtbacka R.H. et al (105) hanno eseguito uno studio retrospettivo su una popolazione di 15 donne trattate per melanoma cutaneo in gravidanza. Le pazienti sono state sottoposte a SLNB in corso della gravidanza combinando Blu di metilene e radio colloide (in media alla 20ma settimana) senza riscontro di eventi avversi.

Tre pazienti hanno avuto micro metastasi e sono state sottoposte a dissezione radicale.

Gli autori concludono che la metodica è sicura anche per le pazienti in gravidanza ma raccomandano come precauzione di astenersi i primi tre mesi della gravidanza (l'embrione si può considerare più vulnerabile agli eventi teratogeni ed all'aborto spontaneo nel corso del primo trimestre).

I coloranti vitali come il blu di metilene hanno un basso rischio di eventi anafilattici (<1%) ma possono avere effetti teratogeni. Per tale motivo se ne sconsiglia l'utilizzo in gravidanza.

Gli autori raccomandano di spiegare attentamente rischi e benefici alle pazienti prima del trattamento.

Gentilini O et al (106) hanno valutato retrospettivamente 12 donne sottoposte in gravidanza a SLNB per carcinoma mammario.

La metodica ha permesso di identificare due pazienti portatrici di metastasi linfonodale favorendone il microstaging accurato.

Nessuna complicanza è stata rilevata; un bambino è stato sottoposto alla nascita a riparazione cardiocirurgia di un difetto interatriale che era già stato rilevato da un ECO morfologica eseguita prima della linfo-scintigrafia. Anche questi autori sottolineano la fattibilità e la sicurezza della metodica.

Broer N. et al (107), diversamente, sconsigliano l'esecuzione della procedura in gravidanza riportando la loro esperienza: 5 pazienti trattate per melanoma asportando il primitivo in anestesia locale e rimandando il completamento del trattamento chirurgico al termine della gravidanza. Gli autori si riferiscono ad una Review del 2005 di Cohen-Kerem et al (108) che aveva evidenziato il rischio sulla gravidanza dell'anestesia generale: 5,8% di aborti spontanei e 3,5% di nascite premature. Questa revisione tuttavia si riferisce ad interventi non ginecologici (tra questi molta chirurgia maggiore) eseguiti anche al primo trimestre di gravidanza e quindi con risultati non pertinenti.

Il blu di metilene è considerato teratogeno e pertanto non dovrebbe essere utilizzato in gravidanza per la ricerca del linfonodo sentinella (109)

Queste casistiche sono in ogni caso limitate per la scarsa numerosità dei pazienti e il carattere retrospettivo della casistica.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto assa	La ricerca del linfonodo sentinella può essere eseguita anche in corso di gravidanza (dopo il terzo mese di gravidanza e senza l'uso del Blu di Metilene) (105-107)	Positiva debole

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

Lo studio pubblicato da Lallas pubblicato nel 2014 (110) è stato condotto in termini di revisione sistematica su un campione di 541 pazienti con tumore di Spitz atipico seguiti per un periodo di follow-up di 59,4 mesi (range 1-190), con età media di 23,5 anni (2-65) osservati in 24 studi (1 studio multicentrico caso-controllo, 15 serie monocentriche, 3 serie multicentriche e 5 case reports. I criteri di selezione sono stati i seguenti: 1) diagnosi istopatologica di tumore di Spitz atipico, nevo di Spitz marcatamente atipico, proliferazione melanocitaria atipica epitelioidale ad incerto potenziale biologico, neoplasia epitelioidale melanocitica borderline, tumori non chiaramente classificati come nevo di Spitz benigno o melanoma maligno, 2) esecuzione di biopsia del linfonodo sentinella.

Obiettivo dello studio è stata la valutazione del significato prognostico della biopsia del linfonodo sentinella in pazienti affetti da tumore di Spitz atipico.

Complessivamente, i pazienti con tumore di Spitz atipico hanno mostrato una prognosi favorevole, con 535 (99%) dei 541 pazienti sopravvissuti (follow-up medio di 59 mesi). Di questi, 303/541 (56%) hanno eseguito biopsia del linfonodo sentinella, risultato positivo in 119/303 (39%). 97/119 (82%) con linfonodo sentinella positivo sono stati sottoposti a linfadenectomia e 18/97 (19%) hanno mostrato 1 linfonodo o più linfonodi positivi della dissezione linfonodale di completamento.

Centodiciotto/119 (99%) pazienti con tumore di Spitz atipico e linfonodo sentinella positivo e 233/238 (98%) pazienti con tumore di Spitz atipico trattati con ampia asportazione locale erano vivi dopo un follow-up medio di 59 mesi (1-190). Cinque (<1%) dei 541 pazienti hanno mostrato recidiva locale: 2 (<1%) dei 238 pazienti con tumori di Spitz atipico che erano stati trattati con ampia asportazione locale, 2 (1%) dei 184 pazienti con linfonodo sentinella negativo, e 1 (<1%) dei 119 pazienti con linfonodo sentinella positivo.

Sedici/541 (3%) pazienti—5 (4%) dei 119 pazienti con linfonodo sentinella positivo e 11 (5%) dei 238 pazienti trattati con ampia asportazione locale—hanno mostrato recidiva locale. Sei (1%) dei 541 pazienti ha sviluppato metastasi oltre i linfonodi regionali ed è andata incontro a decesso. Due dei 6 pazienti deceduti erano in età pediatrica, 3 erano adulti mentre in 1 caso l'età non era specificata. Uno dei 6 pazienti è deceduto dopo biopsia nel linfonodo sentinella, il paziente in questo caso non era stato sottoposto a linfadenectomia radicale. I restanti 5 pazienti sono stati trattati solo con escissione locale. Nessun decesso è stato documentato nei 184 pazienti con tumore di Spitz atipico e linfonodo sentinella negativo.

Lo studio di Lallas *et al.* ha evidenziato assenza di beneficio prognostico della biopsia del linfonodo sentinella. La positività del linfonodo sentinella non è risultata essere associata ad un *outcome* più favorevole. Gli Autori suggeriscono, specialmente nella popolazione pediatrica, di eseguire una asportazione completa della lesione ed attento follow-up clinico e radiologico.

Sono state rilevate le seguenti limitazioni dello studio in oggetto: i) assenza di revisione istopatologica centralizzata; ii) assenza di trials controllati randomizzati per stato del linfonodo sentinella; iii) possibile duplicazione di casi in studi diversi; iv) follow-up insufficiente per alcuni studi.

In relazione all'assenza di dati favorevoli sull'*outcome* e visti i possibili rischi legati alla procedura chirurgica, il rapporto rischio/beneficio per la biopsia del linfonodo sentinella è stimato sfavorevole.

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

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con diagnosi di tumore di Spitz atipico la biopsia del linfonodo sentinella non dovrebbe essere presa in considerazione (110)	Negativa debole

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.

Dissezione linfonodale completa

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

RACCOMANDAZIONE:

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

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio pubblicato da Faries et al nel 2017 (113), condotto in termini di studio sperimentale, randomizzato di fase III è stato condotto su un campione di 1934 pazienti con melanoma e biopsia del linfonodo sentinella positivo. I pazienti dovevano avere una diagnosi di melanoma e presenza di metastasi al linfonodo sentinella (la diagnosi doveva essere fatta con metodica patologica standard o con RT-PCR). L'obiettivo primario era la Melanoma Specific Survival (MSS), obiettivi secondari erano la OS, la DFS, la sopravvivenza senza recidiva loco-regionale, la Distant Metastasis Free Survival (DMFS) e l'estensione di coinvolgimento linfonodale. I dati sono stati pubblicati dopo la terza interim analysis; è stata riportata l'analisi per protocol su 1755 pazienti (riferendo risultati simili per l'analisi intention to treat). In 226 casi randomizzati nello studio la diagnosi di positività del linfonodo sentinella era stata posta con RT-PCR (mentre l'analisi istologica precedente era risultata negativa). A 3 anni di follow-up mediano non sono stati riportati i dati di OS., tuttavia la dissezione linfonodale rispetto alla sola osservazione non ha determinato una differenza statisticamente significativa in termini di MSS (68 +/-1.7% vs 63+/- 1.7%, rispettivamente, p=0.05). La DFS era invece a favore del gruppo che aveva ricevuto dissezione linfonodale con un miglioramento del controllo locale di malattia (92 +/- 1.0% vs 77 +/-1.5%, rispettivamente, p <0.001) soprattutto nei pazienti con positività istologicamente determinata del linfonodo sentinella. La DMFS non era significativamente diversa tra i due bracci di trattamento. Per quanto riguarda gli eventi avversi associati all'intervento di dissezione linfonodale viene segnalato un tasso di linfedema pari al 24.1% nel gruppo interventistico vs 6.3% nel gruppo osservazionale; il linfedema era lieve nel 64% dei casi, moderato nel 33% dei casi e severo nel 3% dei casi.

Lo studio pubblicato da Leiter et al. nel 2016 (114), randomizzato di fase III è stato condotto su un campione di 483 pazienti con diagnosi di melanoma con spessore ≥ 1 mm e diagnosi di micrometastasi al linfonodo sentinella. L'obiettivo primario era la DMFS, obiettivi secondari erano la Recurrence Free Survival, la OS, la recidiva linfonodale e la valutazione degli eventi avversi per i pazienti sottoposti a dissezione linfonodale nel braccio interventistico. Lo studio è stato chiuso anticipatamente per lentezza nell'arruolamento dei pazienti e tenuto in considerazione il basso numero di eventi (il campione previsto in origine era pari a 550 pazienti). Ad un follow-up mediano di 35 mesi, con 85 eventi totali, non vi era differenza in termini di DMFS (all'analisi intention to treat, la DMFS calcolata a 3 anni era pari al 77% vs 74.9% nel braccio interventistico vs osservazione, rispettivamente). La RFS così come la OS era simile tra i due bracci (a 3 anni RFS pari al 66.8% vs 67.4% e OS pari al 81.2% vs 81.7%, nel braccio interventistico e osservazionale, rispettivamente). Le recidive linfonodali senza metastasi a distanza erano il 3% nel gruppo sottoposto a dissezione immediata vs il 3% nel gruppo di osservazione. Da segnalare che la maggior parte dei pazienti (66%) presentava un basso carico di malattia nel linfonodo sentinella con dimensione massima della micrometastasi inferiore a 1 mm. Per quanto riguarda gli eventi avversi nei pazienti sottoposti a chirurgia è stato segnalato un tasso di linfedema G3 nel 3% dei casi e G4 nel 5% dei casi, con percentuale minore altre complicanze chirurgiche (es infezione, sieroma, fistola, complicanze nel processo di cicatrizzazione).

Complessivamente, valutati gli attesi benefici soprattutto in termini di controllo locale di malattia e i possibili eventi avversi legati alla procedura chirurgica si stima favorevole il rapporto rischio/beneficio della linfoadenectomia di completamento. Tuttavia sembra corretto informare il paziente della possibilità, almeno in casi selezionati, di affidarsi al semplice follow up.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
3	11	0	0	12	2	0
Implicazioni per le ricerche future: Ulteriori studi potranno definire meglio i sottogruppi che effettivamente si beneficiano in termini di OS della linfadenectomia di completamento						
Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi. Lo studio di Faries et al non ha riportato il dato di OS (possibile reporting bias), mentre il trial di Leiter è stato prematuramente chiuso per lentezza nell'arruolamento (possibile imprecisione del dato). In entrambi gli studi non sono state previste procedure di mascheramento (possibile detection e performance bias), ma visto la procedura chirurgica questo non era possibile tecnicamente. Da segnalare inoltre che nello studio di Faries et al. non erano previste le stesse procedure di follow-up per i due gruppi in studio (nel braccio con dissezione linfonodale non era obbligatoria l'ecografia del distretto linfonodale) e che un numero considerevole di pazienti hanno rifiutato la dissezione linfonodale nel braccio interventistico dopo la randomizzazione (n=140) con conseguente possibile sbilanciamento nell'analisi per protocol. Anche nello studio di Leiter un numero considerevole di pazienti ha rifiutato la procedura chirurgica di dissezione (n=36). Per quanto riguarda gli outcome di danno da segnalare che vi è inconsistency nella valutazione del linfedema tra i due studi (I-squared=65%) probabilmente legata alla valutazione della severità del quadro clinico, inoltre è possibile che vi sia differenza nel tasso di complicanze a seconda dei diversi distretti sottoposti a linfadenectomia (es arti inferiori vs arti superiori o collo)						
Qualità globale delle evidenze: BASSA						

La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC, confermate da prelievo citologico o biptico) (115) [**Livello di evidenza 3**]. Nella diagnosi di un linfonodo sospetto l'esame citologico rappresenta la scelta da preferire rispetto alla biopsia chirurgica, per non alterare le strutture anatomiche in caso di dissezione linfonodale.

L'estensione della dissezione è in rapporto alla regione anatomica da sottoporre a linfadenectomia; 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 (≤ 3 livelli), 14 linfonodi per quella laterocervicale (≥ 4 livelli), 12 per quella ascellare (3 livelli), 6 per la sola dissezione inguinale e 13 per quella inguino-iliaco otturatoria (116, 117) [**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 (115) [**Livello di evidenza 3**].

In caso di macrometastasi è consigliabile la valutazione della presenza di mutazioni nei geni *BRAF*, *NRAS* e/o *c-KIT* (118) [**Livello di evidenza 3**].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
D	Per i pazienti con adenopatie regionali evidenti deve essere praticata la dissezione linfonodale completa se tecnicamente radicale (115).	Positiva forte

6. Stadiazione clinico/strumentale

Q15: È indicato eseguire una stadiazione strumentale nei pazienti con diagnosi di melanoma in base allo stadio?

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**] (119). 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 biotico (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
D*	Nel melanoma in situ i pazienti non devono eseguire alcuna stadiazione.	Negativa forte
D*	Nel melanoma in Stadio IA <u>Stadiazione:</u> dovrebbe essere eseguita con esami strumentali solo se clinicamente indicati.	Positiva debole
D*	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.	Positiva debole
D*	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.	Positiva debole
D*	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.	Positiva debole
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.

7. Terapia adiuvante

Q16: Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF-α a basse dosi (3MUI TIW sottocute per due anni) in terapia adiuvante?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da melanoma stadi II-III l'interferone a basse dosi (3mui tiw sottocute per 2 anni) può essere utilizzato come trattamento adiuvante						
Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE						
Descrizione delle evidenze La metanalisi Cochrane del 2013 (120) 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 in 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 ² = 16%, Q-test p= 0,27; sopravvivenza globale: I ² = 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). In generale il rischio di bias per gli studi inclusi nella metanalisi è risultato basso, anche se nessuno è stato condotto in cieco (rischio di performance bias) e per circa metà degli studi non è stato possibile valutare adeguatamente il rischio di bias di selezione. La tossicità dell'interferone è stata valutata nello studio randomizzato di Kirkwood et al (121), trial randomizzato di fase III che ha valutato il trattamento con basse dosi per 2 anni vs il trattamento con alte dosi per un anno vs un braccio di osservazione (questo trial era inserito nella metanalisi prima descritta). Il trattamento con interferon ad alte dosi era associato a un più elevato tasso di eventi avversi di grado 3 o 4. In particolare, nel braccio ad alte dosi le tossicità più frequenti di grado 3 o 4 più frequenti sono state: neutropenia (44%); tossicità epatica (29%); fatigue (24%). Nel braccio di interferon a basse dosi le tossicità di grado 3/4 più frequenti sono state: mialgia (8%); neurotossicità (6%), neutropenia (6%) Nel complesso, valutando il profilo di rischio/beneficio del trattamento, si può considerare la terapia adiuvante con interferone ad alte dosi un'opzione nel paziente con melanoma ad elevato rischio (stadio IIC-III).						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	13	1	0	12	2	0
Implicazioni per le ricerche future: Risulta necessaria la ricerca e studio di eventuali biomarcatori predittivi di risposta al trattamento per l'identificazione dei pazienti responsivi.						
Qualità delle Evidenze La qualità globale delle evidenze è stata giudicata MODERATA 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.						
Qualità globale delle evidenze: MODERATA						

Q17: Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- α ad alte dosi (20MUI/m² e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MUI/m² sottocute TIW per 11 mesi) in terapia adiuvante?

RACCOMANDAZIONE:

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

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Descrizione delle evidenze

La metanalisi Cochrane del 2013 (120) 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: I² = 16%, Q-test p= 0,27; sopravvivenza globale: I² = 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). In generale il rischio di bias per gli studi inclusi nella metanalisi è risultato basso, anche se nessuno è stato condotto in cieco (rischio di performance bias) e per circa metà degli studi non è stato possibile valutare adeguatamente il rischio di bias di selezione.

La tossicità dell'interferon è stata valutata nello studio randomizzato di Kirkwood et al (121), trial randomizzato di fase III che ha valutato il trattamento a basse dosi per 2 anni vs il trattamento ad alte dosi per una anno vs un braccio di osservazione (questo trial era inserito nella metanalisi prima descritta). Il trattamento con interferon ad alte dosi era associato a un più elevato tasso di eventi avversi di grado 3 o 4. In particolare nel braccio ad alte dosi le tossicità più frequenti di grado 3 o 4 più frequenti sono state: neutropenia (44%); tossicità epatica (29%); fatigue (24%). Nel braccio di interferon a basse dosi le tossicità di grado 3/4 più frequenti sono state: mialgia (8%); neurotossicità (6%), neutropenia (6%).

Nel complesso, valutando il profilo di rischio/beneficio del trattamento, si può considerare la terapia adiuvante con interferone ad alte dosi un'opzione nel paziente con melanoma ad elevato rischio (stadio IIC-III).

Votazione forza raccomandazione

Votazione bilancio Beneficio/Danno

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	11	3	0	1	10	3

Implicazioni per le ricerche future:

Risulta fondamentale la ricerca e studio di eventuali biomarcatori predittivi di risposta al trattamento per l'identificazione dei pazienti responsivi.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** 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.

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Accanto alla metanalisi Cochrane del 2013 (120), la metanalisi di Ives del 2017 (121) può essere considerata la più aggiornata in tema di terapia adiuvante con interferon. In quest'ultima metanalisi sono stati inclusi 15 trials (11 di questi con dati individuali). La Event Free Survival (EFS) è risultata significativamente superiore con IFN- α (HR=0.86, CI= 0.81-0.91, $p<0.00001$), così come la Relapse Free Survival (HR=0.88, CI 0.83-0.95; $P=0.0004$) e la OS (HR=0.90, CI=0.85-0.97; $p=0.003$). La differenza in termini assoluti di OS a 5 e 10 anni in favore del trattamento adiuvante con IFN- α è risultato del 3.0% e 2.8%, rispettivamente. Non è stata evidenziata nessuna differenza in dipendenza della dose o durata della terapia, dell'età, genere, sede del primitivo, stadio, spessore di Breslow o positività clinica dei linfonodi. Soltanto l'ulcerazione ha evidenziato un test d'interazione positivo (test di eterogeneità: $p=0.04$ per EFS e $p=0.002$ per OS); pertanto solo i pazienti con melanoma ulcerato sembrano ottenere beneficio da interferon con un beneficio assoluto a 10 anni in termini di OS pari a 10.5%.

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 12-17% sulla sopravvivenza libera da ripresa di malattia e del 9-10% sulla sopravvivenza globale. 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.

Nello stadio I non è consigliato un trattamento adiuvante considerata la sostanziale buona prognosi della malattia. **[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 (1210-124) **[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
D	Nel melanoma in stadio I non deve essere eseguito alcun trattamento adiuvante.	Negativa forte
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).	Positiva debole
B	Nel melanoma in stadio IIB può essere discusso un trattamento con interferone a basse dosi per 18-24 mesi (120).	Positiva debole
B	Nel melanoma in stadio IIC-III può essere discusso un trattamento con interferone a basse dosi o ad alte dosi a seconda delle caratteristiche del paziente e dell'esperienza del centro (120).	Positiva debole

Sono stati pubblicati anche i dati 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. Nell'aggiornamento successivamente pubblicato (126), con un followup mediano di 5.3 anni, la OS a 5 anni è stata di 65.4% nel braccio ipilimumab vs 54.4% nel braccio placebo (HR=0.72; 95.1%CI, 0.58- 0.88; P=0.001). Da segnalare che FDA ha approvato il trattamento con ipilimumab in adiuvante nello stadio III, mentre in Europa non è approvato per questa indicazione.

Recentemente sono stati pubblicati anche i dati in adiuvante dello studio checkmate 238, in cui pazienti in stadio IIIB-IIIC o IV NED, dopo exeresi chirurgica venivano randomizzati a ricevere ipilimumab 10 mg/Kg q21 per 4 dosi e poi ogni 12 settimane oppure nivolumab 3 mg/Kg q14, la durata totale del trattamento per entrambi i bracci era di 12 mesi (127). Lo studio di fase III, doppio cieco, ha arruolato in totale 906 pazienti. Il primary endpoint era la RFS. Ad un follow-up minimo di 18 mesi, la RFS a 12 mesi è stata del 70.5% (95% CI 66.1-74.5) e del 60.8% (95% CI 56.0-65.2) con un un HR=0.65 (97.56% CI = 0.51-0.83, p<0.001) nel braccio con nivolumab vs ipilimumab, rispettivamente. L'incidenza di eventi avversi di grado 3 o 4 correlati al trattamento è stata pari al 14.4% nel braccio con nivolumab e del 45.6% nel braccio con ipilimumab. Il tasso di interruzione anticipata del trattamento a causa di eventi avversi è stato del 9.7% e del 42.6% nel braccio con nivolumab e ipilimumab, rispettivamente. Non sono ancora a siposizione i dati di OS. Per quanto riguarda l'approccio alla terapia adiuvante con vaccini, 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 (128).

Recentemente sono stati presentati anche gli studi in setting adiuvante condotti con target therapy nei pazienti con melanoma e mutazione BRAF V600.

Lo studio COMBI-AD, di fase III randomizzato, in doppio cieco, ha arruolato 870 pazienti in stadio IIIA (con una metastasi linfonodale superiore a 1 mm), IIIB o IIIC e presenza di mutazione BRAF V600E/K (129). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dabrafenib 150 mg x2 die + trametinib 2 mg die per 12 mesi vs placebo, dopo chirurgia radicale.

Ad un follow-up minimo di 2.5 anni (mediana 2.8 anni), la RFS (primary endpoint dello studio) stimata a 3 anni è stata del 58% vs 39% nel gruppo di terapia vs placebo, rispettivamente. Il rischio di ripresa di malattia è stato ridotto del 53% nel braccio che ha ricevuto terapia rispetto al gruppo di controllo (HR=0.47, 95% CI 0.39-0.58, $p<0.001$). La OS stimata a 3 anni è stata del 86% vs 77% nei due gruppi, con un HR=0.57 (95% CI 0.42-0.79, $p=0.0006$) a favore del braccio di trattamento, questo dato tuttavia non può essere considerato significativo considerato i limiti statistici imposti dalla interim analysis. Il tasso di eventi avversi di grado 3 o 4 è stato del 41% vs 14% nel gruppo di dabrafenib+trametinib vs placebo, rispettivamente; il 26% dei pazienti in trattamento con la target therapy ha dovuto interrompere il trattamento anticipatamente per eventi avversi. L'analisi per sottogruppi non ha evidenziato particolari differenze.

Un altro studio di fase III, il trial BRIM-8, ha randomizzato pazienti con melanoma radicalmente operato e mutazione BRAF V600 a ricevere in doppio cieco vemurafenib 960 mg x2 die o placebo per 12 mesi (130). Lo studio prevedeva l'arruolamento in due cohorti: cohorte 1 (stadio IIC, IIIA, IIIB) in cui sono stati arruolati 364 pazienti e la cohorte 2 (stadio IIIC) in cui sono stati arruolati 184 pazienti. Il primary endpoint era la DFS e il disegno statistico prevedeva il raggiungimento dell'endpoint primario nella cohorte 2 per poter valutare anche la significatività nella cohorte 1. I dati, presentati all'ESMO 2017, hanno evidenziato l'assenza di una differenza statisticamente significativa in termini di HR per quanto riguarda la cohorte 2 (HR=0.80, 95% CI 0.54-1.18) con una mediana di DFS pari a 23.1 mesi nel gruppo vemurafenib e 15.4 mesi nel gruppo placebo. Nella cohorte 1, la mediana di DFS non è stata raggiunta nel gruppo trattato con vemurafenib, mentre è risultata pari a 36.9 mesi nel gruppo placebo (HR=0.54, 95% CI 0.37-0.78, $p=0.0010$ ma non può essere considerata statisticamente significativa per il disegno statistico del trial). Gli eventi avversi di grado 3 e 4 sono stati riportati nel 57% vs 15%, nella cohorte 1+2 di trattamento e di controllo, rispettivamente.

Da segnalare che il trattamento adiuvante con dabrafenib + trametinib, con vemurafenib o con nivolumab alla data del 27.10.17 non è approvato in Europa.

Q18: Nei pazienti con melanoma in stadio precoce e con linfonodi positivi a elevato rischio, è raccomandabile la radioterapia adiuvante?

Lo studio pubblicato da Burmeister B H et al (131), trial randomizzato (1:1) controllato multicentrico è stato condotto su un campione di 250 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). L'obiettivo principale era la valutazione dell'efficacia del trattamento radiante adiuvante (48 Gy in 20 frazioni) sul distretto linfonodale vs la sola osservazione. L'endpoint primario era la recidiva linfonodale locale (come prima recidiva). Gli endpoint secondari erano: la valutazione della tossicità acuta, la sopravvivenza libera da recidiva e la sopravvivenza globale. La mediana di follow-up era di 40 mesi.

Il trattamento radiante ha determinato una significativa riduzione del rischio di recidiva locale rispetto al gruppo di osservazione (20 recidive nel gruppo sottoposto a radioterapia vs 34 nel gruppo di osservazione HR 0.56, 95% CI 0.32-0.98; $p=0.041$), senza però un impatto significativo in termini di Relapse Free Survival (70 vs 73 eventi, HR 0.91, 95% CI 0.65-1.26; $p=0.56$) o OS (59 vs 47 morti, HR 1.37, 95% CI 0.94-2.01; $p=0.12$). Il trattamento radiante era associato a un maggior rischio di eventi avversi G3-4: dermatite attinica (19 nel gruppo di radioterapia), sieroma, (9 nel gruppo di radioterapia vs 11 nel gruppo di osservazione), infezione (3 nel gruppo di radioterapia vs 7 nel gruppo di osservazione).

I principali bias di questo studio sono: l'elevato numero di pazienti non risultati eleggibili allo studio dopo randomizzazione (ITT pari a 123 (RT) e 127 (obs) pazienti, eleggibili per analisi primaria 109 e 108 rispettivamente); l'assenza di mascheramento del trattamento per i partecipanti allo studio (peraltro difficilmente realizzabile in questo contesto). Inoltre il follow-up mediano non è sufficientemente lungo per una valutazione delle possibili tossicità tardive.

Pur in presenza di una riduzione delle recidive locali, in considerazione del mancato beneficio negli altri outcome di efficacia e la tossicità rilevata, il bilancio rischio/beneficio del trattamento radiante adiuvante in questo setting non è considerato favorevole. Pur tuttavia, per alcuni pazienti, potrebbe essere discusso nell'ambito della strategia adiuvante.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Pazienti con melanoma in stadio III e ad elevato rischio di ricaduta linfonodale non dovrebbero ricevere radioterapia adiuvante, benché possa essere discussa in casi selezionati (131).	Negativa debole

Q19: Nei pazienti con melanoma delle mucose del distretto cervico-facciale è indicata la radioterapia adiuvante?

La metanalisi di Li W et al. del 2015 (132) comprendente 12 studi di coorte per un totale di 1593 pazienti affetti da melanoma mucosale del distretto cervico-facciale (HNMM), confrontava chirurgia da sola vs chirurgia seguita da radioterapia postoperatoria. Gli obiettivi della metanalisi erano la valutazione dell'impatto della radioterapia adiuvante in termini di OS, recidiva locoregionale e ripresa di malattia a distanza. La metanalisi dimostrava una riduzione del rischio di recidiva locale con la radioterapia postoperatoria (HR, 0.51; 95 % CI, 0.35–0.76; $p = 0.155$) ma non del rischio di metastasi a distanza (HR, 2.26; 95 % CI, 1.01–5.05; $p = 0.006$), e nessuna differenza in termini di riduzione del rischio di morte (HR, 1.07; 95 % CI, 0.95–1.2; $p = 0.903$). Dai risultati sembrerebbe che la radioterapia adiuvante possa essere efficace sul controllo locale, senza ridurre però il rischio di metastasi a distanza o di morte. I principali bias rilevati nella metanalisi riguardavano problemi di selezione negli studi (per lo più si trattava di studi di coorte non randomizzati) con l'impossibilità di eseguire un'analisi dei sottogruppi (ad esempio in base ai diversi regimi di radioterapia, diversi stadi clinici, oppure presenza di invasione vascolare linfatica). In molti studi venivano inoltre trattati pazienti con margini positivi, oppure con metastasi da melanoma resectate o tumori primitivi di grandi dimensioni. A causa dell'incompletezza e della mancata standardizzazione dei dati non è stato possibile una valutazione della tossicità; tuttavia è da ritenersi plausibile e ben nota la possibile tossicità attinica nelle strutture anatomiche del distretto cervico-facciale (es. mucose orali, nervo ottico, etc).

Riguardo al frazionamento della dose di radioterapia, l'iperfrazionamento bi giornaliero ha dimostrato un basso rischio di complicanze rispetto all'ipofrazionamento nell'irradiazione di strutture come le cavità nasali e i seni paranasali. Mentre l'ipofrazionamento si è dimostrato più vantaggioso rispetto al frazionamento convenzionale nell'ottenere un miglior controllo locale e più lunga sopravvivenza globale (133,134). Per quanto riguarda invece la dose totale di radioterapia, in letteratura non c'è una chiara relazione tra dose media e tassi di risposta. La dose ottimale si basa sulla storia naturale della malattia, il performance del paziente, la vicinanza del tumore alle strutture critiche, e la capacità dei pazienti di tollerare lo schema (135). Per tali ragioni un trattamento radioterapico adiuvante nei pazienti con melanomi del distretto cervico-facciale non dovrebbe essere preso in considerazione tenendo conto solo della possibilità di un miglior controllo locale di malattia. Tuttavia può essere discusso in casi particolari tenendo conto della tossicità potenziale. Studi futuri dovranno considerare la possibilità di impiegare nuove tecniche di radioterapie e l'eventuale integrazione con le terapie mediche a disposizione

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	I pazienti con melanoma del distretto cervico-facciale non dovrebbero ricevere radioterapia adiuvante, benché possa essere discussa in casi particolari (132).	Negativa debole

8. 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 (136).

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 (137, 138) 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 (139,140).

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
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
D*	Nel melanoma in Stadio IA <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 <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).	Positiva debole
D*	Nel melanoma in Stadio IB-IIA <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 <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).	Positiva debole
D*	Nel melanoma in Stadio IIB <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 <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);	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
D*	<p>Nel melanoma in 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/TAC, 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>	Positiva debole

* 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 TAC Total body o PET/TAC e 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.

9. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

9.1 Chirurgia (stadio IV-IIIC in transit)

Q20: Nei pazienti con lesioni secondarie viscerali oligometastatici, qualora possibile un trattamento con finalità radicale, è raccomandabile l'exeresi chirurgica rispetto al solo trattamento medico sistemico?

La recente review retrospettiva di Deutsch pubblicata nel 2017 (141) su 1623 casi con melanoma metastatico e lesioni secondarie addominali, sottoposti a trattamento chirurgico in un centro di riferimento per la patologia del melanoma. L'obiettivo principale era la valutazione del trattamento chirurgico nel periodo pre (1969-2003, n=1303) e post (2004-2014, n=320) immunoterapia/target therapy. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS) dalla diagnosi di stadio IV. Nella cohorte complessiva dello studio, i pazienti sottoposti a intervento chirurgico presentavano una OS mediana superiore rispetto ai pazienti trattati solo con terapia medica (18 vs 7 mesi, $p < 0.001$). I pazienti trattati nel 2004-2014 avevano una migliore OS rispetto al periodo 1969-2003 (11 vs 8 mesi, $p = 0.003$). Da segnalare che nell'analisi multivariata, il trattamento sistemico non influenzava la sopravvivenza nei due periodi mentre il trattamento chirurgico era associato a migliore OS (HR=0.59, 95%CI 0.46-0.74). Limitazioni di questo studio erano la natura retrospettiva, l'incompletezza delle informazioni riguardo al tipo di terapia sistemica ricevuta, la possibile selezione dei pazienti, il lungo intervallo di tempo studiato (con possibili cambiamenti della tecnica chirurgica e delle opzioni di cura).

Numerosi studi retrospettivi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento chirurgico con una sopravvivenza a 5 anni variabile dal 15% al 69%. Sulla base delle evidenze disponibili la selezione dei pazienti candidabili a intervento chirurgico di salvataggio deve tener conto:

- dell'intervallo libero di malattia: nell'analisi di Essner (142) i pazienti con recidiva oltre i 36 mesi dalla diagnosi hanno una sopravvivenza migliore ai casi con ripresa di malattia più precoce;
- del numero di noduli metastatici: i risultati dello studio MMAIT (143) hanno mostrato una sopravvivenza a 5 anni nei casi con meno di 3 lesioni rispetto ai pazienti con più di 4 localizzazioni superiore al 40% ed inferiore al 15% rispettivamente;
- della sede della recidiva: nello studio di Francken (144) le localizzazioni polmonari e/o sottocutanee a distanza, così come inquadrato anche dalla classificazione AJCC, hanno una sopravvivenza migliore se trattate chirurgicamente rispetto alle altre localizzazioni viscerali;
- del tempo di raddoppiamento tumorale (quando misurabile): se una lesione raddoppia il proprio diametro in un tempo superiore ai 40 giorni, l'escissione chirurgica permette una sopravvivenza migliore rispetto ai casi con un tempo di raddoppiamento inferiore.

Una corretta valutazione multidisciplinare che tenga conto del rischio e beneficio per il singolo caso, potrà indicare la migliore strategia terapeutica associando i diversi trattamenti disponibili, quali terapia sistemica, chirurgia, radioterapia, elettrochemioterapia, perfusione loco-regionale, etc.

Il trattamento chirurgico palliativo trova particolare indicazione allorché lesioni sanguinanti intestinali (relativamente frequenti) o in altre sedi, interferiscano con le condizioni generali del paziente o con il proseguimento dei trattamenti sistemici.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Il trattamento chirurgico delle localizzazioni viscerali, in pazienti selezionati, dovrebbe essere preso in considerazione (141-144).	Positiva debole

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 avviene almeno dopo un DFS di 6-12 mesi dall'ultimo episodio di trattamento chirurgico per melanoma primario o secondario (145) [**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 α 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+**] (146), b) elettrochemioterapia (terapia di scelta per secondarismi cutanei di sedi diverse dagli arti) (147) [**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.

9.2 Terapia sistemica e radioterapia

9.2.1 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.

9.2.2 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 (148). 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, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore CTLA4, presente sui linfociti T attivati e che regola fisiologicamente la risposta immunitaria. Infatti, il legame di CTLA4 con il suo ligando B7 (CD86), genera un segnale negativo che induce uno stato di anergia nei linfociti. Il legame dell'anticorpo anti-CTLA4 alla suddetta molecola, impedendo l'innesco di questi segnali inibitori si traduce in un potenziamento dell'attività T linfocitaria anti-tumorale. La registrazione dell'ipilimumab è avvenuta sulla base di uno studio randomizzato di fase III a tre braccia (149) 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 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.

Ipilimumab, 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 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 (150). La pooled analysis su 1861 pazienti con melanoma avanzato trattati con ipilimumab da 10 studi prospettici e 2 studi retrospettivi ha dimostrato un plateau di sopravvivenza del 21% a partire da 3 anni (151).

Recentemente è stato pubblicato uno studio di fase III randomizzato che ha valutato il trattamento con ipilimumab 3 mg/Kg per 4 dosi vs il trattamento con ipilimumab 10 mg/Kg per 4 dosi in 727 pazienti con melanoma avanzato. L'endpoint primario era la OS. Il braccio di trattamento a dosi più elevate ha dimostrato un vantaggio in termini di mediana di OS (15.7 mesi vs 11.5 mesi (HR=0.84, 95% CI 0.70-0.99; p=0.04). Nel braccio a dosi più elevate si sono però registrate maggiori tossicità immunomediata, in particolare diarrea, colite, epatite e ipofisite (152).

La cinetica della risposta al trattamento con ipilimumab può presentare un andamento anche caratterizzato da un iniziale incremento de 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) (153).

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 anticorpi diretti contro il checkpoint inibitorio 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). Questi anticorpi immunomodulanti si sono dimostrati superiori in termini di efficacia e tollerabilità rispetto a ipilimumab.

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

Lo studio pubblicato da Robert et al (154), randomizzato (1:1) di fase III di superiorità ha valutato il trattamento con nivolumab vs dacarbazina in pazienti con melanoma avanzato in prima linea e BRAF non mutati. Lo studio è stato condotto su un campione di 418 pazienti, in doppio cieco. L'obiettivo primario era la Overall Survival (OS), mentre obiettivi secondari erano la valutazione della Progression Free Survival (PFS), il tasso di risposte obiettive (RR) e del ruolo predittivo dell'espressione di PD-L1. Il trattamento con nivolumab si è dimostrato superiore in termini di OS, con una percentuale di pazienti vivi a 1 anno del 72.9% (95% CI, 65.5-78.9) nel braccio nivolumab e 42.1% (95% CI, 33.0-50.9) nel braccio di chemioterapia. Il trattamento con nivolumab ha dimostrato inoltre una maggiore PFS (HR= 0.43; 95% CI, 0.34 - 0.56) e un maggior RR (40.0% ,95% CI 33.3-47.0 vs 13.9%, 95%CI 9.5-19.4, con un OR=4.06, p<0.001). L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è risultata inferiore nel braccio con nivolumab (11.7 vs 17.6%). Lo studio non presentava bias di rilievo. L'update dello studio presentato da Atkinson et al con un follow-up minimo di 15.1 mesi, ha riportato una OS a 2 anni dei pazienti che hanno ricevuto nivolumab pari al 57.7% vs 26.7% nei pazienti che avevano ricevuto dacarbazina (155).

Lo studio pubblicato da Larkin et al 2015 (156) con update Wolchok et al 2017 (157), randomizzato (1:1:1) di fase III in doppio cieco, di superiorità, ha valutato il trattamento con nivolumab+ipilimumab vs nivolumab vs ipilimumab in prima linea in pazienti con melanoma avanzato. Il campione era rappresentato da 945 pazienti (di cui il 31.1% con mutazione di BRAF). Gli endpoints primari erano la PFS e la OS; endpoints secondari erano la risposta obiettiva, la tollerabilità e il ruolo predittivo dell'espressione immunoistochimica

di PD-L1. Lo studio era disegnato per comparare la combinazione di nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab e nivolumab vs ipilimumab. Rilevante, ai fini della nostra discussione è la valutazione di nivolumab vs ipilimumab in prima linea. Il trattamento con nivolumab da solo, in termini di PFS (HR 0.55, 95% CI 0.45-0.66) e di OS (HR 0.65, 95%CI 0.53-0.80) si è dimostrato statisticamente superiore all'ipilimumab. La mediana di PFS nel gruppo che ha ricevuto nivolumab è stata pari a 6.9 mesi vs 2.9 mesi per i pazienti trattati con ipilimumab. La OS a 3 anni è stata del 52% con nivolumab e del 34% con ipilimumab. Anche la attività di nivolumab è risultata superiore a ipilimumab, RR=44% (95% CI, 38.1-49.3) vs 19% (95% CI, 14.9-23.8). Il profilo di tollerabilità è risultato migliore nel braccio con nivolumab rispetto a ipilimumab con una interruzione del trattamento per tossicità del 7.7% vs 14.8%, rispettivamente.

Lo studio non presentava bias di rilievo se non un possibile detection bias, poiché per la RR non era prevista una revisione centralizzata.

Lo studio randomizzato (2:1) di fase III di superiorità pubblicato da Weber et al. (158) ha valutato il trattamento con nivolumab vs il trattamento chemioterapico a scelta dello sperimentatore (ICC), (dacarbazina o paclitaxel in combinazione con carboplatino) nei pazienti con melanoma avanzato in progressione dopo precedente trattamento con ipilimumab e, nel caso di mutazione BRAF, anche di BRAF inibitore. Lo studio è stato condotto su un campione di 405 pazienti. L'obiettivo primario era valutare la OS e la RR (quest'ultima analisi condotta dopo i primi 120 pazienti randomizzati a ricevere nivolumab). Obiettivi secondari erano la PFS e la valutazione del ruolo predittivo dell'espressione di PD-L1. Con un follow-up mediano di 8.4 mesi, il trattamento con nivolumab si è dimostrato superiore in termini di RR (31.7%, 95% CI 23.5–40.8 vs 10.6%, 95%CI 3.5–23.1). Nel braccio di trattamento con nivolumab gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati del 9% (principalmente incremento di lipasi, transaminasi, anemia e fatigue), mentre nel braccio di trattamento con CT del 31%. Non sono ancora maturi i dati di PFS e OS. Lo studio presenta un possibile bias non essendo prevista procedura di blinding del trattamento (peraltro non possibile considerato il profilo di tollerabilità dei due trattamenti), bias mitigato dalla valutazione centralizzata delle risposte da parte di radiologi non a conoscenza del braccio di trattamento. Inoltre è da sottolineare che il braccio di trattamento ICC presentava un maggior numero di pazienti che hanno ritirato il consenso allo studio (22/133). La scelta della valutazione della risposta con criteri RECIST (invece che con i criteri irRECIST) potrebbe inoltre aver sottostimato la reale attività del trattamento con nivolumab considerato il possibile beneficio anche oltre la progressione (peraltro il trattamento era possibile anche oltre la progressione nei pazienti che lo sperimentatore riteneva potessero beneficiarsene).

Lo studio pubblicato da Robert et al. (159), randomizzato (1:1:1) di fase III di superiorità ha valutato il trattamento con pembrolizumab 10 mg/kg q14 vs q21 fino a progressione (o massimo 2 anni) vs 4 cicli totali di ipilimumab q21. La popolazione dello studio era costituita da 834 pazienti con melanoma avanzato che non avevano ricevuto più di una linea di trattamento (i pazienti con mutazione dei BRAF e malattia aggressiva dovevano inoltre aver ricevuto un trattamento con BRAF inibitore). La OS e la PFS (di pembrolizumab vs ipilimumab) erano i due endpoint co-primari, obiettivi secondari erano il RR e la tollerabilità del trattamento. Il trattamento con pembrolizumab si è dimostrato superiore a ipilimumab in termini di PFS (regime q14 vs ipilimumab HR= 0.58, 95% CI, 0.46 -0.72; regime q21 HR= 0.58 (95% CI, 0.47 - 0.72). Il trattamento con pembrolizumab è risultato superiore anche in termini di OS a 1 anno rispetto a ipilimumab (74.1% vs 68.4% vs 58.2% nel braccio di pembrolizumab q14, pembrolizumab q21 e ipilimumab rispettivamente). All'ASCO 2017 (160) sono stati portati gli aggiornamenti dello studio con un tasso di OS a 33 mesi del 50% nel pool dei 2 bracci di trattamento con pembrolizumab (n = 556) e del 39% nel braccio di ipilimumab (n = 278), con un tasso di risposte obiettive pari a 42% e 16%, rispettivamente. Inoltre, i 104 pazienti che avevano completato il trattamento con pembrolizumab (previsto per un massimo di 2 anni), ad un follow-up mediano di 9 mesi dopo il termine del trattamento, erano vivi nel 98% dei casi; la PFS stimata a 9.7 mesi era pari al 91% dei casi (in particolare i pazienti che avevano ottenuto una risposta completa presentavano una PFS pari al 95%, i pazienti con risposta parziale una PFS pari al 91% e i pazienti in stabilità di malattia una PFS pari al 83%).

In termini di tollerabilità il braccio con ipilimumab ha presentato un'incidenza di eventi avversi G3-5 maggiore (19.9%) rispetto ai due bracci di trattamento con pembrolizumab (13.1% in q14 e 10.1% in q21). Le tossicità più frequenti nel braccio di pembrolizumab erano fatigue, rash cutaneo, diarrea e prurito, tra le

tossicità di tipo immunomediato la più frequente era rappresentata dall'ipotiroidismo (10.1-8.7%). La colite di grado 3-4 è risultata maggiore nel braccio con ipilimumab (8.2% vs 1.4-2.5%). Il tasso di interruzione per eventi avversi è risultato maggiore nel braccio di ipilimumab (9.4%) vs pembrolizumab q14 (4.0%) e q21 (6.9%). La maggiore limitazione dello studio è rappresentata dalla assenza di una procedura di blinding dei trattamenti e dalla maggior quota di pazienti che nel braccio ipilimumab hanno ritirato il consenso (22/278).

Anche lo studio pubblicato da Ribas et al. (161), 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 coorti di pazienti trattati con pembrolizumab (in due schedule diverse) e una coorte di pazienti trattati con una chemioterapia a scelta dello sperimentatore (randomizzazione 1:1:1). In totale sono stati arruolati 540 pazienti. L'endpoint primario dello studio alla seconda interim analisi era la PFS, ma il sample size era valutato in base alla OS alla analisi finale. La PFS 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 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 coorte di pazienti trattata con chemioterapia (26% vs 11-14%). I dati della OS non sono ancora maturi. Lo studio era mascherato per quanto riguarda la schedula di pembrolizumab ma non per quanto riguarda il trattamento chemioterapico.

Il trattamento con farmaci anti PD-1 (pembrolizumab e nivolumab) presenta un profilo di tollerabilità accettabile, migliore rispetto ad ipilimumab e nettamente diverso dal trattamento chemioterapico. In genere la maggior parte degli eventi avversi sono di tipo immunomediato, gestibili con terapia sintomatica o immunomodulante (es. steroidi) a seconda del grado e della durata dell'evento. E' basso il tasso di interruzione del trattamento con anti PD-1 per tossicità (range negli studi esaminati del 3-8%).

Considerato il beneficio in sopravvivenza e il profilo di tollerabilità, il bilancio rischio/beneficio del trattamento con anti PD-1 rispetto a ipilimumab o chemioterapia è favorevole.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con melanoma in stadio IIIC non operabile o stadio IV, in cui è indicata immunoterapia, il trattamento con anti PD-1 dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta (154-161)	Positiva forte

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 (162).

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

Lo studio di Larkin et al 2015 (con update Wolchok et al, 2017), randomizzato di fase III in doppio cieco (randomizzazione 1:1:1) ha confrontato la combinazione di nivolumab+ipilimumab e la monoterapia con nivolumab, entrambi vs ipilimumab in 945 pazienti con melanoma non resecabile non pretrattati (156, 157). Gli endpoints primari erano la PFS e la OS; endpoints secondari erano la risposta obiettiva, la tollerabilità e il ruolo predittivo dell'espressione immunoistochimica di PD-L1. Lo studio era disegnato per comparare la combinazione di nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab e nivolumab vs ipilimumab. Lo studio non era pianificato per confrontare il braccio di combinazione con il nivolumab da solo. I pazienti con metastasi cerebrali attive, con PS (WHO) ≥ 2 o con melanoma oculare erano esclusi; il 32% dei pazienti inclusi presentava mutazione BRAF V600. Ad un follow-up minimo di 36 mesi, il trattamento di combinazione nivolumab+ipilimumab si è dimostrato superiore in termini di PFS (HR 0.43, 95% CI 0.35-0.52), di OS (HR

0.55, 95% CI 0.45-0.69) e di RR [58 % (range 53-64) vs 19 % (range 15-24)] rispetto all'ipilimumab. Anche il nivolumab da solo, in termini di PFS (HR 0.55, 95% CI 0.45-0.66), di OS (HR 0.65, 95% CI 0.53-0.80) e di RR=(44% (range 39-50) si è dimostrato statisticamente superiore all'ipilimumab. La mediana di PFS era di 11.5 mesi per la combinazione, 6.9 mesi per nivolumab e 2.9 mesi per ipilimumab. L'analisi di espressione di PD-L1, ha evidenziato che nei casi con positività per PD-L1 (cut-off $\geq 1\%$ o $\geq 5\%$) la OS a 2 anni era simile tra combinazione e nivolumab single agent. La tossicità di grado 3-4 è stata pari al 59 % nel braccio di combinazione, 21 % nel braccio con nivolumab e 28 % nel braccio con ipilimumab; da segnalare che nel braccio di combinazione c'è stata una maggior incidenza di interruzione del trattamento per tossicità (38.5%). I pazienti vivi a 3 anni erano il 58 % con la combinazione, 52% con nivolumab e 34 % con ipilimumab; dopo la progressione il 40 % dei pazienti trattati nel braccio con solo ipilimumab ha ricevuto anti PD1. Le analisi per sottogruppi, in termini di OS, non hanno dimostrato differenze di beneficio in nessun sottogruppo. Non sono stati evidenziati bias rilevanti.

Lo studio di Postow et al 2015 (con update Hodi et al 2016), randomizzato multicentrico di fase II a doppio cieco (random 2:1) ha valutato 142 pazienti con le stesse caratteristiche dello studio precedente (163,164). I pazienti venivano trattati con nivolumab+ipilimumab oppure con ipilimumab (randomizzazione 2:1). L'obiettivo principale era quello di valutare il tasso di RR (nei pazienti con BRAF WT), mentre obiettivi secondari erano il RR (nei pazienti con BRAF mut), la PFS e la OS dei due trattamenti nell'intera casistica. Il RR è stato 59% nella combinazione, 11 % nel braccio con ipilimumab. Con un follow-up mediano di 24.5 mesi l'OS nel braccio di combinazione è stata pari al 64%, nel braccio con ipilimumab pari al 54% (HR 0.74 95% CI 0.43-1.26). Da sottolineare che il 62% dei pazienti trattati con ipilimumab ha ricevuto a progressione trattamento anti PD-1. La PFS a 2 anni è stata pari al 51.3% per la combinazione e al 12 % per ipilimumab. (HR= 0.36, 95% CI 0.22-0.56). La tossicità di grado 3-4 osservata è stata del 54% nella combinazione e del 20 % nel braccio con ipilimumab. Non sono state osservate differenze rilevanti fra pazienti BRAF wt o con mutazione V600, anche se questi erano solo 33.

Il disegno dello studio non permette un'analisi formale delle differenze di outcome tra i due trattamenti, pertanto le analisi di confronto sono da ritenersi solo esplorative.

Dati di OS a più lungo termine per la combinazione sono disponibili dallo studio di fase I (165, 166) con una OS del 68% a 3 anni per la combinazione, anche se il dato si basa solo su 53 pazienti (follow-up mediano 32.7 mesi).

Il vantaggio della combinazione di nivolumab e ipilimumab sembra essere il potenziale beneficio in termine di risposte obiettive, di PFS e OS a lungo termine. Questo vantaggio è stato dimostrato nei confronti dell'ipilimumab; tuttavia gli studi non permettono di stabilire un confronto statistico tra la combinazione e il nivolumab single agent. Si rileva comunque un incremento della tossicità con la combinazione rispetto ai trattamenti single agent, con una maggiore frequenza d'interruzione precoce del trattamento (benché l'interruzione per evento avverso non sembra inficiare il beneficio a lungo termine del trattamento ricevuto). Studi in corso stanno valutando la combinazione di nivolumab o pembrolizumab con ipilimumab ad un dosaggio di ipilimumab più basso, 1 mg/kg, al fine di ridurre la tossicità della combinazione.

Rimane ancora da definire il ruolo predittivo dell'espressione di PD-L1 riguardo all'efficacia della combinazione o del nivolumab single agent.

Il rapporto rischio/beneficio del trattamento di combinazione con nivolumab e ipilimumab appare favorevole dopo opportuna selezione dei casi.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con melanoma in stadio IV o IIIC non operabile il trattamento con nivolumab+ipilimumab può essere preso in considerazione in prima intenzione, in alternativa ad anti PD-1 o ipilimumab (156, 157,163-165)	Positiva debole

Attualmente la combinazione di nivolumab e ipilimumab ha ricevuto il parere positivo dell'EMA ma alla data del 27.10.17 non è approvata in Italia. La combinazione di nivolumab e ipilimumab è stata approvata dalla FDA negli Stati Uniti.

9.2.3 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.

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

Lo studio pubblicato da Long et al (167), COMBI-d, randomizzato di fase III, ha valutato il trattamento di combinazione dabrafenib+trametinib vs il trattamento con single agent dabrafenib+placebo in 423 pazienti con melanoma (mutato BRAF V600 E o K) in stadio IIIC non resecabile o IV, in prima linea. L'obiettivo dello studio era valutare la superiorità in termini di PFS (endpoint primario) della combinazione vs la terapia con single agent. Endpoints secondari erano la Overall Survival (OS) e il Response Rate (RR). Il trattamento con dabrafenib+trametinib si è dimostrato superiore in termini di PFS (HR 0.67, 95% CI 0.53-0.84), OS (HR=0.7, 95% CI 0.55-0.92, mediana: NR vs 19.2 mesi) e RR (69% vs 53%). L'aggiornamento pubblicato nel 2017 riporta una OS a 3 anni del 44% nel braccio di combinazione, rispetto al 32% nel braccio di monoterapia (168). Non sono stati evidenziati bias di rilievo.

Lo studio pubblicato da Robert et al (169), COMBI-v, randomizzato di fase III, ha valutato il trattamento di combinazione dabrafenib+trametinib vs il trattamento con vemurafenib single agent in 704 pazienti con melanoma (mutato BRAF V600 E o K) in stadio IIIC non resecabile o IV, in prima linea. L'obiettivo dello studio era valutare la superiorità in termini di OS (endpoint primario) della combinazione vs la terapia con single agent. Endpoints secondari erano la PFS e il RR. Il trattamento con dabrafenib+trametinib si è dimostrato superiore in termini di OS (HR=0.69, 95% CI 0.53-0.89, mediana NR vs 17.2 mesi), PFS (HR=0.56, 95% CI 0.46-0.69) e RR (64 vs 51%). Lo studio non era in cieco, tuttavia questa possibile fonte di bias non inficia l'interpretazione clinica del dato sperimentale dell'endpoint primario OS.

Lo studio pubblicato da Larkin et al (170), con update Ascierto et al (171), CO-BRIM, ha valutato il trattamento di combinazione vemurafenib+cobimetinib vs il trattamento con single agent vemurafenib in 495 pazienti con melanoma (mutato BRAF V600) in stadio IIIC non resecabile o stadio IV, in prima linea. L'obiettivo dello studio era valutare la superiorità in termini di PFS (endpoint primario) della combinazione vs la terapia con single agent. Endpoints secondari erano la OS e il RR. Il trattamento di combinazione ha dimostrato superiorità in termini di PFS (HR=0.51, 95% CI 0.45-0.79), OS (HR= 0.70, 95% CI 0.55-0.90, mediana 17.4 vs 22.3 mesi), e RR (45% vs 68%). Non sono stati evidenziati bias di rilievo.

Rispetto ai due studi precedenti, lo studio di Larkin et al presentava una più elevata proporzione di pazienti con LDH elevato e quindi prognosi sfavorevole (43-46% vs 32-36% negli altri due studi).

Il trattamento di combinazione con BRAF+MEK inibitore presenta nei tre studi esaminati un buon profilo di tollerabilità, con una generale riduzione degli eventi avversi cutanei tipici del trattamento con BRAF inibitore (es. lesioni iperproliferative). Tuttavia è da segnalare un modesto incremento del rischio di tossicità oculare, diarrea e ipertensione nel braccio di combinazione; inoltre il trattamento con dabrafenib-trametinib si associa ad un incremento del rischio di piressia, mentre il trattamento con vemurafenib-cobimetinib presenta maggiore fotosensibilità e aumento delle transaminasi.

Considerato il beneficio in sopravvivenza e il profilo di tollerabilità, il bilancio rischio/beneficio del trattamento con BRAF+MEKinibitore rispetto al solo BRAF inibitore appare favorevole.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, è raccomandabile il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore (167-171).	Positiva forte

Una pooled analysis degli studi COMBI-d e COMBI-v pubblicata da Long et al (172) ha retrospettivamente valutato il significato prognostico di alcuni fattori clinici in pazienti con melanoma avanzato, mutazione di BRAF e trattamento dabrafenib e trametinib. Sono stati inclusi 617 pazienti con un follow-up mediano di 20 mesi. Pazienti con LDH normale e meno di 3 siti metastatici presentavano la migliore PFS e OS a 2 anni pari al 46% (95% CI 40-54%) e 75% (95% CI 70-81%), rispettivamente. Al contrario la coorte a peggior prognosi era rappresentata dai pazienti con LDH $\geq 2 \times$ UNL con una PFS e OS a 2 anni pari a 8% (95% CI 3-19) e 40% (95% CI 29-55%), rispettivamente. La stessa analisi ha valutato la sopravvivenza post-progression, evidenziando come la peggiore sopravvivenza dopo progressione a BRAF e MEK inibitore riguardasse i pazienti con progressione encefalica oppure progressione nelle sedi note al basale e contestuale comparsa di nuove lesioni (mediana= 4 mesi, 95% CI 3.5-4.9 mesi). Anche un update a 3 anni della pooled analysis degli stessi studi (n=573), ha dimostrato che il valore basale di LDH, il numero di siti metastatici e il tumor burden possono identificare pazienti trattati con dabrafenib e trametinib a prognosi diversa (173).

Dati meno consistenti sono attualmente disponibili in sottotipi molecolari di melanoma BRAF non mutato (es. NRAS, c-KIT).

Per quanto riguarda i melanomi con mutazione di NRAS, sono stati pubblicati i dati dello studio NEMO (randomizzato di fase III, 2:1 con MEK inibitore binimetinib vs dacarbazina) (81). La popolazione in studio (n=242) 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 (174). 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 (175). 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 in corso di immunoterapia rispetto alla terapia target e/o alla chemioterapia, ciò ovviamente in relazione al differente meccanismo d'azione delle diverse strategie terapeutiche. L'utilizzo degli anticorpi immunomodulanti in particolare ipilimumab, ha dimostrato che in corso di immunoterapia è

possibile osservare risposte non convenzionali, caratterizzate da un 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 (153). Questi criteri per la valutazione della risposta, sviluppati principalmente negli studi con ipilimumab, potrebbero essere applicati anche ai trattamenti con anti PD-1, seppure il tasso di risposte non convenzionali siano osservate con minor frequenza e gli studi condotti con questi farmaci abbiano maggiormente utilizzato i criteri classici RECIST. Qualora alla prima rivalutazione strumentale della malattia si sospettasse una pseudo-progressione, la progressione dovrebbe essere confermata dopo circa 4 settimane.

9.2.4 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.

Il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia è stato a lungo considerato un trattamento standard (176). 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) (177-179) [**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.

Il trattamento polichemioterapico non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza rispetto al trattamento single agent (180, 181) [**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 (181-185) [**Livello di evidenza 1+**].

Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione dopo trattamento con farmaci BRAF e MEK inibitori (nella popolazione con mutazione BRAF V600) o con immunoterapia, oppure nelle condizioni in cui queste terapie siano controindicate [**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 [**Livello di evidenza 1+**].

9.2.5 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 (186).

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 (187-188) [**Livello di evidenza 3**].

La mediana di sopravvivenza con il trattamento pan-encefalico è 2-5 mesi, ma può aumentare in pazienti di età inferiore ai 65 anni, con un buon performance status (Karnofsky performance score [KPS] ≥ 70) e senza evidenza di malattia extracranica (190, 191).

Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica (SRT)/radiochirurgia (SRS), in pazienti con un numero contenuto di lesioni encefaliche (≤ 4), diametro $\leq 3-4$ cm, buon performance status (KPS ≥ 70) e con malattia extracranica stabile, possono essere considerate un'alternativa al trattamento radioterapico standard (191,193) [**Livello di evidenza 3**]. La SRS trova indicazione come trattamento esclusivo o come sovradossaggio dopo radioterapia pan-encefalica, garantendo un buon controllo locale ($>85\%$) e mediana di sopravvivenza di 5-11 mesi. L'aggiunta di temozolamide alla radioterapia pan-encefalica e alla SRS non garantisce un vantaggio in termini di sopravvivenza (194).

Il trattamento radiante è consigliato, inoltre, in presenza di lesioni ossee sintomatiche (soprattutto vertebrali) 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 (195); la dose di 20 Gy in quattro frazioni non sembra determinare benefici superiori rispetto alla singola dose di 8 Gy (195-197) [**Livello di**

evidenza 3]. Oltre che nelle lesioni encefaliche ed ossee la radioterapia può essere impiegata a scopo palliativo sintomatico e/o per aumentare il controllo locale su diverse localizzazioni secondarie come: linfonodali addominali/pelviche/mediastiniche che possono provocare dolore da compressione o stasi linfatica, lesioni polmonari, lesioni cutanee-sottocutanee ulcerate sanguinanti. Potrebbero essere utili schemi di ipofrazionamento usando un'alta dose per frazione (> 4 Gy), in considerazione della radioresistenza del melanoma.

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

La review pubblicata su Lancet Oncology nel 2015 da Ajithkumar T (198), fornisce un quadro delle possibili opzioni di trattamento delle metastasi encefaliche da melanoma. La chirurgia, la radioterapia e la radiochirurgia (SRS) stereotassica sono tradizionalmente utilizzate come modalità di trattamento sia singolarmente che in combinazione tra loro. La scelta del tipo di trattamento da utilizzare si basa su caratteristiche legate al tumore (grandezza, sede, numero di lesioni), al paziente (età, KPS), e alla presenza o meno di malattia extracranica. In presenza di secondarismi cerebrali multipli, il trattamento radiante panencefalico (WBRT) a dosi convenzionali (30 Gy in 10 frazioni o 20 Gy in 5 frazioni), è considerato una opzione terapeutica standard in grado di palliare i sintomi senza aumentare la sopravvivenza globale. La mediana di sopravvivenza con il trattamento panencefalico è 2-5 mesi, ma può aumentare in pazienti di età inferiore ai 65 anni, con un buon performance status (Karnofsky performance score [KPS] ≥ 70) e senza evidenza di malattia extracranica. L'aggiunta di temozolamide al WBRT e alla SRS non garantisce un vantaggio in termini di sopravvivenza.

La radiochirurgia stereotassica (SRS), è una nuova tecnica in grado di erogare dose elevate al target in un numero limitato di frazioni (1-5) e nel contempo risparmiare i tessuti sani circostanti. Può essere considerata un'alternativa al trattamento radioterapico standard in pazienti con un numero limitato di lesioni encefaliche (≤ 4), diametro $\leq 3-4$ cm, buon performance status (KPS ≥ 70) e con malattia extracranica stabile.

La SRS garantisce un buon controllo locale ($>85\%$) e mediana di sopravvivenza di 5-11 mesi (198). Il ruolo del WBRT come trattamento successivo ad un trattamento definitivo per 1-3 metastasi cerebrali è stato valutato nello studio EORTC 22952-26001 (199) nel quale 359 pazienti (di cui solo 18 con metastasi da melanoma) erano stati sottoposti a chirurgia (n=160) o SRS (n=199) e successivamente randomizzati a ricevere o meno WBRT (30 Gy in 10 frazioni). L'endpoint primario dello studio era il tempo a deterioramento del PS secondo WHO; endpoint secondarie erano il tempo a progressione intracranica/comparsa nuove lesioni, la PFS, la OS, la qualità di vita. Lo studio ha dimostrato che anche se il WBRT migliorava il tasso di recidiva a 2 anni (27% per chirurgia + WBRT vs 59% per sola chirurgia [p < 0.001]; 31% per SRS + WBRT vs 19% solo per SRS [p = 0.04]) e impediva la comparsa di nuovi siti di ricaduta, non portava nessun miglioramento della sopravvivenza.

Anche il tempo a deterioramento del PS era analogo (10 mesi vs 9.5 mesi nel gruppo WBRT vs osservazione). Non sono stati evidenziati bias di rilievo.

In uno studio randomizzato controllato (200), 132 pazienti con 1-4 metastasi cerebrali, < 3 cm, arruolati in 11 ospedali giapponesi dall'ottobre del 1999 al dicembre 2003, erano stati randomizzati a ricevere WBRT più SRS (65 pz) o SRS da sola (67 pz). Lo studio aveva come endpoint primario la OS mentre erano endpoint secondari la progressione encefalica, la necessità di terapie di salvataggio a livello cerebrale, gli effetti avversi della radioterapia sia in termini generali che di funzionalità neurocognitive e la frequenza di morte per cause neurologiche. La sopravvivenza mediana e il tasso di sopravvivenza ad un anno erano risultati 7.5 mesi e 38.5% (95%IC, 26.7%-50.3%) nel gruppo WBRT+SRS e 8.0 mesi e 28.4% (95%CI, 17.6%-39.2%) per il gruppo della sola SRS (P=.42). Il tasso di recidiva a livello encefalico ad un anno era del 46.8% nel gruppo WBRT+SRS e 76.4% per il gruppo della sola SRS (p=.001). Una radioterapia di salvataggio era stata meno frequentemente richiesta nel gruppo WBRT+SRS (n = 10) rispetto al gruppo della sola SRS (n = 29) (P.001). La morte è stata attribuita a cause neurologiche nel 22.8% dei pazienti del gruppo WBRT+SRS e nel 19.3% del gruppo della sola SRS (P=.64). Non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la preservazione funzionale sistemica e neurologica e gli effetti tossici da radioterapia. Anche questo studio come gli altri concludeva che l'utilizzo del WBRT in associazione alla SRS non migliorava la

sopravvivenza in pazienti con 1-4 lesioni, ma aumentava il controllo intracranico. Non sono stati evidenziati bias di rilievo.

Uno studio randomizzato, RTOG 9508 (201), ha confrontato il beneficio della combinazione di SRS e WBRT rispetto a solo WBRT nei pazienti con metastasi cerebrali. Nello studio 333 pazienti con 1-3 metastasi (14 con metastasi cerebrali del melanoma), erano randomizzati a ricevere un trattamento combinato WBRT seguito da SRS (167 pazienti) vs solo WBRT (164 pazienti). L'endpoint primario era la OS; endpoint secondari erano la PFS, la RR, il tasso di controllo intracranico di malattia, la causa di morte e il deterioramento del PS. Anche se la stabilità di malattia o un miglioramento del PS veniva riportato nel 43% dei pazienti che aveva ricevuto il trattamento combinato rispetto al 27% dei pazienti che avevano ricevuto solo WBRT ($p = 0.03$), la sopravvivenza globale mediana era sovrapponibile (6.5 mesi vs 5.7 mesi; $P = 0.14$). Non sono stati evidenziati bias di rilievo. Le dosi di SRS utilizzate nello studio RTOG 9508, sono quelle oggi utilizzate sia come trattamento esclusivo che come sovradosaggio dopo WBRT: 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.

Il rapporto rischio/beneficio di un trattamento radiante panencefalico nel caso di lesioni cerebrali multiple appare favorevole per il miglior controllo intracranico di malattia.

Sono in corso studi per chiarire il ruolo delle terapie combinate (immunoterapia o target therapy) con la radioterapia encefalica.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	La radioterapia panencefalica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con lesioni cerebrali multiple non operabili o per i quali non sia indicato un trattamento radiochirurgico stereotassico (199-201)	Positiva forte

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

Immunoterapia

Kim Margolin et al. (202) hanno riportato i dati di attività di Ipilimumab alla dose di 10 mg/Kg in uno studio di fase 2 a coorti parallele: nella coorte A (n=51) sono stati arruolati pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche, nella coorte B (n=21) sono stati inclusi pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche in trattamento steroideo. L'end point primario dello studio era l'attività e la sicurezza di Ipilimumab. Sono stati inclusi 51 e 21 pazienti con PS ECOG ≤ 1 , rispettivamente nella coorte A e B. Il 78% e il 71% dei pazienti rispettivamente nella coorte A e B avevano precedentemente ricevuto un trattamento sistemico. Il 41% e il 48% dei pazienti inclusi nella coorte A e B avevano ricevuto RT a livello cerebrale. Lo stato mutazionale di BRAF non era riportato nello studio. Il tasso di risposte obiettive a livello cerebrale è risultato pari a 16% e 5% rispettivamente nella coorte A e B. La PFS mediana nella coorte A e B è stata pari a 1,4 e 1,2 mesi. La sopravvivenza mediana è stata di 7,0 mesi nella coorte A e 3,7 mesi nella coorte B. Per i pazienti in coorte A, la sopravvivenza complessiva è stata del 55% a 6 mesi, 31% a 12 mesi e 26% sia a 18 che a 24 mesi. Nei pazienti inclusi nella coorte B la sopravvivenza complessiva è stata del 38% a 6 mesi, 19% a 12 e 18 mesi, e 10% a 24 mesi. La tollerabilità del trattamento è stata simile a quanto riportata in altri studi con ipilimumab, nella coorte A l'evento avverso di grado 3 più frequente è stata la diarrea (12%), nella coorte B l'incremento di AST (10%).

I principali limiti dello studio sono: l'assenza di informazioni sullo stato mutazionale di BRAF; l'assenza di dati sull'attività della RT encefalica; la schedula e la dose di Ipilimumab che non sono quelle registrate (3 mg/Kg q21). Lo studio suggerisce una maggiore attività di ipilimumab nei pazienti asintomatici che non assumono terapia steroidea.

Di Giacomo et al. hanno riportato (203) l'attività di Ipilimumab 10 mg/Kg in associazione a Fotemustina 100 mg/mq in uno studio di fase 2. Nello studio sono stati inclusi 20 pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche da melanoma. L'endpoint primario dello studio era il tasso di controllo di malattia in accordo ai criteri immunorelati; obiettivi secondari erano anche i dati di PFS e OS. Complessivamente 6 avevano una sola metastasi cerebrale e 14 più metastasi cerebrali; 7 avevano ricevuto precedentemente radioterapia e 13 no. Tra i pazienti con metastasi encefaliche, il 50% e il 30% dei pazienti ha raggiunto un controllo della malattia o una risposta obiettiva rispettivamente. Le risposte complete (5/13 pari al 38%) sono state riportate unicamente nei pazienti non pretrattati con radioterapia rispetto ai pretrattati. A 3 anni la mediana e il tasso di sopravvivenza sono risultati pari a 13 mesi e 27.8%, rispettivamente. Il 60% dei pazienti con metastasi encefaliche ha riportato eventi avversi di grado 3 o 4.

I limiti principali dello studio sono: la scarsa numerosità campionaria, l'inclusione di pazienti con o senza metastasi cerebrali; l'assenza di informazioni riguardo allo status mutazionale di BRAF; la schedula e la dose di ipilimumab che non sono quelle registrate.

Goldberg et al. (204) hanno riportato l'attività di Pembrolizumab 10 mg/Kg in 18 pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche da melanoma con diametro massimo pari a 2 cm. Si trattava di uno studio di fase 2 il cui endpoint primario era il tasso di risposte obiettive intracraniche; obiettivi secondari erano dati di tollerabilità, PFS e OS. Il 33% dei pazienti presentava mutazione di BRAF. Le risposte obiettive si sono ottenute nel 22% dei pazienti e nessuno con la mutazione di BRAF. Ad un follow-up mediano di 11 mesi la sopravvivenza mediana non è stata raggiunta e i pazienti rispondenti (4/18) mantenevano la risposta.

I limiti principali dello studio sono: la scarsa numerosità; l'assenza di informazione sullo stato mutazionale di BRAF per tutta la cohorte in studio; la schedula e dose di pembrolizumab che non è quella registrata.

Al meeting ASCO 2017 sono stati presentati i dati preliminari dello studio ABC (205), in cui pazienti con melanoma metastatico all'encefalo, non pretrattati con immunoterapia, con PS ECOG fino a 2, venivano randomizzati, qualora asintomatici, a ricevere nivolumab+ipilimumab (coorte A, n=26) vs nivolumab single agent (coorte B, n=25); oppure qualora sintomatici o pretrattati a livello cerebrale o con malattia leptomeningeale venivano trattati con nivolumab single agent (coorte C, n=16). Nel corso dello studio, a seguito di un emendamento, la cohorte B è stata chiusa e i pazienti successivamente inseriti solo nella coorte A. L'endpoint primario era la RR intracranica ≥ 12 settimane, endpoint secondari erano la PFS, OS, RR extracranico. La mutazione BRAF V600 era presente nel 46%, 56%, 81% nelle coorti A, B, C rispettivamente. La maggior parte dei pazienti aveva un PS ECOG pari a 0. Con una mediana di follow-up di 16.5 mesi, il tasso di risposta intracranico è stato del 42%, 20% e 6% nelle coorti A, B e C rispettivamente. Nei pazienti che non avevano ricevuto precedente terapia sistemica il RR per la combinazione di ipilimumab e nivolumab è stato del 50%. Il tasso di eventi avversi di grado 3/4 associati al trattamento è stato del 46%, 24% e 19% nelle coorti A, B e C, rispettivamente. La maggiore limitazione dello studio è la scarsa numerosità campionaria; l'inclusione di pazienti con mutazione di BRAF pretrattati o meno con target therapy

Sempre al meeting ASCO 2017 sono stati presentati i dati preliminari dello studio di fase II Checkmate 204 (206). Pazienti con melanoma metastatico all'encefalo, asintomatici, venivano trattati con la combinazione di ipilimumab e nivolumab. L'endpoint primario era il clinical benefit intracranico, endpoint secondari erano la tollerabilità, OS, il clinical benefit extracranico e globale. Sono stati riportati i dati per 75 pazienti (sui 109 arruolati) con un follow-up mediano di 9.5 mesi. La mutazione di BRAF era presente nel 55% della casistica, il 16% aveva ricevuto un trattamento sistemico in precedenza (per lo più BRAF +/- MEK inibitore). Il 9% aveva ricevuto precedentemente radioterapia stereotassica. Il clinical benefit intracranico è stato pari al 60%, con un RR del 55%. Da segnalare che gli eventi avversi di grado 3/4 sono stati riportati nel 52% dei casi, con 23 pazienti (31%) che hanno dovuto interrompere il trattamento tossicità. Le maggiori limitazioni dello studio sono: la numerosità campionaria; l'inclusione di pazienti con mutazione BRAF pretrattati o meno con target therapy.

Radioterapia

Per la discussione delle evidenze sull'efficacia della radioterapia stereotassica si veda quesito n° 24.

Sulla base dei dati disponibili la RT stereotassica è da considerare nei pazienti con 1-3 metastasi cerebrali con dimensioni ≤ 3 cm. Tuttavia non vi sono studi randomizzati che confrontino la RT stereotassica con l'immunoterapia o i nuovi trattamenti disponibili per il melanoma. Studi prospettici sono necessari al fine di valutare dosaggi, timing ed eventuali combinazioni con il trattamento radiante in questo specifico setting di pazienti.

Integrazione di immunoterapia e radioterapia

Choong et al. (207) hanno valutato retrospettivamente in una singola istituzione la sopravvivenza globale e il controllo di malattia di una coorte di pazienti consecutivi affetti da melanoma e metastasi cerebrali, candidati a trattamento con SRS e terapia sistemica. Il trattamento sistemico è stato eseguito entro 6 settimane dal trattamento SRS. Complessivamente 79 pazienti hanno ricevuto un trattamento sistemico. La sopravvivenza mediana calcolata dall'inizio della SRS era 7.5 mesi con Ipilimumab, 20.4 mesi con anti PD-1, il tempo mediano di controllo di malattia cerebrale era 7.5 mesi con Ipilimumab e 12.7 mesi con anti-PD1. All'analisi multivariata l'età e il tipo di terapia era associata ad un miglioramento della sopravvivenza.

I limiti principali dello studio erano: il disegno retrospettivo, non randomizzato; l'assenza di informazione per tutti i pazienti circa lo stato di mutazione BRAF.

Nel complesso l'integrazione di radioterapia (stereotassica) e immunoterapia (preferibilmente anti PD-1) nei pazienti oligometastatici, asintomatici dal punto di vista neurologici, sembra portare a un migliore controllo di malattia encefalica a fronte di un profilo di tollerabilità accettabile.

I dati di efficacia della combinazione di ipilimumab e nivolumab nel paziente con metastasi encefalica appaiono promettenti, tale terapia potrebbe essere presa in considerazione in condizioni cliniche selezionate e previo approvazione della stessa da parte degli organi regolatori.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con melanoma oligometastatico e asintomatici per lesioni encefaliche, può essere indicata l'integrazione di radioterapia stereotassica con anti PD-1 (207).	Positiva debole

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

Lo studio pubblicato da G Long et al nel 2012 (208), fase II, ha valutato due cohorti prospettiche di pazienti con melanoma avanzato BRAF mutato (V600E o V600K) con almeno una metastasi encefalica sintomatica (diametro ≥ 5 mm e ≤ 40 mm). La cohorte A era composta da pazienti che non avevano ricevuto un trattamento locoregionale per la malattia encefalica, mentre la cohorte B era composta da pazienti in progressione a un trattamento locoregionale (chirurgia o radioterapia panencefalica o radiochirurgia stereotassica). Nelle cohorti A e B sono stati arruolati 89 e 83 pazienti, rispettivamente. L'obiettivo primario dello studio era la risposta obiettiva intracranica (valutata dallo sperimentatore e confermata da una revisione centralizzata); endpoint secondari erano la proporzione di risposta obiettiva (RR) nelle mutazioni V600E e V600K, la durata della risposta obiettiva, la PFS e OS. Il tasso di risposte obiettive intracraniche nelle cohorti A e B è stato rispettivamente del 39.2% e 30.8% nei pazienti con mutazione V600E (n=139), mentre è stato rispettivamente del 6.7% e 22.2% nei pazienti con mutazione V600K (n=33). La durata mediana della risposta è stata di: 20.1 (95% CI 12.1-NR) e 28.1 (95% CI 20.1-28.1) settimane, nelle cohorti A e B rispettivamente, per la mutazione V600E; 12.3 (95%CI NR-NR) e 16.6 (95%CI NR-NR) settimane, nelle cohorti A e B rispettivamente, per la mutazione V600K. Il RR globale (intra ed extracranico) nelle cohorti A e B è stato rispettivamente del 37.2% e 37.8% nei pazienti con mutazione V600E, mentre è stato rispettivamente dello 0% e 27.8% nei pazienti con mutazione V600K. Il 22% dei pazienti ha sperimentato un evento avverso di grado 3, con proporzione simile nelle 2 cohorti. Nello studio vi è da rilevare una discordanza tra la valutazione dello sperimentatore e la revisione centralizzata nel 42% dei casi, per dirimere la controversia il caso è stato valutato da terzo revisore indipendente.

Lo studio pubblicato da Dummer et al. nel 2014 (209), studio sperimentale pilota, ha valutato pazienti con melanoma avanzato BRAF V600, presenza di metastasi encefaliche per cui non vi era indicazione chirurgica e avevano fallito precedente trattamento per il controllo delle lesioni encefaliche (nel 17% solo chirurgia, nel 83% radioterapia +/- chirurgia). I pazienti ricevevano trattamento con vemurafenib. L'endpoint primario dello studio era la safety del trattamento. Endpoint secondari erano la valutazione della RR (intracranica e generale), PFS, OS. La risposta obiettiva intracranica nei pazienti con malattia misurabile (n=19) è stata riportata nel 16% dei casi. Il RR globale (intra ed extracranico) è stato del 42%. Il 17% dei pazienti ha riportato eventi avversi di grado 3.

E' stato recentemente pubblicato lo studio di fase II COMBI-MB (210) in cui pazienti con melanoma metastatico all'encefalo e presenza di mutazione BRAF V600 venivano trattati con dabrafenib e trametinib. I pazienti venivano arruolati in 4 coorti (coorte A: asintomatici con mutazione V600E, senza precedente terapia locale per malattia encefalica; coorte B: asintomatici con mutazione V600E, precedente terapia locale; coorte C: pazienti asintomatici con mutazione V600D/K/R; coorte D: pazienti sintomatici). La numerosità campionaria era di 76, 16, 16 e 17 pazienti nelle coorti A, B, C e D, rispettivamente. Solo nella coorte D era permesso l'arruolamento di pazienti con PS ECOG fino a 2. L'endpoint primario era la risposta intracranica. La risposta intracranica è stata del 58%, 56%, 44%, 59% nelle coorti A,B,C,D rispettivamente. Endpoint secondari erano la valutazione del RR extracranico, la durata della risposta, la PFS e la OS. La PFS mediana è stata di 5.6, 7.2, 4.2, 5.5 mesi nelle 4 coorti, rispettivamente. La OS mediana è stata di 10.8, 24.3, 10.1, 11.5 mesi nelle 4 coorti, rispettivamente. L'evento avverso principale nelle diverse coorti è stata la piresia, raramente di Grado 3/4 (3% overall).

La principale limitazione degli studi analizzati è la scarsa numerosità campionaria (specialmente dei pazienti con mutazione non V600E), la possibile selezione dei pazienti arruolati e l'assenza di confronto randomizzato con il trattamento radioterapico (panencefalico o stereotassico).

Dalla valutazione delle evidenze disponibili e considerato il profilo di tollerabilità della terapia, appare raccomandabile il trattamento con target therapy soprattutto nei casi in cui l'estensione di malattia intracranica, l'eventuale presenza di malattia extracranica in progressione, le condizioni generali facciano propendere per un trattamento sistemico piuttosto che locoregionale. Ulteriori studi potranno valutare l'integrazione dei trattamenti medici e locoregionali in questo particolare setting di pazienti.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con metastasi encefaliche e con mutazione BRAF V600 può essere preso in considerazione il trattamento con target therapy (208-210)	Positiva debole

9.3 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.

Satellitosi 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
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.	Positiva debole

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

10. Melanoma uveale

10.1 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 (211).

Il melanoma della corioide 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 (212). 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 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 (213).

10.2 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 (214) 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 (214).

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 (210). Altri eventi mutazionali sono rappresentati da monosomie del cromosoma 3, amplificazione del cromosoma 8q e, soprattutto, inattivazione del gene *BAP1* (*BRCA1-associated protein-1*) (215).

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) (216).

10.3 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) (217). 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.

10.4 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) (218) che presenta una maggiore applicabilità rispetto a quella proposta dall'AJCC. 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 (219).

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.

10.5 Terapia del tumore primitivo

Il trattamento della malattia confinata alla corioide dipende dall'estensione locale della malattia secondo il sistema classificativo proposto dal COMS (218).

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.

10.5.1 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.

10.5.2 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 (220, 221) [**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 (221, 223). 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**].

10.5.3 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 (224) [**Livello di evidenza 3**]. Non sembra avere alcun tipo di impatto l'impiego di radioterapia orbitale pre-enucleazione (225). Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica e radiochirurgia dovrebbero essere impiegate all'interno di studi clinici controllati.

10.6 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 (226, 227); 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 (228, 229).

Un'ulteriore opzione di terapia nel melanoma uveale avanzato è la immunoterapia (in Italia è approvato sia l'utilizzo di ipilimumab, che di pembrolizumab o nivolumab).

Q27: Nei pazienti con melanoma uveale in stadio avanzato è raccomandabile il trattamento con immunoterapia?

Lo studio pubblicato da Algazi et al. (230) ha valutato una serie retrospettiva multicentrica di pazienti con melanoma uveale in stadio IV trattati con anti PD-1 (pembrolizumab o nivolumab) o anti PD-L1 (atezolizumab) secondo diverse schedule di trattamento. Lo studio è stato condotto su 56 pazienti, con l'obiettivo di analizzare i dati di attività (RR), efficacia (PFS e OS) e safety. Il RR è stato del 3.6%, una SD \geq 6 mesi è stata registrata nel 8.9%; la mediana della PFS è stata di 2.6 mesi (95% CI 2.4-2.8 mesi), la mediana della OS di 7.7 mesi (95% CI 0.7-14.6 mesi). Eventi avversi di grado 3 sono stati riportati dal 12.5% dei pazienti. La principale limitazione di questo studio era la natura retrospettiva e l'eterogeneità delle schedule di trattamento.

In un altro studio pubblicato da Kottschade et al nel 2016 (231), sono stati valutati prospetticamente 10 pazienti con melanoma uveale avanzato, in progressione dopo ipilimumab. Questi pazienti sono stati trattati con pembrolizumab (2 mg/Kg q21). Lo scopo dello studio era di valutare l'attività, l'efficacia e la safety del trattamento. Il RR è stato del 33%, la mediana di PFS è stata pari a 18 settimane (range 3.14-49.3). La tollerabilità generale del trattamento è stata buona. La principale limitazione di questo studio è l'esiguità della casistica.

Lo studio pubblicato da Maio et al nel 2013 (232) ha valutato il sottogruppo di pazienti con melanoma uveale avanzato trattato nell'ambito dell'EAP italiano con ipilimumab (3 mg/Kg a21 per 4 dosi). Sono stati individuati 83 pazienti con melanoma uveale avanzato, il 72% dei quali ha ricevuto le 4 dosi previste.

Degli 82 valutabili per la risposta sono state registrate 4 irPR e 24 pazienti hanno riportato una irSD, per un irRR pari al 5% e un ir DCR pari al 34%. La mediana di PFS e OS è stata di 3.6 mesi (95% CI 2.8-4.4) e di 6.0 mesi (95% CI 4.3-7.7). Le percentuali di pazienti vivi a 1 anno era del 31%. Il 10% dei pazienti ha riportato un evento avverso di grado 3 o 4. La principale limitazione dello studio è la natura post-hoc dell'analisi nell'ambito del programma di EAP, tuttavia i dati riportati riflettono verosimilmente una casistica real world di pazienti.

Questi studi, sebbene con diverse limitazioni (principalmente le casistiche poco numerose ma dobbiamo tener conto della rarità della malattia), evidenziano la possibile efficacia della terapia immunitaria nel melanoma uveale con una tollerabilità generalmente buona al trattamento. Per queste ragioni il rapporto rischio/beneficio per il trattamento immunoterapico appare favorevole.

Da segnalare tuttavia che i risultati in termini di attività ed efficacia dei trattamenti sono risultati inferiori rispetto al setting del melanoma cutaneo. Inoltre, non esistono dati di confronto con il trattamento chemioterapico che può rappresentare un'ulteriore opzione di trattamento (es fotemustina).

Ulteriori studi prospettici sono necessari per definire meglio l'efficacia di questa terapia in questo particolare setting di malattia.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con melanoma uveale in stadio avanzato può essere preso in considerazione il trattamento con immunoterapia (230-231)	Positiva debole

Per quanto concerne la Targeted Therapy, ci sono studi in corso, che stanno valutando l'efficacia di inibitori multichinasici, come imatinib e sunitinib (233, 234), vista l'espressione elevata di anti-VEGFR e moderata di c-KIT nel melanoma uveale. Uno studio randomizzato di fase II (235) 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.

Nella maggior parte degli studi manca inoltre la stratificazione per i fattori prognostici noti (236):

- intervallo dalla diagnosi alla metastatizzazione
- sede di metastasi (le extraepatiche esclusive sono rare ma a miglior prognosi)
- percentuale di interessamento epatico
- diametro della lesione epatica maggiore.
- LDH sierica

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 (227) non ha documentato vantaggi in sopravvivenza, ma il perfezionamento delle tecniche locoregionali, lascia aperto uno spazio per questa modalità terapeutica in questa neoplasia

10.7. Follow-up

Lo schema di follow-up più seguito dai maggiori centri comprende:

- visita oculistica oncologica, associata a monitoraggio ecografico della lesione, il mese successivo al trattamento, ogni sei mesi per i primi sei anni, e annualmente fino alla scadenza del decimo anno.
- Ecografia epatica ogni 6 mesi e TAC, ogni 12 mesi, fino alla scadenza del decimo anno. Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.
- Nel melanoma oculare stadio IV si consiglia rivalutazione TAC ogni 3 mesi per i primi 2 anni, quindi semestrale fino al 5° anno. Successivamente, il controllo TAC va effettuato ogni 12 mesi dal 6° al 10° anno. Opzionale RMN encefalica ogni 12 mesi. Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.

11. 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. 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 (237, 238).

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.

11.1 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 (238).

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

11.2 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. Sono quindi necessari sistemi di stadiazione appropriati per i melanomi mucosali degli altri distretti. Questo consentirà di poter confrontare i risultati dei trattamenti e di definire le migliori opzioni terapeutiche.

11.3 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 locoregionale. La radioterapia postoperatoria può migliorare il controllo locale in particolari distretti come il testa-collo e tratto ano-rettale ma non migliora la sopravvivenza (vedi anche quesito n°19) [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 (239), 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.

11.4 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 (240).

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) (241) [livello di evidenza 2+].

E' stata pubblicata una pooled analysis retrospettiva di pazienti con melanoma avanzato, trattati con nivolumab o nivolumab+ipilimumab nell'ambito di trials clinici, per un totale di 889 pazienti, di cui 121 con melanoma mucosale. Tale analisi ha dimostrato un tasso di risposte del 23.3% per nivolumab agente singolo, del 37.1% per la combinazione nivolumab+ipilimumab. La PFS mediana è stata di 3.0 mesi per nivolumab e

5.9 mesi per nivolumab+ipilimumab. Il profilo di tollerabilità è stato simile a quanto riportato per nivolumab nel melanoma della cute, sebbene l'efficacia e l'attività sembri essere minore (242).

Sono stati recentemente presentati anche i dati di efficacia di pembrolizumab nel melanoma mucosale nell'ambito dei trials KEYNOTE 001-002-006. Dei 1567 pazienti studiati, 84 presentavano melanoma mucosale avanzato. Il tasso di risposte obiettive è stato del 19%, il PFS mediano è stato di 2.8 mesi e la OS mediana di 11.3 mesi. Il trattamento ha dimostrato un'attività comparabile anche nel sottogruppo pretrattato con ipilimumab (243)

L'AIFA ha approvato l'utilizzo dell'immunoterapia con ipilimumab o con anticopro anti PD-1 anche nel melanoma mucosale avanzato.

12. 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 2016. 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 R, Bishop JN, Tucker M, et al. Genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol*. 2002;3:653-654.
5. Goldstein AM, Chan M, Harland M, et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet*. 2007;44:99-106
6. 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;74:325-32
7. ASCO – Policy Statement on Genetic Testing *J Clin Oncol* 2003; 21: 2397-2406.
8. Bruno W, Ghiorzo P, Battistuzzi L, et al. Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: a cooperative study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:775-82
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. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbeds use: systematic review and metanalysis. *BMJ* 2012 Jul;345:e4757.
14. www.globocan.iarc.fr.
15. 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
16. Sorahan T. Mortality of UK oil refinery and petroleum distribution workers, 1951- 2003. *Occup Med (Lond)* 2007 May; 57(3):177-85. 18.
17. 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.
18. 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.
19. 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)
20. 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.
21. 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
22. 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.
23. 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.

24. Vestergaard M.E, Macaskill P, Holt P.E, et al. 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;159(3):669–676.
25. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002 Mar;3(3):159-65.
26. 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
27. 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
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I et al. Historical, clinical, and dermoscopic characteristic of thin nodular melanoma. *Arch Dermatol* 2010; 146:311-318.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 579-86
37. Houghton AN, Coit DG, Daud A, et al Melanoma. National Comprehensive Cancer Network. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4(7):666-84
38. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. New TNM melanoma staging system: linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin Surg Oncol*. 2003;21(1):43-52. Review
39. McCready DR, Ghazarian DM, Hershkop MS et al. Sentinel lymph-node biopsy after previous wide local excision for melanoma. *Can J Surg*. 2001 ;44:432-4.
40. J Kelemen PR, Essner R, Foshag LJ, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after wide local excision of primary melanoma. *Am Coll Surg*. 1999 ;189:247-52.
41. 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.
42. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:690-694.
43. 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.
44. 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;
45. 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.
46. 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.
47. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis in the cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-908.
48. 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.
49. 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.
50. Balch CM, GershenwaldJE, Song S, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin Oncol* 2009 ;27 :6199-6206.

51. 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.
52. 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.
53. Cochran AJ, Elashoff D, Morton DL, et al. Individualized prognosis for melanoma patients. *Human Pathol* 2000;31:327-331.
54. 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.
55. 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.
56. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell* 2015; 161(7): 1681-96
57. 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
58. 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.
59. 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
60. Aung PP, Nagarajan P, Prieto VG. Regression in primary cutaneous melanoma: etiopathogenesis and clinical significance. *Lab Invest.* 2017 [Epub ahead of print].
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. Bartlett EK, Gupta M, Datta J, et al. Prognosis of patients with melanoma and microsatellitosis undergoing sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:1016-23
65. Stucky CC, Gray RJ, Dueck AC, et al. Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma. *Am J Surg.* 2010 Dec; 200: 770-4.
66. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2135-47.
67. 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
68. 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
69. 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.
70. 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.
71. 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
72. 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
73. 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.
74. 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
75. 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.

76. 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.
77. 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.
78. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Apr;18: 435-445.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Lyle M, Long GV. Diagnosis and treatment of KIT-mutant metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 10;31(26):3176-81.
83. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA.* 2011 Jun 8;305(22):2327-34.
84. AJCC cancer staging, 8th edition
85. 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
86. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4)
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003 15; 97:1941-1946
91. 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
92. 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.
93. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH. Mohs micrographic surgery for treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:236-245.
94. 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.
95. 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].
96. Stankard C, Cruse CW, Cox C, et al. The concept of lymphonode dissections in patients with malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992;28:33-38.
97. Balch CM. Surgical management of melanoma: results of prospective randomized trials. *Ann Surg Oncol* 1998;5:301-309.
98. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection. *Tumori* 1980;66:373-396.
99. McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N, et al. Elective lymphonode dissection for melanoma: two perspectives. *World J Surg* 1992;16:203-213.
100. 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.
101. 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
102. Maurichi A, Miceli R, Camerini T, et al. Prediction of survival in patients with thin melanoma: results from a multi-institution study. *J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;32(23):2479-85
103. Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, et al. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jul;21(7):2252-8

104. Ribero S, Gualano MR, Osella-Abate S, et al. Association of Histologic Regression in Primary Melanoma With Sentinel Lymph Node Status: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2015 Dec 1;151(12):1301-1307
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. 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
107. Broer N, Buonocore S, Goldberg C, et al. A Proposal for the Timing of Management of Patients with Melanoma Presenting During Pregnancy *J Surg Oncol.* 2012; 106: 36-40.
108. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005; 190(3): 467-73.
109. Cragan JD. Teratogen update: methylene blue. *Teratology* 1999; 60 (1): 42-48
110. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, et al. Atypical Spitz Tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014 Apr;15(4):e178-83
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. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Jun 8;376(23):2211-2222.
114. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):757-67
115. Riker Ai, Kirkey L, Thompson L, et al. Current surgical management of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006. Nov; 6(11): 1569-83.
116. 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
117. 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.
118. Moreau S, Saiag P, Aegerter P, et al. Prognostic value of BRAF(V⁶⁰⁰) mutations in melanoma patients after resection of metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol.* 2012 Dec;19(13):4314-21
119. 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.
120. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alfa for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Cochrane 2013.
121. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol.* 2000 Jun;18(12):2444-58
122. Ives N, Suci S, Eggermont A, et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. *Eur J of Cancer* 2017
123. Paolo A Ascierto 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 α -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, Chiarion-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. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1845-1855
127. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Sep 10 [Epub ahead of print]
128. press release <http://www.gsk.com/media/press-releases/2013/the-investigational-mage-a3-antigen-specific-cancer-immunotherapy.html>
129. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Sep 10. [Epub ahead of print]

130. Lewis K, Maio M, Demidov L, et al. BRIM8: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of adjuvant vemurafenib in patients with completely resected BRAFV⁶⁰⁰⁺ melanoma at high risk for recurrence. Presented at ESMO 2017, Madrid 8-12 Sep 2017
131. 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)
132. Li W, Yu Y, Wang H, Yan A, Jiang X. Evaluation of the prognostic impact of postoperative adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015 Oct 21;15:758
133. Christopherson K1, Malyapa RS, Werning JW, et al. Radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol.* 2015 Feb;38(1):87-9
134. Wada H, Nemoto K, Ogawa Y, et al. A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jun 1;59(2):495-500.
135. Lazarev S1, Gupta V2, Hu K3, Harrison LB, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: a systematic review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Dec 1;90(5):1108-18
136. 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
137. 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.
138. 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.
139. Dal Mas L, Guzzinanti S, Buzzon C, 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
140. Crowley NJ, Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990;212:173-177
141. Deutsch GB, Flaherty DC, Kirchoff DD, et al. Association of Surgical Treatment, Systemic Therapy, and Survival in Patients With Abdominal Visceral Melanoma Metastases, 1965-2014: Relevance of Surgical Cure in the Era of Modern Systemic Therapy. *JAMA Surg.* 2017 Apr 5.. [Epub ahead of print]
142. Essner R, Lee JH, Wanek LA, et al. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg.* 2004 Sep;139(9):961-6 Leung AM¹, Hari DM, Morton DL. Surgery for distant melanoma metastasis. *Cancer J.* 2012 Mar-Apr;18(2):176-84
143. Hoshimoto S, Faries MB, Morton DL, Shingai T, Kuo C, Wang HJ, Elashoff R, Mozzillo N, Kelley MC, Thompson JF, Lee JE, Hoon DS. Assessment of prognostic circulating tumor cells in a phase III trial of adjuvant immunotherapy after complete resection of stage IV melanoma. *Ann Surg.* 2012 Feb;255(2):357-62
144. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, et al. Prognosis and determinants of outcome following locoregional or distant recurrence in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2008 May;15(5):1476-84
145. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, et al. Is sentinel lymphnode mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg* 2003;238:743-747.
146. 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.
147. Campana LG, Testori A, Mozzillo N, Rossi CR. Treatment of metastatic melanoma with electrochemotherapy *J Surg Oncol.* 2014;109(4):301-7
148. 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
149. 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
150. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *NEJM* 2011.364 (26):2517-26
151. 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
152. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):611-62
153. 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.
154. 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

155. Atkinson V et al. Two-Year Survival and Safety Update in Patients (pts) with Treatment-Naïve Advanced Melanoma (MEL) Receiving Nivolumab (NIVO) or Dacarbazine (DTIC) in CheckMate-066. Presented at the Society for Melanoma Research 2015 International Congress; November 18-21, 2015; San Francisco, CA
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. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Sep 11 [epub ahead of print]
158. 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.
159. 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
160. Robert C, Long G, Schachter J et al.. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatments Presented at ASCO 2017.
161. 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.
162. 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):2455-65138.
163. 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
164. Hodi Fs, Chesney J, Paclik AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):1558-1568
165. 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
166. Sznol M et al. Updated survival, response and safety data in a phase 1 dose-finding study (CA209-004) of concurrent nivolumab (nivo) and ipilimumab (ipi) in advanced melanoma. Presented at: The Society for Melanoma Research - 12th International Melanoma Congress (SMR) 2015
167. 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
168. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017 May 5. [Epub ahead of print]
169. 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
170. 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
171. 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.
172. Long GV, Grob JJ, Nathan P, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1743-1754
173. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer.* 2017 Sep;82:45-55
174. 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
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.

179. 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
180. 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. .
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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
186. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:575-583.
187. Gupta G, Robertson AG, MacKie RM. Cerebral metastases of cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 1997;76:256-259.
188. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004;30:515-520.
189. Tarhini AA, Argawala SS. Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16:161-166.
190. 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
191. 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
192. Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:479-489.
193. McWilliams RR, Rao RD, Brown PD, et al. Treatment options for brain metastases from melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5:809-820
194. Ajithkumar T, Parkinson C, Fife K, et al. Evolving treatment options for melanoma brain metastases. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):e486-97
195. 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.
196. 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.
197. Lutz S, Berk L, Chang E, et al.; American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar 15;79(4):965-76
198. Ajithkumar T, Parkinson C, Fife K, et al. Evolving treatment options for melanoma brain metastases. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):e486-97
199. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):134-41
200. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2483-91
201. 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.
202. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):459-65.
203. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Queirolo P, et al. Three-year follow-up of advanced melanoma patients who received ipilimumab plus fotemustine in the Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT)-M1 phase II study. *Ann Oncol*. 2015 Apr;26(4):798-803

204. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):976-83
205. Long G, Atkinson V, Menzies AM, et al. Randomised phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). Presented at ASCO 2017
206. Tawbi H, Forsyth AJ, Algazi AP, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma metastatic to the brain: results of the phase 2 trial CheckMate 204. Presented at ASCO 2017.
207. Choong ES, Lo S, Drummond M, et al. Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies. *Eur J Cancer.* 2017 Apr;75:169-178.
208. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. 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
209. Dummer R, Goldinger SM, Turtshi 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
210. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentric, multicohort, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):863-873
211. Albert DM, Ryan LM, Borden EC. Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1996;114:107-108.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. Harbour JW. The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(2):171-81
217. 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.
218. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma: COMS report n°4. *Arch Ophthalmol* 1997;115:886-895.
219. Augsburger JJ. Size classification of posterior uveal malignant melanomas. *Year Book Ophthalmology St Louis Mosby,1993;155*
220. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of I125 brchytherapy for medium choroidal melanoma. I: visual acuity after 3 year. COMS report n°16. *Ophthalmology* 2001;108:348-355.
221. 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.
222. Char DH, Kroll SM, Castro JR. Ten-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1998;125:81-89.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. Spagnolo F, Grosso M, Picasso V et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with intravenous fotemustine *Melanoma Res.* 2013 Jun;23(3):196-8
227. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci 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.

228. Kivela T, Suci 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.
229. 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
230. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016 Nov 15;122(21):3344-3353
231. 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
232. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24(11):2911-5.
233. 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
234. Tijani, LA, Luadadio M, Mastrangelo MJ, 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)
235. 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.
236. Valpione S, Moser JC, Parrozzani R, et al. Development and external validation of a prognostic nomogram for metastatic uveal melanoma. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0120181
237. Chang AE, Karnell LH, MencK HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer* 1998; 83:1664-1678
238. HicKs, MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000; 36 : 152-69
239. 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- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4488-4498.
240. 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.
241. 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.
242. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 10;35(2):226-235.
243. M. Butle, O. Hami, A. Ribas, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with advanced mucosal melanoma enrolled in the KEYNOTE-001, 002, and 006 studies . Presented at ECCO 2017



Appendice 1: 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) ¹												
1	randomised trials	very serious ²	not serious	serious ³	not serious	none	199/770 (25.8%)	161/500 (32.2%)	HR 0.76 (0.62 to 0.94)	7 fewer per 100 (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) ⁴												
1	randomised trials	very serious ²	not serious	serious ³	not serious	none	213/805 (26.5%)	170/522 (32.6%)	HR 0.77 (0.63 to 0.95)	6 fewer per 100 (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) ¹												
1	randomised trials	very serious ²	not serious	serious ³	not serious	none	80/173 (46.2%)	68/117 (58.1%)	HR 0.70 (0.50 to 0.96)	12 fewer per 100 (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) ⁴												
1	randomised trials	very serious ²	not serious	serious ³	not serious	none	68/185 (36.8%)	43/126 (34.1%)	RR 1.08 (0.79 to 1.46)	3 more per 100 (from 7 fewer to 16 more)	⊕○○○ VERY LOW	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)		
Ulceration (Cordeiro E. 2016) (assessed with: rate of positive sentinel lymph node)												
17	observational studies	not serious ⁵	not serious	serious ⁶	not serious	strong association ⁷	347 cases 4375 controls		OR 1.88 (1.25 to 2.83)	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
							-	5.8%		5 more per 100 (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 studies	not serious ⁵	not serious	serious ⁶	not serious	strong association ⁷	1362 cases 402 controls		OR 3.04 (1.37 to 6.75)	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
							-	8.8%		14 more per 100 (from 3 more to 31 more)		
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) ¹												
1	randomised trials	very serious ²	not serious	serious ³	serious ⁸	none	125/770 (16.2%)	97/500 (19.4%)	HR 0.84 (0.64 to 1.09)	3 fewer per 100 (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) ⁴												
1	randomised trials	very serious ²	not serious	serious ³	serious ⁸	none	133/805 (16.5%)	103/522 (19.7%)	HR 0.84 (0.64 to 1.08)	3 fewer per 100 (from 1 more to 7 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sentinel Lymph node biopsy	nodal observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
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 ²	not serious	serious ³	serious ⁸	none	64/173 (37.0%)	39/117 (33.3%)	HR 1.12 (0.76 to 1.67)	3 more per 100 (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												
												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

- Results based on data from patients who underwent their assigned treatment
- 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).
- 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"
- Results of parallel analysis performed according to intention to treat principle were not reported in the article and were extracted from the supplementary appendix
- Risk of bias assessed by authors using the Newcastle Ottawa Scale, no detailed information was available: unclear risk of bias
- We decided to downgrade for indirectness because this Systematic Review and Meta-Analysis included only patients with thin melanoma (pT1 or greater)
- We decided to rate up quality of evidence because of clinical large effect of this feature
- 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): MC
Date: 2017
Question: A complete lymph node dissection compared to observation in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma
Setting: inpatients
Bibliography: Leiter U., Lancet Oncol 2016;17:757-67 – Faries M.B., NEJM 2017;376:2211-22

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	a complete lymph node dissection	no dissection	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival (follow up: median 3 years)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	40/240 (16.7%)	44/233 (18.9%)	HR 0.96 (0.67 to 1.38)	7 fewer per 1.000 (from 58 fewer to 62 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Disease free survival (follow up: median 3 years)												
2	randomised trials	not serious ^c	not serious	not serious	not serious	none	627/1207 (51.9%)	660/1200 (55.0%)	HR 0.90 (0.81 to 1.00)	37 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 74 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Lymphedema (follow up: median 3 years)												
2	randomised trials	not serious ^c	serious ^d	not serious ^e	serious ^b	none	253/1207 (21.0%)	61/1200 (5.1%)	RR 8.20 (0.89 to 75.23)	366 more per 1.000 (from 6 fewer to 1.000 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of Life - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Surgical morbidity (follow up: median 3 years)												
1	randomised trials	not serious ^c	not serious	not serious	serious ^b	none	In the dissection group, lymph fistula (grade 3 in one patient, grade 4 in two patients), seroma (grade 3 in three patients, no grade 4), infection (grade 3 in three patients, no grade 4), and delayed wound healing (grade 3 in one patient, grade 4 in four patients)				⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

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

- a. Faries 2017 stated as secondary outcome OS but they did not report the results
- b. Study stopped early for accrual time much longer than expected and event rate lower than expected (Leiter 2016)
- c. Possible performance and detection bias due to lack of masking
- d. I-squared=65% probably due to the different severity of events considered
- e. It is possible that lymphedema considers both upper and lower limbs and neck



Author(s): MC

Date:

Question: Low dose INF- α compared to Observation for Adjuvant therapy of High risk melanoma

Setting:

Bibliography: Efficacy: Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD008955. DOI: 10.1002/14651858.CD008955.pub2 Toxicity: Journal of Clinical Oncology, 2000; 18:2444-2458

Quality assessment							N ^o of patients		Effect		Quality	Importance
N ^o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	low dose INF- α	Observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival (follow up: range 41-88 months to; assessed with: death)												
8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	757/1608 (47.1%)	819/1608 (50.9%)	HR 0.88 (0.79 to 0.98)	44 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 79 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
DFS (follow up: median 41-88 months; assessed with: RECIST)												
8	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	958/1608 (59.6%)	1016/1608 (63.2%)	HR 0.85 (0.77 to 0.94)	60 fewer per 1.000 (from 23 fewer to 95 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Fatigue grade III-IV (follow up: median 52 months; assessed with: NCIC criteria)												
1	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	serious ^c	none	6/215 (2.8%)	0/212 (0.0%)	RR 11.83 (0.67 to 210.54)	51 more per 1.000 (from 2 fewer to 988 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Depression (follow up: median 17 months; assessed with: Mood)												
1	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	serious ^c	none	4/215 (1.9%)	0/212 (0.0%)	RR 7.89 (0.42 to 148.30)	32 more per 1.000 (from 3 fewer to 695 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

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

a. Possible performance bias due to lack of treatment masking

b. Possible Evaluation Bias due to lack of masking

c. very few events

Author(s): MC

Date:

Question: High dose INF- α compared to Observation for Adjuvant therapy of high risk melanoma

Setting:

Bibliography: Efficacy: Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD008955. DOI: 10.1002/14651858.CD008955.pub2 Toxicity: Journal of Clinical Oncology, 2000; 18:2444-2458

Quality assessment							N ^o of patients		Effect		Quality	Importance
N ^o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	High dose INF- α	Observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival (follow up: range 24-83 months to; assessed with: death)												
7	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	872/2198 (39.7%)	928/2205 (42.1%)	HR 0.93 (0.84 to 1.03)	23 fewer per 1.000 (from 9 more to 53 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
DFS (follow up: median 24-83 months; assessed with: RECIST)												
8	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	1129/2198 (51.4%)	1284/2205 (58.2%)	HR 0.85 (0.77 to 0.94)	58 fewer per 1.000 (from 22 fewer to 93 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Fatigue grade III-IV (follow up: median 52 months; assessed with: NCIC criteria)												
3	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	not serious ^c	none	229/1227 (18.7%)	11/1230 (0.9%)	RR 20.87 (11.46 to 38.02)	178 more per 1.000 (from 94 more to 331 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Depression (follow up: median 17 months)												
1	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	serious ^c	none	99/1227 (8.1%)	16/1230 (1.3%)	RR 6.20 (3.68 to 10.46)	68 more per 1.000 (from 35 more to 123 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

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

a. Possible performance bias due to lack of treatment masking

b. Possible Evaluation Bias due to lack of masking

c. very few events

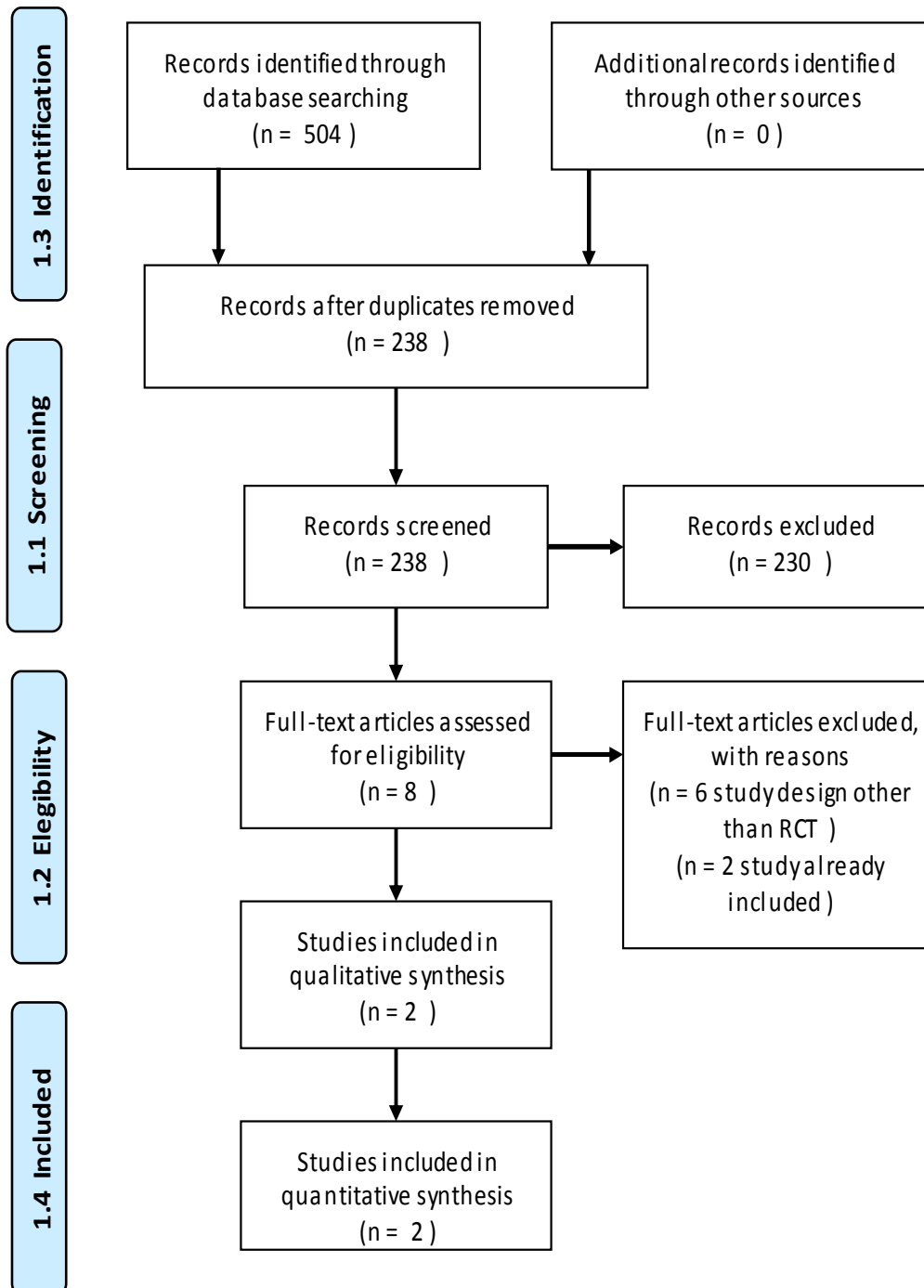


Appendice 2: Flow di selezione degli studi





PRISMA 2009 Flow Diagram : Lymph node dissection



From Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.