



Linee guida MELANOMA

Edizione 2020
Aggiornata a ottobre 2020

In collaborazione con



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica



SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA
ESSO AFFILIATED



Coordinatore	Paolo A. Ascierto	Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative, Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" - Napoli - ONCOLOGO
Segretario	Alessandro M. Minisini	Oncologia, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale – Udine ONCOLOGO
Estensori	Gerardo Botti	Anatomia Patologica e Citopatologia, Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" – Napoli ANATOMO PATOLOGO
	Vanna Chiarion Sileni	Oncologia del melanoma e esofago , Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova ONCOLOGO
	Corrado Caracò	Chirurgia Oncologica Melanoma, Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale"- Napoli CHIRURGO
	Mario Mandalà	Oncologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Cancer Center- Bergamo ONCOLOGO
	Daniela Massi	Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi ed Università degli Studi di Firenze – Firenze ANATOMO PAOLOGO
	Carlo Mosci	Oculistica Oncologica , E.O.Ospedali Galliera - Genova OCULISTA
	Paolo Muto	Radioterapia, Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale"- Napoli RADIOTERAPISTA
	Giuseppe Palmieri	Unità di Genetica dei Tumori, Istituto di Chimica Biomolecolare (ICB), CNR – Sassari ONCOLOGO MOLECOLARE
	Mario Santinami	S.C. Melanoma Sarcoma, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori- Milano CHIRURGO
	Ignazio Stanganelli	Oncologia Dermatologica , Skin Cancer Unit, IstitutoScientifico Romagnolo per la Cura e lo Studio dei Tumori, Meldola (FC), IRCCS e Università degli Studi di Parma-Parma DERMATOLOGO
	Alessandro Testori	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia CHIRURGO

Revisori	Michele Del Vecchio	AIOM	Oncologia Medica Melanomi, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori- Milano
	Anna Maria Di Giacomo	AIOM	Immunoterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese-Siena
	Gabriella Fabbroncini	AIOM	Dermatologia e Venereologia, Università degli Studi Federico II di Napoli
	Virginia Ferraresi	AIOM	Oncologia Medica 1, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" - Roma
	Andrea R. Filippi	AIRO	Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga – Orbassano (TO)
	Michele Guida	IMI	Istituto Tumori , U.O. Oncologia Medica - Bari
	Ida Palazzo	AIOM	Infermiera–Istituto Tumori Fondazione Pascale- NapoliS.C. Melanoma Sarcoma,
	Roberto Patuzzo	AIOM	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori- Milano
	Paola Queirolo	AIOM	Oncologia Medica Melanoma-Sarcomi e Tumori Rari, Istituto Europeo di Oncologia - Milano
	Marco Rastrelli	SICO	Chirurgia Oncologica, Istituto Oncologico Veneto IRCCS e Università di Padova-Padova
	Carlo R. Rossi	AIOM	Chirurgia Oncologica, Istituto Oncologico Veneto IRCCS e Università di Padova-Padova

Rappresentanti dei pazienti

Francesca Tracò

Gruppo metodologico

Michela Cinquini	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica

Come leggere le raccomandazioni *

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

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle prove sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione (2)
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

(1) **Qualità globale delle prove:** PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(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)
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 yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni

	inconsiderazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	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 √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:						
RACCOMANDAZIONE:						
Forza della raccomandazione:						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>						
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità globale dell'evidenza						
La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:						
Qualità globale delle prove:						

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante)

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Positiva forte
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it.

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

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

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La presente Linea Guida, come membro stabile del panel, ha un rappresentante dei pazienti, che è coinvolto nel processo di produzione a partire dalla formulazione dei quesiti clinici fino alla votazione della forza della raccomandazione. Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura

riguardante i valori e preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il rappresentante dei pazienti, insieme al resto del panel, esprime la sua opinione.

Le Linee Guida AIOM Melanoma hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la prevenzione del melanoma cutaneo (capitolo 3); la diagnosi del melanoma cutaneo (capitolo 4); il trattamento sia chirurgico (capitolo 5) che adiuvante (capitolo 7) della malattia iniziale; il trattamento della malattia avanzata o con evidenza di recidiva (capitolo 5 e 9); la stadiazione e il follow-up (capitolo 6 e 8). Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con sospetto clinico di melanoma o con diagnosi di melanoma senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche. Tuttavia, per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto. Per i capitoli sul melanoma uveale (capitolo 10) e mucosale (capitolo 11) si precisa che gli stessi saranno in futuro rivisti sulla base del manuale metodologico per quanto attiene alla formulazione dei quesiti e le relative raccomandazioni.

INDICE

1. Figure	10
2. Dati epidemiologici	13
3. Aspetti correlati alla prevenzione.....	16
3.1 Prevenzione primaria	16
3.1.1 <i>Genetica</i>	16
3.1.2 <i>Etiopatologia</i>	19
3.1.3 <i>Fattori di rischio</i>	24
3.2 Prevenzione secondaria	25
3.2.1 <i>Diagnostica clinica</i>	25
4. Inquadramento diagnostico.....	30
4.1 Biopsia delle lesioni sospette.....	30
4.2 Diagnosi e Fattori Prognostici	31
4.2.1 <i>Istotipo</i>	31
4.2.2 <i>Fase di crescita</i>	32
4.2.3 <i>Spessore di Breslow</i>	32
4.2.4 <i>Livello di Clark</i>	32
4.2.5 <i>Ulcerazione</i>	33
4.2.6 <i>Indice mitotico</i>	33
4.2.7 <i>Linfociti infiltranti il tumore (TILs)</i>	34
4.2.8 <i>Regressione</i>	34
4.2.9 <i>Microsatellitosi ed invasione linfovaskolare</i>	35
4.2.10 <i>Classificazione molecolare</i>	36
4.2.11 <i>Diagnosi istopatologica di lesioni melanocitarie ambigue</i>	44
4.3 Stadiazione Patologica.....	44
5. Trattamento della malattia iniziale	49
5.1 Chirurgia del melanoma primitivo	49
5.1.1 <i>Trattamento chirurgico dei linfonodi</i>	53
6. Stadiazione clinico/strumentale	64
7. Terapia adiuvante	67
8. Gestione del Follow up.....	77
9. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive.....	82
9.1 Chirurgia (stadio IV-IIIC in transit)	82
9.2 Terapia sistemica e radioterapia	88

9.2.1 Principi Generali	88
9.2.2 Immunoterapia.....	88
9.2.3 Terapie a bersaglio molecolare.....	99
9.2.4 Chemioterapia	106
9.2.5 Radioterapia sulle metastasi a distanza	107
9.3 Trattamento delle recidive	124
10. Melanoma uveale.....	126
10.1 Epidemiologia.....	126
10.2 Diagnosi cito-istologica e molecolare	126
10.3 Diagnosi clinica	127
10.4 Fattori prognostici.....	128
10.5 Terapia del tumore primitivo	129
10.5.1 Trattamento del tumore di piccole dimensioni	129
10.5.2 Trattamento del tumore di medie dimensioni	130
10.5.3 Trattamento del tumore di grandi dimensioni	131
10.6 Terapia della malattia metastatica	132
10.7. Follow-up.....	135
11. Il Melanoma primitivo delle mucose.....	135
11.1 Diagnosi.....	136
11.2 Stadiazione.....	137
11.3 Terapia della malattia locoregionale.....	137
11.4 Terapia della malattia metastatica	137
12. Cure palliative.....	140
13. Bibliografia.....	141

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)

Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2019. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

Appendice 4: Conflitti di Interesse

1. Figure

FIGURA 1

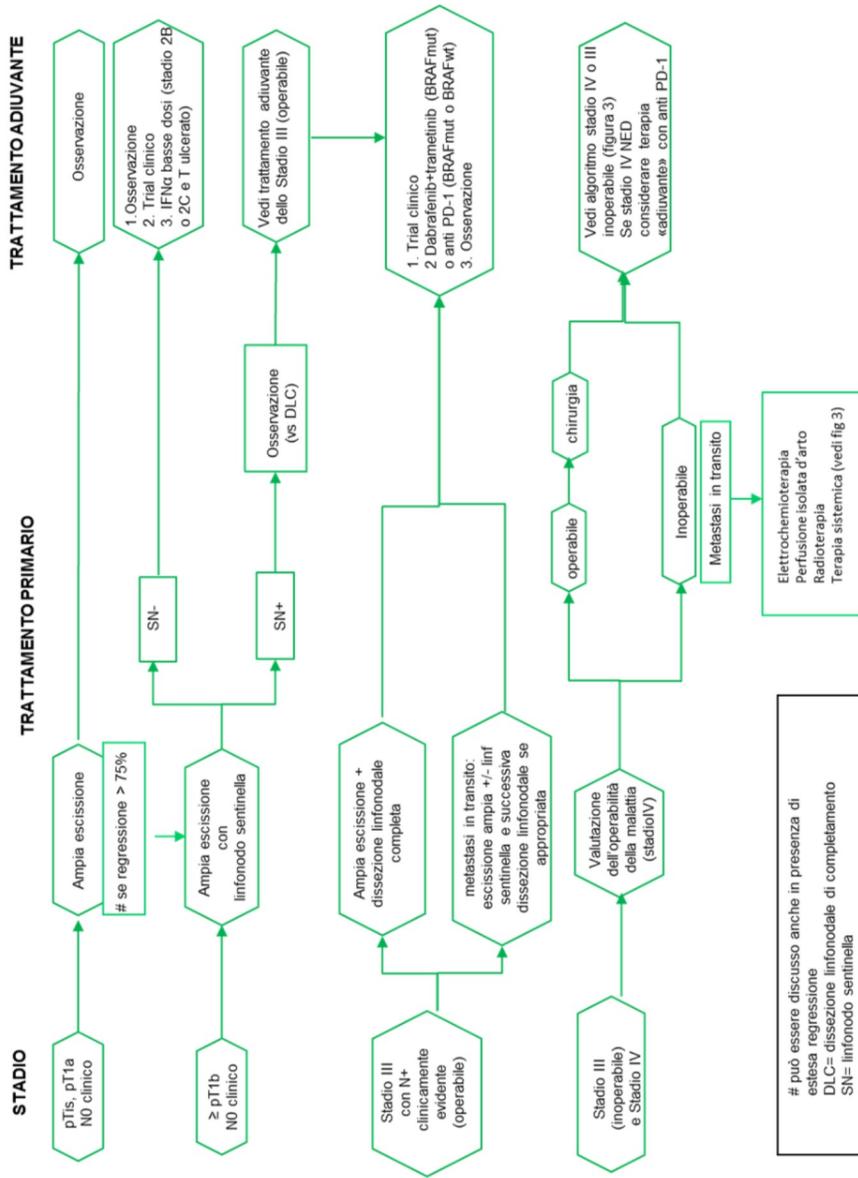
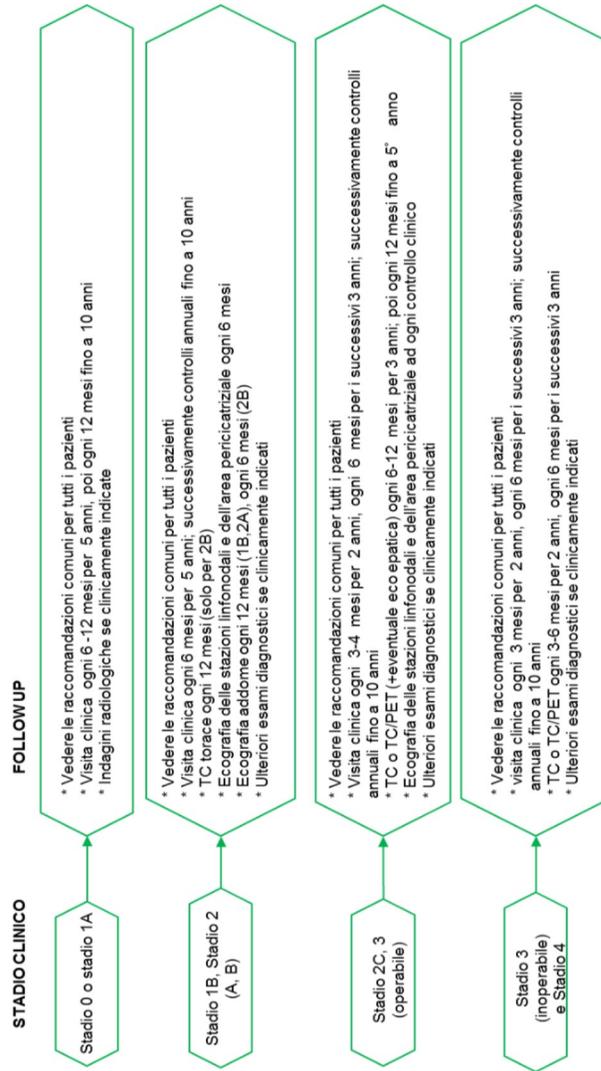


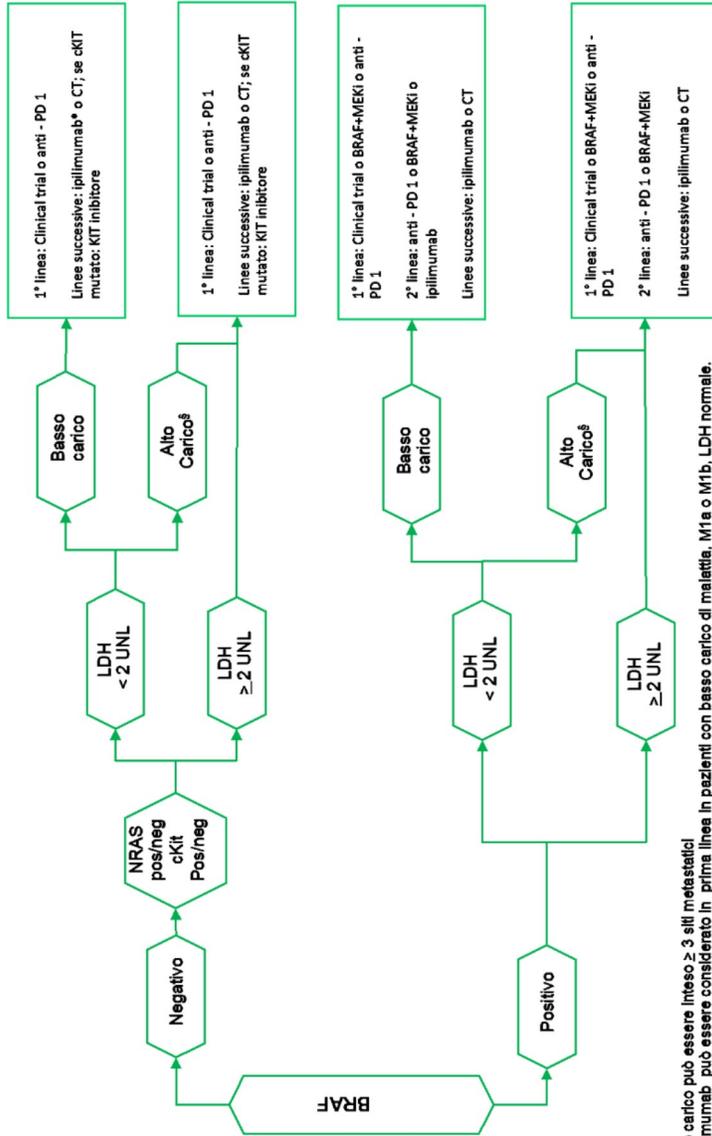
FIGURA 2



RACCOMANDAZIONI DI FOLLOW-UP PER TUTTI I PAZIENTI:

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

FIGURA 3 - Stadio IV o III inoperabile

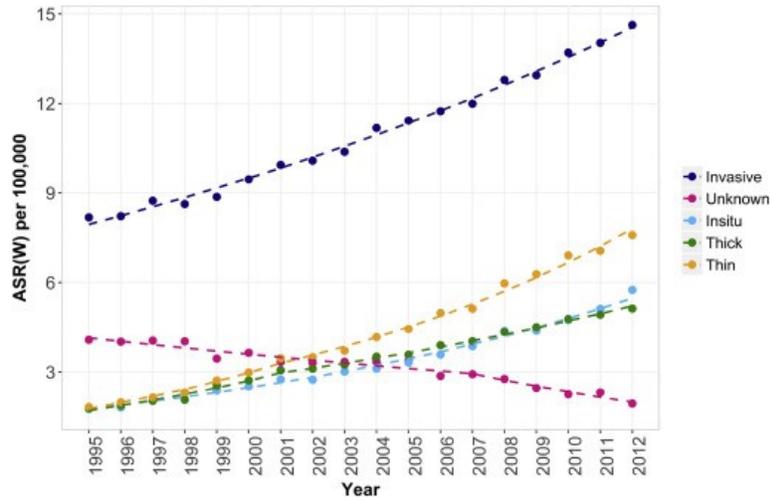


§ Alto carico può essere Inteso ≥ 3 siti metastatici
* ipilimumab può essere considerato in prima linea in pazienti con basso carico di malattia, M1a o M1b, LDH normale.

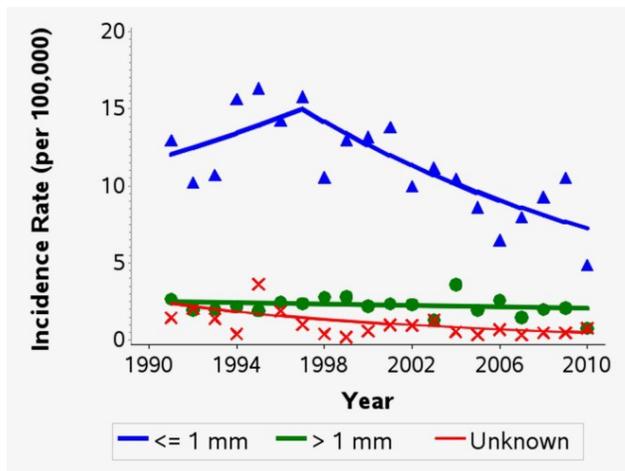
2. Dati epidemiologici

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 d'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 12.300 i nuovi casi attesi nel 2019 (6700 uomini e 5600 donne). Il rischio di sviluppare un melanoma nel corso della vita è del 1.5% nei maschi e del 1.2% nelle donne. Il trend d'incidenza appare in aumento statisticamente significativo sia nei maschi (+ 4.4% per anno), sia nelle donne (+ 3.1% per anno). Esiste tuttavia una notevole variabilità geografica nell'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro Paese con un evidente trend decrescente Nord-Sud: i tassi di incidenza sono fino a due volte più bassi nel Sud Italia rispetto a quelli nelle aree del Centro-Nord Italia.

In Europa, un recente studio sulle tendenze dell'incidenza del melanoma durante il periodo 1995-2012 - il database copriva una popolazione di oltre 117 milioni di abitanti e comprendeva circa 415.000 lesioni cutanee, registrate da 18 CR europei - ha evidenziato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza sia per i casi invasivi (+4.0% uomini, +3.0% donne) sia in situ (+7.7% uomini, +6.2% donne) (2). L'aumento delle lesioni invasive è guidato principalmente da melanomi sottili (+10% uomini, +8.3% donne), anche se l'incidenza è in maniera costante e continua per tutti gli istotipi noti:



In Australia (dove si registrano i valori di incidenza di melanoma più alti nella popolazione caucasica), l'attuazione sistematica e continua di programmi di prevenzione primaria, che si sono concentrati sulla protezione solare dei bambini e sulla introduzione stabile di politiche nei centri per l'infanzia e nelle scuole per rafforzare i comportamenti di protezione ai raggi ultravioletti durante l'attività all'aperto nel corso degli ultimi decenni, ha fatto registrare - per la prima volta a livello mondiale - un significativo declino del melanoma sottile invasivo in soggetti di età compresa tra i 15 e i 24 anni (3)



Come in molti Paesi Occidentali, a fronte di un aumento notevole dell'incidenza la mortalità è rimasta sostanzialmente stabile. Nel 2016 in Italia vi sono stati 2028 decessi per melanoma cutaneo, circa l'1% di tutti i decessi per neoplasia in entrambi i sessi (4).

In Italia, la sopravvivenza netta a 5 anni standardizzata per età è dell'85% per gli uomini e dell'89% per le donne (pool di 42 Registri Tumori: 22.023 casi osservati) [AIRTUM: www.registri-tumori.it]. Considerando le diverse aree geografiche, si registrano differenze di sopravvivenza netta a 5 anni: dall'88% in uomini e 91% in donne nel Nord Est, all'85% in uomini e 89% in donne nel Nord Ovest e Centro Italia, fino all'80% in uomini e 84% in donne nel Sud Italia. Nel 2019, sono circa 160.000 i cittadini italiani (0.3% del totale) con pregressa diagnosi di melanoma (in Italia, i casi prevalenti erano circa 80.000 nel 2006) (4).

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 (per un totale di almeno due affetti o due eventi di melanoma in famiglia, includendo anche il tumore al pancreas che è associato dal punto di vista della suscettibilità genetica). Di questi casi famigliari, circa il 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 (1-2). 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 (2). In definitiva, circa il 2% dei melanomi risultano attribuibili ad un difetto genetico ereditato a carico di geni di suscettibilità noti.

Quesito 1: Nei pazienti con melanoma multiplo è indicato il test genetico?

Lo studio pubblicato da Bruno et al nel 2016 (3), studio caso-controllo, multicentrico su base nazionale ha analizzato un campione di 587 pazienti con melanoma multiplo (due melanomi sincroni o metacroni) vs 587 pazienti con melanoma singolo, indipendentemente dalla storia della famiglia per ricorrenza di melanoma. 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 del tasso di mutazione di *CDKN2A/CDK4/microphthalmia-associated transcription factor*.

Lo studio ha dimostrato che il tasso di mutazioni predisponenti nel gene *CDKN2A*, il principale gene di suscettibilità al melanoma, è significativamente più alto nei pazienti con melanoma multiplo, anche in

assenza di storia familiare (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 (4) 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. Anche se non tutte le regioni italiane sono state rappresentate nello studio, la maggior parte dei centri partecipanti ha tuttavia eseguito le consulenze genetiche per i pazienti provenienti da quasi tutte le aree geografiche.

Limiti: Gli studi genetici condotti non sono basati sull'intera popolazione italiana e non sono pertanto rappresentativi di tutto il territorio nazionale, tenuto conto della dimostrata disomogenea prevalenza delle mutazioni nel gene di suscettibilità *CDKN2A* in base all'origine geografica dei pazienti.

Bilancio beneficio/danno: L'identificazione di pazienti con mutazione germinale in *CDKN2A* non ha impatto clinico, ma indirizza le famiglie di tali probandi, 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 delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In caso di melanoma multiplo dovrebbe essere preso in considerazione il test genetico per la valutazione dello stato mutazionale di <i>CDKN2A</i> (3).	Positiva forte
COI: Dr Ascianto, Dr Palmieri, Dr Testori astenuti dalla votazione della raccomandazione		

Quesito 2: Nei pazienti con familiarità per melanoma è indicato il test genetico?

Lo studio pubblicato da Bruno et al. nel 2009 (5), 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 ha valutato il tasso di mutazione del gene *CDKN2A*. Lo studio ha dimostrato che il tasso di mutazioni predisponenti nel gene *CDKN2A*, il principale gene di suscettibilità al melanoma, è: 25% nelle famiglie con due membri affetti, 46% nelle famiglie con tre membri affetti, 72% nelle famiglie con quattro o più membri affetti. In sintesi, la frequenza di mutazione è del 33% 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 (4) 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. Anche se non tutte le regioni italiane sono state rappresentate nello studio, la maggior parte dei centri partecipanti ha tuttavia eseguito le consulenze genetiche per i pazienti provenienti da quasi tutte le aree geografiche.

Limiti: Gli studi genetici condotti non sono basati sull'intera popolazione italiana e non sono pertanto rappresentativi di tutto il territorio nazionale, tenuto conto della dimostrata disomogenea prevalenza delle mutazioni nel gene di suscettibilità *CDKN2A* in base all'origine geografica dei pazienti.

Bilancio beneficio/danno: L'identificazione di pazienti con mutazione germinale in *CDKN2A* non ha impatto clinico, ma indirizza le famiglie di tali probandi, 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 delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In caso di importante familiarità per melanoma dovrebbe essere preso in considerazione il test genetico per la valutazione dello stato mutazionale di <i>CDKN2A</i> (5).	Positiva forte
√	Recentemente, sono state definite diverse sindromi di predisposizione al melanoma non associate solo ai geni <i>CDKN2A</i> e <i>CDK4</i> (6). Sulla base di queste nuove prove, nei pazienti <ul style="list-style-type: none"> - affetti da melanoma con storia familiare positiva (almeno due membri affetti nella stessa famiglia) o storia personale suggestiva (caso di melanoma multiplo); - affetti da melanoma con storia personale o familiare positiva per una delle seguenti neoplasie: adenocarcinoma pancreatico, melanoma uveale, mesotelioma pleurico o peritoneale, neoplasie renali; - con storia personale positiva per escissione di nevi di Spitz atipici; con criteri diagnostici per sindromi associate a rischio di melanoma (in particolare sindromi amartomatose associate a mutazioni del gene <i>PTEN</i> e sindrome <i>BAP1</i>); dovrebbe essere presa in considerazione l'esecuzione di un test genetico multigenico che includa: <i>CDKN2A</i>, <i>CDK4</i>, <i>BAP1</i>, <i>POT1</i>, <i>TERF2IP</i>, <i>ACD</i>, <i>TERT</i>, <i>MITF</i>, <i>MC1R</i>, <i>ATM</i>, <i>PALB2</i>. 	Positiva forte
COI: Dr Ascianto e Dr Testori astenuti dalla votazione della raccomandazione		

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 (7-9).

Quesito 3: Nelle persone esposte alla luce solare è indicato l'utilizzo di filtri solari?

Lo studio pubblicato da Adèle C Green et al (10), 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).

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: 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 delle prove	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 dovrebbe essere preso in considerazione sempre in associazione a tempi di esposizioni ridotti (10).	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 4: Per tutte le persone, specialmente al di sotto dei 35 anni di età, è indicato non sottoporsi a fonti artificiali di raggi UV (es lettini abbronzanti o lampade solari)?

Lo studio pubblicato da Boniol et al. (11) 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 ($I^2=56\%$) 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 (12), 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.

Limiti: Da segnalare moderata eterogeneità $I^2=57\%$ tra gli studi inclusi nella meta-analisi.

Bilancio beneficio/danno: 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 delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Per tutte le persone, specialmente al di sotto dei 35 anni di età, non deve essere preso in considerazione sottoporsi a fonti artificiali di raggi UV per l'abbronzatura (es lettini abbronzanti o lampade solari) (11).	Negativa forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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 (13-14).

Peraltro, agenti quali lo stesso benzene, sembrano in grado, attraverso l'attivazione di oncogeni, di indurre un'ulteriore progressione nella storia clinica del melanoma (15).

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 (16).

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 (17-18).

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 (8;11;19-22),] (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%
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

	Fattore di rischio	SRR
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

Quesito 5: Nei soggetti con lesioni cutanee sospette è indicato l'esame clinico combinato con dermatoscopia?

L'obiettivo della Systematic Reviews Cochrane pubblicata da Dinnes J et al nel 2018 (22) è stato di valutare l'accuratezza della dermatoscopia per la diagnosi del melanoma rispetto alla sola valutazione ad occhio nudo. È stata anche confrontata l'accuratezza diagnostica della dermatoscopia associata a valutazione clinica con l'accuratezza della diagnosi mediante la valutazione delle sole immagini dermoscopiche.

La revisione ha incluso 104 studi fino ad agosto 2016 che riportavano 103 coorti di studio con 42.788 lesioni, fornendo 354 set di dati per la dermatoscopia su lesioni sospette di melanoma. La percentuale di individui con melanoma variava tra l'1% e il 41% per gli studi sulla dermatoscopia con valutazione dal vivo (mediana del 12%) e tra il 3% e il 61% negli studi che utilizzavano solo immagini della dermatoscopia (mediana del 24%).

I principali risultati si basano su 86 studi, 26 dei quali forniscono informazioni sull'accuratezza *in vivo* della dermatoscopia associata alla valutazione clinica e 60 forniscono i risultati basati esclusivamente sull'analisi di immagini dermoscopiche fuori dal contesto clinico in vivo. 13 studi su 26 hanno anche fornito informazioni sull'accuratezza dalla valutazione ad occhio nudo di una lesione senza l'uso della dermatoscopia.

La revisione ha riscontrato che:

- La dermoscopia è più accurata della sola valutazione ad occhio nudo, sia per identificare correttamente il melanoma sia per escludere lesioni benigne che non sono melanoma.

Questo risultato è basato confrontando l'accuratezza per (a), diagnosi dermoscopia nel contesto clinico reale (26 valutazioni; 23.169 lesioni e 1664 melanomi) rispetto alla sola analisi ad occhio nudo (13 valutazioni; 6740 lesioni e 459 melanomi) e per (b), valutazioni basate solo su immagini di dermoscopia (60 valutazioni; 13.475 lesioni e 2851 melanomi) rispetto all'ispezione visiva (11 valutazioni; 1740 lesioni e 305 melanomi). Per entrambi i confronti, la meta-analisi ha riscontrato che la dermoscopia è più accurata della sola valutazione ad occhio nudo, con RDOR di (a), 4,7 (IC 95% da 3,0 a 7,5; $P < 0,001$) e (b), 5,6 (IC 95% 3,7 a 8,5; $P < 0,001$).

Per a), la differenza prevista di sensibilità con una specificità fissa dell'80% era del 16% (IC al 95% dall'8% al 23%; 92% per la dermoscopia + valutazione dal vivo rispetto al 76% per la sola valutazione ad occhio nudo) e la differenza prevista nella specificità a una sensibilità fissa dell'80% era del 20% (IC al 95% dal 7% al 33%; 95% per la dermoscopia + valutazione dal vivo rispetto al 75% per la sola valutazione ad occhio nudo). Per b) le differenze di sensibilità previste erano del 34% (IC 95% dal 24% al 46%; 81% per la dermoscopia contro il 47% per l'ispezione visiva), con una specificità fissa dell'80% e la differenza prevista per la specificità era del 40% (IC al 95% dal 27% al 57%; 82% per la dermoscopia contro il 42% per l'ispezione visiva), con una sensibilità fissa dell'80%.

- La precisione è maggiore per la diagnosi dermoscopia associata alla valutazione dal vivo con il paziente presente rispetto alla sola immagine dermoscopia (rapporto di probabilità diagnostica relativa (RDOR) 4,6, intervallo di confidenza al 95% (CI) da 2,4 a 9,0; $P < 0,001$).
- L'uso di algoritmi validati per aiutare l'interpretazione della dermoscopia (rispetto a nessun algoritmo utilizzato), non ha avuto un impatto significativo sull'accuratezza né negli studi di dermoscopia + valutazione dal vivo (RDOR 1,4, IC al 95% da 0,34 a 5,6; $P = 0,17$) né negli studi basati solo su immagini dermoscopiche (RDOR 1,4, 95% CI da 0,60 a 3,3; $P = 0,22$). Questo risultato è stato supportato dall'analisi dei sottogruppi secondo l'algoritmo utilizzato.

- L'accuratezza diagnostica è maggiore per il personale esperto rispetto a quelli considerati meno esperti nella dermoscopia, in particolare per le valutazioni basate solo su immagini.

Limiti La valutazione sull'affidabilità di questi studi è risultata difficoltosa a causa delle scarse notizie sulla condotta dei lavori, sul reclutamento dei partecipanti, sulle competenze degli osservatori e della mancanza di dettagli riguardo alla riproducibilità delle soglie per effettuare diagnosi benigno/maligno e per la decisione di asportare o meno una lesione.

Gli studi hanno utilizzato diversi metodi per decidere se una lesione cutanea fosse o meno un melanoma, il che significa che si può essere esattamente sicuri di quanto sia migliore la dermoscopia rispetto alla sola valutazione clinica.

Nella maggior parte degli studi inclusi, la diagnosi di melanoma è stata fatta mediante biopsia della lesione e l'assenza di melanoma è stata confermata dalla biopsia negativa o dal follow-up nel tempo per assicurarsi che la lesione cutanea fosse benigna. Questi metodi risultano affidabili per verificare se i pazienti avevano davvero il melanoma e sono stati considerati gli standard di riferimento (gold standard).

In alcuni studi, invece, l'assenza di melanoma si è basata esclusivamente sulla diagnosi di operatori esperti; questo non può essere considerato un metodo affidabile per decidere se i pazienti abbiano o meno un melanoma.

Bilancio beneficio/danno Nonostante i limiti osservati, la dermoscopia è uno strumento prezioso per supportare l'ispezione visiva di una lesione cutanea sospetta per l'analisi sia di melanoma che di lesioni melanocitiche atipiche, in particolare se la valutazione viene effettuata da personale esperto.

I dati a supporto del suo uso nelle cure primarie sono limitati, tuttavia la dermatoscopia potrebbe aiutare i medici di medicina generale adeguatamente formati a identificare correttamente le lesioni sospette per un invio urgente presso uno specialista.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei soggetti con lesioni cutanee sospette dovrebbe essere preso in considerazione l'esame clinico combinato con dermatoscopia (22).	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Le lesioni cutanee considerate sospette devono sempre essere esaminate con un'adeguata illuminazione e con l'ausilio della dermatoscopia; da sottolineare che questa metodica deve essere integrata all'esame clinico ed anamnestico generale per evitare un potenziale falso negativo (23). Una serie di fattori ispettivi deve necessariamente essere presa in considerazione per ritenere una lesione meritevole di escissione attraverso l'adozione del sistema ABCDE (vedi Tabella 2) (24-25). 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% (26).

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 (27-28).

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) (29).

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 (30). 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.

La Total Body Photography (TBP) è utilizzata per creare un archivio completo della superficie cutanea del paziente per la valutazione di nuove lesioni o l'identificazione dei cambiamenti in una lesione pre-esistente. Questa applicazione multimodale dovrebbe essere associata alla dermoscopia digitale sequenziale e limitata a pazienti ad alto rischio di melanoma con numerosi nevi melanociti (31).

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-dermoscopia in casi selezionati ed in particolare per le lesioni del volto (32-33)

La microscopia confocale può avere un ruolo potenziale nella pratica clinica particolarmente per l'identificazioni di lesioni difficili da diagnosticare a livello clinico (ispezione visiva) e dermoscopic, dove le evidenze suggeriscono che la microscopia confocale può essere più sensibile e specifica rispetto alla dermoscopia. I risultati presentati richiedono ulteriori conferme in studi prospettici confrontando la microscopia confocale con la dermoscopia in un *real world setting* ed in una popolazione rappresentativa (34).

Le applicazioni per smartphone che utilizzano analisi basate sull'intelligenza artificiale non hanno ancora dimostrato risultati adeguati con un alto rischio di falsi negativi. La bassa qualità metodologica degli studi esistenti con risultati molto limitati non raccomandano l'uso nella pratica clinica (35). Tuttavia si tratta di

un'area di grande interesse con importanti implicazioni nella ricerca e nello sviluppo tecnologico che potrebbe modificare sostanzialmente queste conclusioni.

4. Inquadramento diagnostico

4.1 Biopsia delle lesioni sospette

Quesito 6: *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 (1), e di Ott et al (2), 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 sull'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 (3-4).

Limiti: La principale limitazione di questi studi è la numerosità campionaria e per uno di essi la natura retrospettiva dell'analisi (4).

Bilancio beneficio/danno: Tenuto conto dei benefici derivanti dall'analisi istologica e dall'esecuzione di una biopsia diagnostica con adeguati margini e dei relativi rischi si ritiene favorevole il bilancio rischio/beneficio

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	L'exeresi a scopo diagnostico della lesione primitiva dovrebbe essere presa in considerazione ed eseguita preferibilmente mediante biopsia escissionale e con margini in cute sana non superiori ai 2 mm (1-4). Tutte le lesioni pigmentate sospette dovrebbero essere inviate per esame istologico.	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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 (5-6);
- 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.

4.2 Diagnosi e Fattori Prognostici

4.2.1 Istotipo

Per la classificazione istopatologica del melanoma si fa riferimento alle categorie diagnostiche della Classificazione dei Tumori della Cute della Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization – WHO/IARC) (7). L'istotipo non è considerato oggi un fattore prognostico indipendente (8-9).

4.2.2 Fase di crescita

La fase di crescita del melanoma, verticale rispetto a radiale, condiziona in maniera determinante la prognosi (10-11). La fase di crescita verticale infatti rappresenta la fase tumorigenica nella quale il melanoma acquisisce la capacità di metastatizzare ed è caratterizzata dalla presenza di un nodulo espansivo di dimensioni maggiori rispetto agli aggregati intraepidermici e/o dalla presenza di figure mitotiche nella componente invasiva. Il referto istopatologico dovrebbe pertanto contenere questa informazione eccetto che per il melanoma nodulare che presenta per definizione il pattern di crescita verticale.

4.2.3 Spessore di Breslow

La correlazione tra spessore di Breslow del melanoma primitivo e la prognosi è stata ampiamente riconosciuta (11-12). Lo spessore di Breslow, pertanto è considerato il fattore prognostico più importante e deve sempre essere riportato nel referto istopatologico di ogni melanoma invasivo.

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 Clark non è incluso nell'attuale sistema di stadiazione AJCC (8° Ed.) sebbene il parametro debba essere riportato nel referto istopatologico. In alcuni studi su casistiche di melanoma con spessore di Breslow <1 mm (13-14), il livello di Clark ha dimostrato valore prognostico. Il parametro è considerato oggi scarsamente riproducibile in particolare a causa della difficoltà di riconoscere l'interfaccia tra derma papillare e derma reticolare in presenza di marcata elastosi solare dermica.

4.2.5 Ulcerazione

La presenza di ulcerazione è stata identificata come variabile prognostica di sicuro impatto ed è compresa nell'attuale stadiazione (15). 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, neutrofilii); 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 (16), tuttavia la valutazione di tali parametri non è attualmente inclusa nel sistema di stadiazione AJCC. La presenza di ulcerazione microscopica deve essere sempre annotata nel referto istopatologico.

4.2.6 Indice mitotico

Sebbene nell'ultima edizione del sistema di stadiazione AJCC (8° Ed.) 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 (17) 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. 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 sebbene in alcuni studi pregressi questo parametro non abbia mostrato significato prognostico in analisi multivariata (18-19). Negli ultimi anni si è consolidata la relazione tra TILs, predittività di positività di linfonodo sentinella (20) e sopravvivenza (21). Pertanto, attualmente è consigliato l’inserimento del parametro TILs nel referto anatomopatologico dei melanomi primitivi, ed in particolare: i) TILs ”assenti” (non sono presenti linfociti o, se presenti, non sono in contatto con le cellule neoplastiche; ii) TILs “non brisk” (focali aree contenenti infiltrati linfocitari intratumorali, possono essere isolate, multifocali o segmentali); iii) TILs “brisk” (infiltrato linfocitario a livello del fronte di crescita del tumore o permeazione diffusa del tumore). Sistemi alternativi di grading di TIL (basati su una combinazione di densità e distribuzione di linfociti) ed utilizzati in studi più recenti (20) non sono stati ad oggi validati. La recente classificazione del melanoma a cura del *The Cancer Genome Atlas Network* (22) ha inoltre indirettamente confermato il significato prognostico dei TILs in quanto la presenza di un cosiddetto “immune” subtype è risultato associato statisticamente ad una prognosi più favorevole, indipendentemente dal tipo di mutazione presente.

4.2.8 Regressione

Nel melanoma, si definisce “regressione” istopatologica la sostituzione/obliterazione parziale (segmentale) o completa delle cellule tumorali associata ad infiltrato infiammatorio mononucleare, melanofagi e/o neovascolarizzazione e fibrosi dermica. Il significato prognostico della regressione ed il suo ruolo predittivo sullo stato del linfonodo sentinella sono ampiamente dibattuti (11;20;23-27). E’ stato dimostrato che nei melanomi in fase di crescita radiale la presenza di fenomeni di regressione influenzi negativamente la prognosi in analisi multivariata (10) ma ciò non è stato confermato in altri studi (19;27-28). E’ stato suggerito che la presenza di estesi fenomeni di regressione possa determinare una sottostadiazione del tumore primitivo. Sebbene l’interpretazione degli studi pregressi non sia ad oggi conclusiva a causa della

scarsa standardizzazione dei criteri istopatologici utilizzati e della bassa riproducibilità interosservatore (27), si raccomanda di riportare nel referto anatomo-patologico la presenza di regressione (in fase intermedia o tardiva) estesa ($\geq 75\%$ in estensione orizzontale, secondo il protocollo proposto dal College of American Pathologists - CAP nel 2017 (29))

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.

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 (30). Nella classificazione AJCC 2018, la presenza di microsatelliti, anche 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 (31).

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.

4.2.10 Classificazione molecolare

Il melanoma cutaneo presenta un'alta prevalenza di mutazioni somatiche, sia nelle lesioni primarie che – e in misura maggiore - nelle lesioni metastatiche, con un tasso medio di mutazioni stimato essere superiore a 20 mutazioni per megabase (32). Circa tre quarti (range, 70-80%) di queste varianti sono rappresentate da sostituzioni C>T, che risultano essere strettamente dipendenti da un effetto mutageno dei raggi ultravioletti (cosiddetta “UV signature”) (33) Nel corso degli ultimi anni sono state identificate specifiche mutazioni in geni che codificano per chinasi coinvolte nella via di trasmissione del segnale delle chinasi RAS/RAF/MEK/ERK (Mitogen Activated Protein Kinases; MAPK), responsabile della regolazione dei processi di proliferazione, invasione e sopravvivenza cellulare. Attualmente, sulla base di analisi mutazionali più approfondite mediante approcci di next-generation sequencing (NGS), vengono considerati i seguenti distinti sottotipi molecolari sulla base degli assetti mutazionali: casi con mutazioni attivanti il gene *BRAF*, casi con mutazioni attivanti i geni *RAS* (includendo le tre isoforme: HRAS, KRAS e, soprattutto, NRAS), casi senza mutazioni in questi due geni (con prevalenza di mutazioni inattivanti il gene *NF1* - che determinano attivazione funzionale dei geni *RAS*; le mutazioni in *NF1* sono tuttavia presenti – a minor frequenza - anche negli altri due sottogruppi) (34). Qui di seguito è riportata la tabella con i tre principali sottotipi mutazionali del melanoma e la coesistenza di geni mutati più o meno frequentemente ovvero portatori di riarrangiamenti genomici.

Sottotipo	Geni più frequentemente mutati (≥10% dei casi)	Geni meno frequentemente mutati (<10% dei casi)	Geni con riarrangiamenti genomici
<i>BRAF</i> mutato	TP53, CDKN2A, PTEN, ARID2	PPP6C, NF1, MAP2K1, RAC1, IDH1, DDX3X, SNX31, TACC1, CTNNB1, PREX2, PIK3CA, STK19, EZH2, FBXW7, RB1, WT1	CDKN2A-del, CCND1-ampl, PTEN-del, MITF-ampl, TERT-ampl
<i>RAS</i> mutato	CDKN2A, TP53, ARID2, NF1, PPP6C	DDX3X, RAC1, IDH1, PTEN, MAP2K1, RB1, TACC1, PREX2, CTNNB1, FBXW7, PIK3CA, STK19, WT1	CDKN2A-del, PTEN-del, CCND1-ampl, TERT-ampl, MITF-ampl, KIT-ampl, CDK4-ampl
<i>non-BRAF/non-RAS</i> mutato	NF1, TP53, ARID2, RAC1	KIT, CDKN2A, PTEN, IDH1, MAP2K1, RB1, SNX31, PPP6C, PIK3CA, STK19,	CDKN2A-del, CCND1-ampl, PTEN-del, TERT-ampl, CDK4-ampl, KIT-

		EZH2, WT1, PREX2	ampl, MITF-ampl
--	--	------------------	-----------------

del, gene deletion; ampl, gene amplification

Le analisi NGS hanno chiaramente indicato che le mutazioni a carico dei geni *BRAF*, *NRAS* e *c-KIT* sono in genere mutualmente esclusive (<3% di casi con coesistenza di mutazioni in *BRAF* e *NRAS*), confermando i dati precedenti ottenuti con le analisi mutazionali convenzionali.

Quesito 7: Nei pazienti con melanoma in stadio III o in stadio IV è indicata la determinazione dello stato mutazionale di *BRAF*?

Nel melanoma, il gene *BRAF* è mutato nel 45-50% dei casi; la mutazione più diffusa (85-90% dei casi) è rappresentata dalla sostituzione di una valina con acido glutammico al codone 600 (V600E). Le rimanenti mutazioni *BRAF* si verificano spesso allo stesso codone: V600K (la più frequente; <10% dei casi), V600D e V600R; le mutazioni in codoni diversi da V600 non sono comuni (tra questi, K601 è quella più prevalente). L'attivazione oncogenica costitutiva di *BRAF* promuove la stimolazione continua e incontrollata della proliferazione cellulare. Esiste una relazione inversa tra la prevalenza della mutazione *BRAF* e l'età di insorgenza del melanoma: >50% dei pazienti <30 anni e solo il 25% \geq 70 anni presenta un melanoma con *BRAF* mutato. Inversamente, mutazioni non-V600E (incluse quelle V600K) sono state trovate in <20% dei pazienti <50 anni e >40% in quelli \geq 70 anni (35). La dimostrazione che il *BRAF* è mutato nella maggioranza (>50%) dei nevi comuni suggerisce che la sua attivazione oncogenica è una condizione necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo del melanoma (che è infatti considerata evento di iniziazione nella trasformazione in senso neoplastico dei melanociti) (36).

La mutazione *BRAF*-V600 ha oggi un significato prevalentemente predittivo nella gestione del paziente con melanoma, in quanto identifica una potenziale sensibilità al trattamento con la combinazione di *BRAF* e *MEK* inibitori (*target therapy*). Nei pazienti con melanoma avanzato (stadio IV o III inoperabile) oppure con

melanoma in stadio III radicalmente operati e con mutazione BRAF-V600 può essere presa in considerazione la terapia con BRAF e MEK inibitori (37-45).

Per la descrizione degli studi in dettaglio si rimanda ai capitoli riguardanti la terapia adiuvante (capitolo 6) e il trattamento della malattia avanzata (capitolo 9).

Limiti: Gli studi che dimostrano un beneficio clinico dalla terapia con BRAF e MEK inibitori nei melanomi con mutazione di BRAF non presentano limiti di rilievo.

Bilancio beneficio/danno: La determinazione dello stato mutazionale di BRAF è utile per la pianificazione della strategia terapeutica del paziente pertanto il bilancio rischio/beneficio è considerato positivo

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti con melanomi in stadio III o IV dovrebbe essere presa in considerazione la determinazione dello stato mutazionale di BRAF (37-45).	Positiva forte
√	Per la valutazione dello stato mutazionale nei melanomi in stadio IV si suggerisce di selezionare in prima istanza i tessuti di melanoma metastatico, in quanto essi possono sia rappresentare le lesioni tumorali di più recente sviluppo sia essere costituiti da una preponderante popolazione cellulare neoplastica. Laddove questo non fosse possibile e nei melanomi in stadio III è indicato eseguire l'indagine mutazionale sul campione tissutale del melanoma primitivo. In tal senso, è stata dimostrata una buona concordanza nel pattern mutazionale dei geni <i>BRAF</i> tra lesioni metastatiche e tumore primitivo nei pazienti con melanoma in stadio avanzato, anche con le metodiche di analisi molecolare più innovative (vedi sotto) (46-47).	Positiva forte
√	In considerazione dell'eterogeneità intertumorale, qualora l'analisi molecolare fosse stata effettuata sul tessuto primitivo con risultato <i>wild-type</i> , va considerata l'opportunità di ripetere l'analisi mutazionale di <i>BRAF</i> sulle metastasi accessibili (48).	Positiva forte
COI: Dr Ascierio, Dr Botti, Dr Caracò, Dr Chiarion-Sileni, Dr Mandalà, Dr Palmieri astenuti dalla votazione della raccomandazione		

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 portatori di mutazioni nel gene *BRAF* (alla stessa frequenza riscontrata nei melanomi; vedi sopra).

Lo stato mutazionale di *BRAF* può essere valutato mediante metodiche con diverso grado di sensibilità e specificità. L'analisi mutazionale si può basare su metodiche di screening a livello proteico (quali il test immunohistochimico) e metodiche di tipo molecolare su DNA genomico quali: sequenziamento nucleotidico mediante approccio convenzionale basato su metodo Sanger e mediante approccio innovativo di *next-generation sequencing* (NGS), il pirosequenziamento, la Real-Time PCR e la spettrometria di massa (Sequenom).

La valutazione immunohistochimica ha dimostrato elevata sensibilità (limite di rilevazione di alleli mutati pari a 3-5%) ed elevata specificità (98%) per un rapido riconoscimento della sola mutazione BRAF-V600E (49-50). Dati recenti indicano che la combinazione dell'analisi immunohistochimica per il riconoscimento della mutazione BRAF-V600E, come metodo di screening rapido e affidabile, con un test mutazionale di tipo molecolare – che rimane la metodica standard di riferimento (obbligatoria)-, sia in grado di fornire il massimo livello di sensibilità e specificità nell'identificazione dei casi mutati (51-53). Nel caso di discordanza tra le due metodiche utilizzate, viene effettuata ulteriore analisi molecolare con una metodica molecolare aggiuntiva.

Le metodiche molecolari comunemente utilizzate sono:

- il sequenziamento diretto con metodo Sanger, che presenta la minore sensibilità diagnostica (limite di rilevazione pari a 15-20%), ma riesce ad identificare tutte le mutazioni presenti nelle regioni genomiche analizzate (specificità pari a 100%; *comprehensive*);

- il sequenziamento mediante *next-generation sequencing* (NGS), che è generalmente basato sull'impiego di pannelli multigenici che consentono il rilevamento simultaneo di migliaia di varianti nei principali geni candidati, utilizzando quantità limitate di DNA e con una elevata sensibilità diagnostica (limite di rilevazione pari a 1-2%) e la capacità di identificare tutte le mutazioni presenti nelle regioni genomiche analizzate (specificità pari a 100%; *comprehensive*)
- La spettrometria di massa per acidi nucleici, che è generalmente basata sull'impiego di pannelli multigenici che consentono il rilevamento simultaneo di centinaia di varianti nei principali geni candidati, utilizzando quantità limitate di DNA e con una elevata sensibilità diagnostica (mediamente del 5%) ed una elevata copertura mutazionale;
- il pirosequenziamento, che presenta una maggiore sensibilità (limite di rilevazione pari a 5-8%) ed una elevata copertura mutazionale (specificità pari a 90%; *near comprehensive*);
- la *real-time* PCR che presenta la più elevata sensibilità (limite di rilevazione pari a 0.5-3%) ma riesce ad identificare un numero limitato di mutazioni nelle regioni genomiche analizzate, dipendente dal set di primers utilizzati nella PCR (specificità per singola variante pari a 98%) (49;51;53-54).

Per le raccomandazioni e criticità tecniche (inclusi i maggiori dettagli sulle metodologie da utilizzare) relative alla determinazione dello stato mutazionale di *BRAF* si fa riferimento al documento riguardante le raccomandazioni 2019 sulla valutazione dello status mutazionale nel melanoma (www.aiom.it).

Quesito 8: Nei pazienti con melanoma stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di *NRAS*?

Sulla base del dato che le mutazioni *NRAS* sono pressoché mutualmente esclusive con quelle *BRAF* (<3% di casi con coesistenza di mutazioni in *BRAF* e *NRAS*; vedi sopra). Le mutazioni del gene *NRAS* più frequentemente riportate nel melanoma sono quelle a carico del codone 61 (Q61K/L/R/H) e, a minor prevalenza, quelle nel codone 12 (G12C/R/S/A/D/V) e 13 (G13D) (32-34).

Ad oggi, il rilievo della mutazione di *NRAS*, può essere utile per l'inserimento di pazienti in studi clinici.

Limiti: Ad oggi non esistono studi clinici che supportino l'utilizzo di terapia target specifica per il melanoma con mutazione *NRAS*. Due studi clinici (uno studio di fase II e uno studio di fase III randomizzato, per la cui descrizione si rimanda al paragrafo 9.2.3) hanno dimostrato solo una minima efficacia terapeutica del MEK inibitore binimetinib nei pazienti con melanoma avanzato e mutazione *NRAS* (55-56).

Bilancio beneficio/danno: Considerato il beneficio potenziale dell'inserimento di pazienti in studi clinici il rapporto rischio/beneficio della determinazione di *NRAS* è considerato favorevole

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nei pazienti con melanoma in stadio IV o III non operabile ed assenza di mutazioni <i>BRAF</i> può essere presa in considerazione la determinazione dello stato mutazionale di <i>NRAS</i> .	Solo in studi clinici
COI: dr Ascierio astenuto dalla votazione della raccomandazione		

*Opinione espressa dal panel

Per la tipologia di campione biologico da sottoporre ad analisi si rimanda alle considerazioni già discusse per la determinazione dello stato mutazionale di *BRAF*.

Quesito 9: Nei pazienti con melanoma stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di *c-KIT*?

Considerata la frequenza della mutazione di *c-KIT* nei sottotipi di melanomi (1-3% dei melanomi totali; 20% melanomi mucosali; 15% melanomi acrali, 3% melanomi su cute cronicamente fotoesposta, quasi totale assenza nei melanomi in aree cutanee non esposte cronicamente) (57-60), la valutazione dello stato

mutazionale di *c-KIT* è indicata nei melanomi acrali e mucosali - dopo la valutazione dello stato mutazionale di *BRAF* (sempre in base al dato che entrambe le mutazioni sono mutualmente esclusive; vedi sopra).

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 (altre mutazioni del gene *c-KIT* descritte nel melanoma sono V599A, D816H, D820Y).

Nei melanomi avanzati con mutazione di *c-KIT* è indicato il trattamento con immunoterapia. Alcune, seppur limitate, esperienze cliniche con studi di fase II hanno evidenziato risposte obiettive con l'uso di c-KIT inibitori nei melanomi che presentano mutazioni all'esone 9, 11 o 13.

Lo studio di Kim et al (60) di fase II (con obiettivo la determinazione della risposta obiettiva) ha valutato il trattamento con imatinib (400 mg BID) in 21 pazienti con melanoma avanzato e mutazione di una Protein Tyrosin Kinasi (*c-kit*, *PDGFR*, *c-abl*, or *abl-related gene*). Si è registrata una sola risposta obiettiva in un paziente con mutazione di *c-KIT*. Nessun paziente ha dovuto interrompere il trattamento per tossicità, le tossicità più frequenti di grado 3 o 4 sono state fatigue ed edema

Lo studio di Hodi et al (61), di fase II, ha valutato 24 pazienti con melanoma avanzato e presenza di mutazione o amplificazione di *c-KIT* trattati con imatinib (400 mg QD). L'obiettivo primario era il Response Rate e il Time To Progression (TTP) In questo studio si è registrato RR pari al 29% (95% CI, 13-51%) sui 24 pazienti valutabili. Il TTP mediano è stato pari a 3.7 mesi (95% CI 2.6-5.6 mesi). Il Disease Control Rate è stato pari al 50% con una sostanziale differenza tra i casi con mutazione (77%) e amplificazione di *c-KIT* (18%). Una tossicità di grado 4 è stata riportata in 3 pazienti e una tossicità di grado 3 in 7 pazienti.

Lo studio di Carvajal et al (62) di fase II ha valutato 28 pazienti con melanoma avanzato e alterazione del gene *c-KIT* trattati con imatinib (400 mg BID). L'obiettivo primario era il RR. Lo studio ha registrato un RR del 16% (95% CI 2-31%). Le tossicità di Grado 3 e 4 più frequenti sono stati la fatigue (7%), la tossicità dermatologica (eritema, 7%) e midollare (anemia 11%, linfopenia 18%).

Limiti: La principale limitazione di questi studi è la scarsa numerosità della casistica e la difficoltà nella trasferibilità del dato, anche in relazione all'opportunità di trattamento con immunoterapia negli ultimi anni.

Bilancio beneficio/danno: Considerato il potenziale beneficio della terapia con c-KIT inibitori in presenza di mutazione di *c-KIT*, il bilancio è considerato positivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con melanoma acrale o mucosale in stadio IV o III non operabile ed in assenza di mutazioni BRAF la determinazione dello stato mutazionale di <i>c-KIT</i> dovrebbe essere presa in considerazione (60-62).	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Per la tipologia di campione biologico da sottoporre ad analisi si rimanda alle considerazioni già discusse per la determinazione dello stato mutazionale di *BRAF*.

In Italia imatinib è stato approvato in legge 648 (Determina Aifa del 5 luglio 2017) per i melanomi metastatici inoperabili con *c-KIT* mutato (esone 11 e 13), non trattabili con immunoterapia o in progressione dopo immunoterapia. La dose di imatinib è di 400 mg die, che può essere incrementata in caso di progressione a 600 o 800 mg die.

Nell'ipotesi di una prossima autorizzazione all'utilizzo di inibitori di TRK (TRKi) nei pazienti con melanomi portatori di specifiche fusioni nei geni *NTRK1/2/3* (che codificano le rispettive proteine TRK-A/B/C), si potrà procedere ad un test predittivo da effettuarsi su tessuto proveniente sia da pazienti adulti che pediatrici.

Negli studi clinici che hanno portato all'approvazione FDA a dicembre 2018 del farmaco TRKi Larotrectinib c'è indicazione per l'esecuzione di analisi immunoistochimica seguito da test molecolare confirmatorio (63-64).

4.2.11 Diagnosi istopatologica di lesioni melanocitarie ambigue

Un numero di lesioni melanocitarie certamente non trascurabile 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 si suggerisce la revisione collegiale interna dei preparati istopatologici seguita da eventuale richiesta di secondo parere esterno, preferibilmente in ambito regionale.

Nei casi dubbi, in supporto della diagnosi morfologica, può essere indicato l'utilizzo di un pannello di indagini immunohistochemiche ed ibridazione in situ fluorescente (FISH), la cui lettura richiede operatori esperti ed appropriate linee guida per l'interpretazione. Sebbene la aCGH 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 (65) riportata per esteso in Tabella 3 (questo sistema di stadiazione è entrato in vigore dal gennaio 2018).

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	Presente
	0,8-1,0 mm	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
<i>Categoria N^{^^}</i>	<i>N° di linfonodi regionali coinvolti</i>	<i>Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi^{^^^}</i>
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	Non valutato o non specificato
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 essere 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 melanoma cutaneo primitivo 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

Modello refertazione linfonodo sentinella consigliata dal Panel

Per il protocollo di campionamento, immunocolorazione e refertazione del linfonodo sentinella si suggerisce di adottare le raccomandazioni dell'EORTC Melanoma Group (66). Si sottolinea che secondo l'attuale sistema di stadiazione, il linfonodo sentinella è considerato positivo anche in presenza di cellule tumorali isolate, evidenziate solamente con colorazioni immunostochimiche quali pS100, SOX-10 o Melan A/MART-1.

Nel referto del linfonodo sentinella si raccomanda di riportare i seguenti parametri:

- Metastasi (presente/i vs. assente/i)
- Sede della metastasi: sottocapsulare, parenchimale, combinata (sottocapsulare e parenchimale), estesa confluyente, estesa multifocale;
- Dimensione massima del focolaio metastatico maggiore (misurato in millimetri con approssimazione al 0,1 mm e specificando la sede);
- Numero di metastasi: 1, 2-5, 6-10, 11-20 and >20
- Estensione extracapsulare (assente vs. presente);
- Presenza di cellule neviche (capsulari e/o trabecolari).

5. Trattamento della malattia iniziale

5.1 Chirurgia del melanoma primitivo

Quesito 10: *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 (1)) 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 (2)) e WHO (3) avevano randomizzato i pazienti a ricevere un allargamento di 1 vs 3 cm; uno studio (Intergruppo (4)) aveva comparato un allargamento di 2 vs 4 cm; due studi (Francese (5) e Svedese (6)) 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 2 mm), 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 relativi 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.

Nel 2016 è stato presentato il follow-up esteso delle sole OS e MSS dello studio BAP/MSG. Con una mediana di follow-up 8.8 anni, la OS non è risultata statisticamente significativa HR=1.14 (95% CI 0.96–1.36) mentre la MSS ha riportato un HR=1.24 (95%CI 1.01-1.53) a favore del margine più esteso (7).

Recentemente è stato pubblicato un ulteriore studio randomizzato da Ujtés et al (8). In questo studio 936 pazienti con melanoma di spessore > 2mm venivano randomizzati a ricevere un allargamento di 2 vs 4 cm. L'obiettivo primario era la OS e il coprimario endpoint era la Melanoma Specific Survival (MSS). Ad un followup mediano di 19.6 anni non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa in termini né di OS né di MSS (HR=0.98, 95%CI 0.83-1.14 e HR=0.95, 95% CI 0.78-1.16, rispettivamente).

Limiti: Gli studi presentavano alcuni problemi metodologici 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. Lo studio di Utjés et al non ha raggiunto il target prefissato.

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.

Bilancio beneficio/danno: 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 delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	L'asportazione di tutti i melanomi con un'escissione chirurgica la cui ampiezza è correlata con le caratteristiche del primitivo, dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione. I margini di escissione devono essere determinati in base allo spessore della lesione primitiva (1;7-8).	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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 (variante di melanoma in situ a lento decorso, che colpisce maggiormente con estese lesioni il volto degli anziani), stante l'estensione spesso sub-clinica e la presenza di iperplasia melanocitaria giunzionale atipica che talora si estende per parecchi centimetri oltre il limite clinicamente 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 essi non sono impiegati routinariamente (9-10).

Una recente survey proposta a 3308 dermatologi membri dell'Associazione Europea dei Dermatologi e Venereologi (EADV) ha evidenziato che l'opzione terapeutica di prima scelta è quella chirurgica (97.6%) seguita dall'applicazione topica di imiquimod (49.7%), radioterapia (26.9%) ed infine dalla crioterapia (25.2%).

Analizzando nel dettaglio i trattamenti nelle differenti fasce d'età emerge come al di sotto dei 60 anni è maggiormente preferito il trattamento chirurgico delle lesioni (94.9% contro il 66.8% della fascia d'età superiore ai 70 anni), nei pazienti al di sopra di 70 anni sono invece proporzionalmente maggiormente utilizzate opzioni non chirurgiche quali la radioterapia (17%), l'imiquimod topico (30.6%) o il semplice follow up delle lesioni (19.6%) (11).

Una revisione sistematica della letteratura riguardante il trattamento della lentigo maligna mediante applicazione topica di imiquimod ha analizzato 44 lavori della letteratura, di questi 26 sono *case report*, 11 studi open label, 3 studi retrospettivi ed un trial prospettico randomizzato. Un totale di 509 pazienti per complessivi 514 casi di lentigo maligna sono stati inclusi, il 93.1% delle lesioni erano localizzate a livello del distretto testa-collo, il 6.9% a livello di tronco ed estremità.

Nei vari lavori analizzati i protocolli di trattamento delle lesioni con imiquimod topico variavano da 15 a 440 applicazioni complessive, con una frequenza di applicazione variabile da 1 volta al giorno fino ad 1 volta a settimana per un periodo di trattamento variabile dalle 4 alle 36 settimane.

Una remissione clinica completa delle lesioni è stata ottenuta nel 78.3% dei pazienti mentre nel 16.8% dei pazienti si è avuta una remissione clinica parziale con persistenza di pigmentazione residua, nel 4.9% dei pazienti non si è invece avuta alcuna risposta.

In 370 pazienti (72.7% del totale) al completamento del trattamento è stata eseguita una biopsia delle lesioni trattate che ha dimostrato una completa clearance istologica nel 77% dei casi e assenza di clearance istologica nel 23%. Il periodo medio di follow up delle lesioni è stato 21.9 mesi con recidiva di lesione nel 2.2% dopo un periodo medio di followup di 18.6 mesi. Nell'1.8% dei casi si è avuta l'evoluzione della lesione in lentigo maligna melanoma a distanza in media di 3.9 mesi dal completamento del trattamento.

Dai dati ottenuti emerge come l'applicazione topica di imiquimod 6-7 volte alla settimana ha 6.47 volte più probabilità di risultare in una clearance clinica completa e 7.1 volte più probabilità di risultare in una clearance istologica completa rispetto all'applicazione da 1 a 4 volte alla settimana. In caso di mancata risposta al trattamento topico con imiquimod è sempre raccomandata l'escissione chirurgica della lesione.

E' inoltre raccomandato un lungo follow up (di almeno 5 anni) al termine del trattamento con imiquimod (12).

In considerazione dell'elevato rischio di ripresa di malattia nei pazienti con Lentigo Maligna di Hutchinson trattati chirurgicamente con radicalità dei margini, di recente alcuni gruppi propongono l'elettrochemioterapia con risultati incoraggianti ma ancora in fase sperimentale. La possibilità di trattare una zona ampia evitando exeresi multiple e deficit funzionali rappresentano i presupposti di un trattamento "conservativo" con l'elettrochemioterapia riducendo il rischio di ripresa locale (13).

5.1.1 Trattamento chirurgico dei linfonodi

La ricerca del linfonodo sentinella è un momento fondamentale per la stadiazione chirurgica del melanoma (14).

Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore del melanoma o alla presenza di mitosi (15-19): in un melanoma con spessore <1 mm 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 ed aumenta fino al 60% per melanomi con spessore superiore a 4 mm.

Tecnica del linfonodo sentinella

La tecnica del linfonodo sentinella è una procedura considerata minimamente invasiva che permette di valutare lo stato di coinvolgimento 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 linfoscintigrafia 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 confrontato 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%) (20).

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%).

GRADE Quesito 11: Nei pazienti con melanoma in Stadio pT1b, pT2, pT3 e pT4 e senza evidenza di linfonodi clinicamente evidenti è indicata la biopsia del linfonodo sentinella?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con melanoma pT1b, pT2, pT3, pT4 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 del 2014 (14) 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 del 2016 (15) 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 $\geq 1/\text{mm}^2$ 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 Prove

La qualità delle prove 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. È stata rilevata una sostanziale eterogeneità tra gli studi ($I^2= 61\%$), 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 prove: MOLTO BASSA

COI: Nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Quesito 12: Nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione > 75% è indicata la biopsia del Linfonodo Sentinella?

Morton et al. nel trial MLST-1 (14) 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 prove, altri studi sono stati elaborati per valutare il ruolo della regressione come fattore condizionante lo stato del LS. Maurichi et al. (21) 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).

Limiti: 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. (22) in uno studio retrospettivo condotto su una corte di 931 pazienti con melanomi a diverso spessore sottoposti a BLS, di cui 210 con spessore $\leq 1\text{mm}$, hanno analizzato diversi potenziali fattori predittivi dello stato del LS. Lo studio ha evidenziato nei melanoma con spessore $\leq 0.75\text{ mm}$ 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. (22) 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.

Limiti: 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 focalizzandosi quindi sui melanomi sottili). Da rilevare inoltre un'eterogeneità in termini di qualità degli studi tra quelli selezionati.

Bilancio beneficio/danno: 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 delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione > 75% può essere consigliata la biopsia del linfonodo sentinella (21-23).	Positiva debole
COI: Dr Santinami astenuto dalla votazione della raccomandazione		

Quesito 13: 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 (24) hanno eseguito uno studio retrospettivo su una popolazione di 15 donne trattate per melanoma cutaneo in gravidanza. L'obiettivo era valutare l'impatto della BLS sull'outcome materno e fetale. Le pazienti sono state sottoposte a biopsia del linfonodo sentinella (BLS) in corso della gravidanza combinando Blu di metilene e radio colloide (in media alla 20° settimana) senza riscontro di eventi avversi.

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

La metodica appare sicura sicura anche per le pazienti in gravidanza ma si raccomanda 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).

Gentilini O et al (25) hanno valutato retrospettivamente 12 donne sottoposte in gravidanza a BLS per carcinoma mammario con linfoscintigrafia. Lo studio si proponeva di valutare l'efficacia della metodica e il possibile impatto sull'outcome materno-fetale. 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 linfoscintigrafia. Anche in questo lavoro si evidenzia la fattibilità e la sicurezza della metodica.

Broer N. et al (26), riportano l'esperienza di una serie retrospettiva su 5 pazienti, trattate per melanoma durante la gravidanza. Le pazienti erano state sottoposte ad asportazione del primitivo in anestesia locale, rimandando il completamento del trattamento chirurgico al termine della gravidanza (uno dei pazienti aveva eseguito BLS durante la gravidanza). L'obiettivo era la descrizione del percorso terapeutico. .

Limiti: I principali limiti sono la scarsa numerosità dei pazienti, il carattere retrospettivo degli studi e l'assenza di un gruppo di controllo.

Bilancio beneficio/danno: In base alle prove a disposizione, dopo attenta valutazione con la paziente, può essere giudicato favorevole il rapporto rischio/beneficio della procedura del linfonodo sentinella dopo il 3° mese di gravidanza e senza blu di metilene. I coloranti vitali come il blu di metilene hanno un basso rischio di eventi anafilattici (<1%) ma possono avere effetti teratogeni (27). Per tale motivo se ne sconsiglia l'utilizzo in gravidanza. E' necessario spiegare attentamente rischi e benefici alle pazienti prima del trattamento

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La ricerca del linfonodo sentinella può essere presa in considerazione anche in corso di gravidanza (dopo il terzo mese di gravidanza e senza colorante vitale) (24-26).	Positiva debole
COI: nessun conflitto		

Quesito 14: Nei pazienti con tumore di Spitz atipico è indicata la biopsia del linfonodo sentinella?

Lo studio pubblicato da Lallas pubblicato nel 2014 (28) 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: i) diagnosi istopatologica di tumore di Spitz atipico, nevo di Spitz marcatamente atipico, proliferazione

melanocitaria atipica epitelioide ad incerto potenziale biologico, neoplasia epitelioide 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 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 regionale. Sei (1%) dei 541 pazienti hanno sviluppato metastasi oltre i linfonodi regionali e sono andati 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.

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: 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. Specialmente nella popolazione pediatrica, appare ragionevole eseguire una asportazione completa della lesione ed un attento follow-up clinico e radiologico.

Qualità globale delle prove	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 (28).	Negativa debole
√	Previa discussione in ambito multidisciplinare, la biopsia del linfonodo sentinella potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi selezionati nei quali, in virtù della particolare complessità diagnostica, non sia possibile escludere con certezza una diagnosi di melanoma e previa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici).	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

Dissezione linfonodale completa

GRADE Quesito 15: *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 non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione.

Forza della raccomandazione: **NEGATIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Lo studio pubblicato da Faries et al nel 2017 (29), 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 protocollo 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 (30), 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). All'ASCO 2018 sono stati presentati i dati dell'analisi finale dello studio con un follow-up mediano di 72 mesi; a 5 e 10 anni la DMFS era di 67.6% e 55.8% nel braccio osservazione e di 64.9% e 55.5% nel braccio interventistico, rispettivamente. Anche la OS a 10 anni era simile tra i due bracci (62.8% vs 61.9% nel braccio osservazione e interventistico, rispettivamente) (31).

La valutazione sull'opportunità o meno della dissezione linfonodale di completamento non appare avere un'impatto sull'equità di accesso alle cure, mentre l'intervento potrebbe porre problematiche di accettabilità e fattibilità dello stesso.

Complessivamente, valutati i benefici e i possibili eventi avversi legati alla procedura chirurgica si stima sfavorevole il rapporto rischio/beneficio della dissezione linfonodale di completamento.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	0	8	0	0	0	8

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 Prove

La qualità delle prove 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 inconsistenza 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 prove: BASSA

COI: Dr. Testori astenuto dalla votazione della raccomandazione

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Quesito 16 Nei pazienti con metastasi linfonodali regionali clinicamente patologiche è indicata la linfadenectomia radicale?

La presenza di metastasi linfonodali clinicamente patologiche, accertate mediante citologia o biopsia chirurgica, è un evento che si manifesta in relazione allo spessore della lesione primitiva e rappresenta un evento peggiorativo della prognosi. L'intervento chirurgico di linfadenectomia radicale rappresenta la terapia di prima scelta, anche se non esistono evidenze scientifiche derivanti da studi randomizzati, ma tale indicazione è supportata da numerose analisi retrospettive e/o prospettive. In un'analisi retrospettiva di

Balch et al (32) su circa 200 pazienti con metastasi linfonodali, l'importanza del trattamento chirurgico era dimostrata dalla possibilità terapeutica dell'intervento, nonché dalla necessità di stadiare la malattia per un'eventuale terapia adiuvante. A distanza di 40 anni le indicazioni al trattamento chirurgico sono ancora le stesse. Lo stato linfonodale rappresenta un importante fattore prognostico

Lo stato linfonodale è infatti il fattore prognostico più importante nello studio di Morton et al (33). In questo studio retrospettivo sono stati valutati 1134 pazienti con metastasi linfonodali trattati presso una singola istituzione negli anni dal 1971 al 1989 con una sopravvivenza a 10 anni di circa il 40% dei casi con il solo trattamento chirurgico. Il coinvolgimento linfonodale identificava un gruppo eterogeneo di pazienti con una sopravvivenza variabile dal 14% al 79% ed il numero dei linfonodi metastatici era il più importante fattore prognostico. Il trattamento chirurgico dei linfonodi regionali metastatici permetteva una migliore stadiazione e l'opportunità di eventuali ulteriori trattamenti adiuvanti seppur in epoche con limitate possibilità terapeutiche sistemiche.

Limiti: 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).

Lo studio di Rossi et al (34), un'analisi retrospettiva multicentrica italiana di 2507 casi di pazienti con metastasi linfonodali, ha valutato come obiettivo il ruolo prognostico della linfoadenectomia. Ad una mediana di follow-up di 54 mesi, il numero di linfonodi resecati si è dimostrato una variabile significativamente associata alla melanoma-specific survival in analisi multivariata (HR=0.85, 95% CI 0.76-0.94). Un numero adeguato di linfonodi asportati permette una migliore stadiazione della malattia. I casi con meno di 11 linfonodi asportati avevano una sopravvivenza inferiore ai pazienti in cui venivano escissi almeno 11 linfonodi. In base a questo studio è consigliato asportare il seguente numero minimo di linfonodi a seconda della sede della dissezione: 7 linfonodi per quella laterocervicale (≤ 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.

Limiti: Le limitazioni di questo studio risiedono nella natura retrospettiva dell'analisi, nell'ampio range temporale, nell'assenza di dati sulle terapie adiuvanti e sugli eventi avversi associati alla chirurgia.

Bilancio beneficio/danno: Tenuto conto del beneficio e dei possibili rischi, nel caso di metastasi clinicamente evidenti ai linfonodi regionali è raccomandata la linfadenectomia radicale

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con linfonodi regionali clinicamente patologici l'esecuzione della linfadenectomia radicale dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (33-34).	Positiva forte
√	La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC, confermate da prelievo citologico o bioptico). 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.	Positiva forte
COI: Dr Santinami astenuto dalla votazione della raccomandazione		

Il tempo intercorso tra la diagnosi e la chirurgia definitiva non sembrerebbe incidere sulla prognosi (almeno per lo stadio II e III) (35-36).

6. Stadiazione clinico/strumentale

Quesito 17: È indicato eseguire una stadiazione strumentale nei pazienti con diagnosi di melanoma in base allo stadio?

Uno studio prospettico (1) ha valutato 100 pazienti con melanoma di spessore superiore a 1 mm sottoposti a stadiazione radiologica (eco linfonodi e addome, rx torace, TAC, PET) e biopsia del linfonodo sentinella. Il linfonodo sentinella è risultato positivo in 26 pazienti. La sensibilità e la specificità per la diagnosi di

linfonodo metastatico è stata del 8% e del 88% per l'ecografia e del 8% e 100% per la PET, rispettivamente. Vista clinica ed ecografia in combinazione hanno evidenziato la maggior parte dei pazienti con interessamento linfonodale macroscopico (3% della casistica). In 9 casi la stadiazione ha evidenziato malattia a distanza. Un altro studio prospettico (2) ha valutato una casistica di 89 pazienti con melanoma di spessore > 1mm o ripresa di malattia cutanea localizzata. I pazienti sono stati sottoposti a FDG-PET e biopsia di linfodo sentinella (l'interpretazione della PET è stata tenuta cieca rispetto al dato del linfonodo istologicamente esaminato). La sensibilità e la specificità della PET è stata del 16.7% e 95.8%, rispettivamente con un PPV del 50% e un NPV del 81.9%.

Sempre lo stesso gruppo ha pubblicato i dati di 144 pazienti (3) con melanoma dello spessore superiore a 1 mm (mediana=2.6mm) o con evidenza di ripresa locoregionale di malattia oppure con evidenza di metastasi in transit. I pazienti sono stati sottoposti FDG-PET, ecografia linfonodali, tecniche di radiologia convenzionale per indagare i reperti sospetti in PET e follow-up radiologico ogni 3-6 mesi. La valutazione della PET è stata fatta in cieco rispetto alle altre indagini. Il 23.6% dei pazienti è risultata in stadio IV alla ripresa di malattia. La sensibilità della PET è stata del 21% per la diagnosi di metastasi linfonodali con specificità del 97%. Escludendo i pazienti con metastasi encefaliche, la sensibilità della PET per la diagnosi di lesioni a distanza è stata del 4% a fronte di una specificità del 86%.

Limiti:Questi studi presentano limitazioni in relazione alla numerosità della casistica e alla selezione dei pazienti. In assenza di una adeguata qualità delle evidenze il panel ha deciso di formulare delle raccomandazione sulla base delle proprie opinioni.

Bilancio beneficio/danno: Tenuto conto dei benefici e rischi potenziali di una stadiazione strumentale il panel ha definito delle raccomandazioni il cui rapporto beneficio/danno appare favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nel melanoma in situ i pazienti non dovrebbero eseguire alcuna stadiazione.	Negativa forte
*	Nel melanoma in Stadio IA <u>Stadiazione:</u> può essere eseguita con esami strumentali solo se clinicamente indicati.	Positiva debole
*	Nel melanoma in Stadio IB-IIA <u>Stadiazione:</u> può essere eseguita con ecografia addome e del bacino linfonodale; ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.	Positiva debole
*	Nel melanoma in Stadio IIB <u>Stadiazione:</u> può essere eseguita con TAC torace, ecografia addome e del bacino linfonodale; ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.	Positiva debole
*	Nel melanoma in Stadio IIC-III operabile <u>Stadiazione:</u> può essere eseguita con TAC o PET/TAC, ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.	Positiva debole
*	Nel melanoma in Stadio III inoperabile e IV <u>Stadiazione:</u> può essere eseguita con TAC o PET/TAC; 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; dosaggio LDH. Opzionale: FNAB o biopsia della lesione sospetta per conferma diagnostica o determinazione del profilo mutazionale. Ulteriori esami strumentali dovrebbero essere eseguiti solo se clinicamente indicati.	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

*Opinione espressa dal panel

7. Terapia adiuvante

GRADE **Quesito 18:** *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) non dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica alla luce delle terapie attualmente disponibili in setting adiuvante.

Può tuttavia essere preso in considerazione nei casi con melanoma ulcerato e in stadio IIB o IIC, per i quali non sono disponibili terapie adiuvanti di nuova generazione (immunoterapia o target therapy).

Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE

Descrizione delle prove

Sono state identificate due revisioni sistematiche sull'argomento (Mocellin 2013 e Ives 2017). La prima è stata esclusa in quanto non aggiornata, mentre quella di Ives 2017 è stata esclusa a causa di difetti metodologici nell'analisi dei dati (dati del gruppo di controllo inclusi due volte per diversi studi - sovrastima dell'effetto). È stato quindi deciso di estrarre i dati dagli studi primari. 8 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione (WHO, ECOG 1690, UKCCCR AIM-HIGH, DeCOG, francese CGM, MMCG austriaco, MG scozzese, Kleeberg 2004) (1-8). In tutti gli studi il trattamento è stato somministrato in setting adiuvante, a una dose bassa o molto bassa di INF-alfa (3 MU SC 3 volte alla settimana per 1,5, 2 o 3 anni o 3 MU SC al giorno per 3 settimane, 3 MU SC 3 volte per 49 settimane o 1 MU SC a giorni alternati per un anno). Gli studi inclusi avevano un disegno prospettico randomizzato e controllato di confronto tra l'interferone alfa a basso 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). Gli otto RCT hanno valutato in totale 3.216 pazienti. L'efficacia terapeutica dell'interferone in termini di sopravvivenza libera da malattia è stata determinata in tutti e 8 gli studi analizzati. L'interferone alfa a basso dosaggio in adiuvante è stato associato ad un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (HR = 0.88; 95% CI, 0.81-0.96) e della sopravvivenza globale (HR = 0.88; 95% CI 0.80-0.97). L'eterogeneità tra gli studi è risultata bassa (sopravvivenza libera da malattia: I² = 29%; sopravvivenza globale: I² = 4%). In termini assoluti, in media 43 pazienti su 1000 (da 10 su 1000 a 74 su 1000) non andrebbero incontro a decesso se trattati con INF alpha a basse dosi rispetto a non essere trattate. Come eventi avversi sono stati valutati fatigue di grado 3 e 4 e la depressione, 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.

Nessuno studio clinico preso singolarmente aiuta a 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.

Il rapporto beneficio/danno del trattamento con interferone a basse dosi è stato giudicato sfavorevole dal panel. Il panel considera equa la scelta di non raccomandare la terapia con interferone a basse dosi, che, alla luce dei recenti sviluppi in setting adiuvante, risulterebbe poco accettabile e fattibile.

Su decisione del panel viene posta una specifica sul possibile utilizzo nei melanomi ulcerati che siano in stadio IIB o IIC.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole

0	0	9	0	0	0	9
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 Prove La qualità globale delle prove è stata giudicata ALTA Nonostante ci sia un possibile bias di performance legato alla mancanza di ciecità per l'esito DFS, il risultato di tale esito è in linea (per dimensione e direzione) con gli altri due esiti ritenuti critici dal panel. Per questo motivo si è deciso di mantenere la certezza globale nelle prove come ALTA. Inoltre, pur avendo una fiducia nelle prove sugli esiti di danno MOLTO BASSA, questi sono stati votati come importanti e non critici dal panel.						
Qualità globale delle prove: ALTA						
COI: Dr Santinami astenuto dalla votazione della raccomandazione						

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

GRADE Quesito 19: *Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- α ad alte dosi (20MU/m² e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MU/m² sottocute TIW per 11 mesi) in terapia adiuvante?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da melanoma stadi IIC-III l'interferone ad alte dosi (20MU/M2 e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MU/M2 sottocute tiw per 11 mesi) non deve essere preso in considerazione come trattamento adiuvante.

Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE

Descrizione delle prove

Sono state identificate due revisioni sistematiche sull'argomento (Mocellin 2013 e Ives 2017). La prima è stata esclusa in quanto non aggiornata, mentre Ives 2017 è stata esclusa a causa di difetti metodologici nell'analisi dei dati (dati del gruppo di controllo inclusi due volte per diversi studi - sovrastima dell'effetto). È stato quindi deciso di estrarre i dati dagli studi primari. 8 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione (ECOG 1684, J Clin Oncol 35:885-892, ECOG 1690, NCCTG 83-7052, Sunbelt, EORTC 18991, EORTC 18952, Nordic) (9-15). In tutti gli studi il trattamento è stato somministrato in setting adiuvante, a una dose alta o intermedia di INF-alfa (20 MU/m²/d IV 5 giorni alla settimana per 4 settimane, poi 3 volte alla settimana a 10 MU/m²/d SC per 48 o 10 MU SC 5 volte alla settimana per 4 settimane, poi 10 MU SC 3 volte alla settimana per 2 anni). Solo lo studio EORTC 18991 ha somministrato PEG-INF 6 mg/kg/wk SC per 8 settimane. Poi 3 mg/kg/wk SC per 5 anni.

Gli studi inclusi avevano un disegno prospettico randomizzato e controllato di confronto tra l'interferone alfa ad alto o intermedio 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).

Sono stati analizzati otto RCT che hanno valutato in totale 5007 pazienti. L'efficacia terapeutica dell'interferone in termini di sopravvivenza libera da malattia è stata determinata in 8 studi analizzati. L'interferone alfa ad alto o intermedio dosaggio in adiuvante non sembra essere associato ad un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (HR = 0.84; 95% CI, 0.86-1.02) e della sopravvivenza globale (HR = 0.86; 95% CI 0.80-0.93). Non è stata trovata alcuna eterogeneità tra gli studi inclusi (0%). In termini assoluti, in media 61 pazienti su 1000 (da 7 su 1000 a 53 su 1000) non andrebbero incontro a decesso se trattati con INF alpha ad alte o intermedie dosi rispetto a non essere trattate. Come

eventi avversi sono stati valutati fatigue di grado 3 e 4 e la depressione. Queste tossicità sono state osservate in una minoranza di pazienti e riportate rispettivamente per il 16.7% e 5.5% nel braccio di INF alpha ad alte o intermedie dosi rispetto allo 0.7% e 1.0% nel braccio di confronto. La tossicità è regredita dopo l'interruzione del trattamento. Si ritiene inoltre che i valori e le preferenze dei pazienti siano in linea con quanto giudicato rilevante dal panel.

Nessuno studio clinico preso singolarmente aiuta 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 relazione al rapporto di beneficio/danno del trattamento con interferone ad alte dosi sia a sfavore del trattamento. Il panel considera equa la scelta di non raccomandare la terapia con interferone ad alte dosi, che, alla luce dei recenti sviluppi in setting adiuvante, risulterebbe non accettabile e fattibile.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	0	0	9	0	0	9

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 Prove

La qualità globale delle prove 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 prove: MODERATA

COI: Dr Santinami, Dr Testori astenuti dalla votazione della raccomandazione

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

GRADE Quesito 20: Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID, IV NED dovrebbe essere raccomandabile una terapia adiuvante con anti PD-1 rispetto al solo controllo?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID, IV NED una terapia adiuvante con anti PD-1 dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Descrizione delle prove

Le prove derivano dall'analisi dello studio randomizzato di fase III EORTC 1325/Keynote-54(16), in cui venivano arruolati pazienti in stadio IIIA (se N1a con metastasi linfonodali > 1mm), IIIB e IIIC (secondo AJCC 7). Il primary endpoint era la RFS nella popolazione ITT e nel sottogruppo PD-L1 positivo. I pazienti dopo exeresi chirurgica venivano randomizzati a ricevere pembrolizumab 200 mg q21 per 18 dosi vs placebo. Lo studio, in doppio cieco, ha arruolato 1019 pazienti. E' stata condotta una interim analysis dopo 351 eventi. Ad un follow-up mediano di 15.1 mesi, la RFS a 12 mesi nel braccio di trattamento attivo vs placebo era di 75.4% (95% CI, 71.3-78.9) vs 61.0% (95% CI, 56.5-65.1) con un HR=0.57(98.4% CI, 0.43-0.74; P<0.001).

A 18 mesi la RFS era del 71.4% vs 53.2% nel braccio di trattamento vs placebo, rispettivamente. Nel sottogruppo di pazienti con PD-L1 positivo (n=853) la RFS a 12 mesi è stata del 77.1% vs 62.6% nel braccio pembrolizumab e placebo, rispettivamente; il trattamento si è dimostrato efficace anche nel sottogruppo PD-L1 negativo e nel sottogruppo PD-L1 non determinato. A 18 mesi, l'evento di ripresa di malattia a distanza come primo sito di ricaduta è stato del 16.7% vs 29.7% nel braccio di terapia vs placebo con un HR= 0.53 (99% CI, 0.37-0.76). Gli eventi avversi di grado 3-5 sono stati del 14.7% e 3.4% nel gruppo pembrolizumab e placebo, rispettivamente. Da segnalare un decesso in relazione a miosite nel braccio pembrolizumab. Il 13% dei pazienti in trattamento con pembrolizumab hanno interrotto il trattamento per evento avverso relativo al trattamento. Non sono ancora disponibili i dati di OS (da segnalare che in questo studio era prevista la possibilità di trattamento con pembrolizumab in entrambi i bracci in caso di ripresa di malattia).

Lo studio non presenta bias particolari, da segnalare tuttavia che nello studio non sono stati inseriti pazienti in stadio IV NED.

Valutati i benefici e i rischi del trattamento adiuvante con anti PD-1 nel melanoma ad alto rischio di ricaduta, il panel giudica questo rapporto favorevole al trattamento. Inoltre, il trattamento appare equo, accettabile e fattibile.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	0	0	0	7	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Può essere importante stabilire in ricerche future quale è l'impatto in termini di OS del trattamento con anti PD-1 dopo ripresa di malattia vs il trattamento in setting adiuvante. Inoltre, è auspicabile l'identificazione di markers predittivi di efficacia della immunoterapia adiuvante.

Qualità delle Prove

La qualità globale delle prove è stata giudicata **ALTA**

Sebbene i risultati dello studio derivino da una analisi ad interim, in relazione ai valori ottenuti e ai limiti di confidenza si è deciso di non ridurre la qualità globale dell'evidenza. Da segnalare inoltre che è stata dimostrata surrogacy tra l'endpoint RFS e la OS nei trials di immunoterapia adiuvante.

Rimangono in attesa dei dati di OS e DMFS.

Qualità globale delle prove: ALTA

COI: Dr Ascierio e Dr Mandalà astenuti dalla votazione della raccomandazione

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

All'ESMO 2020 (17) è stato presentato l'update con follow-up mediano a 3.5 anni dello studio EORTC 1325/ Keynote054. A 42 mesi la RFS era pari a 59.8 % vs 41.4 % (HR=0.59, 95% CI 0.49-0.70) nel braccio pembrolizumab vs placebo, rispettivamente; a 42 mesi la Distant Metastasis Free Survival (DMFS) era pari a 65.9% vs 43.4% (HR=0.60, 95% 0.49-0.73). L'incidenza di eventi avversi immunorelati (G1-5) è stata del 37.7% vs 9.0% nel braccio sperimentale vs placebo, rispettivamente, confermando il dato delle precedenti analisi.

Sempre per quanto riguarda l'efficacia dell'immunoterapia in setting adiuvante, lo studio EORTC 18071 ha valutato l'efficacia dell'ipilimumab nel melanoma in stadio III (18). 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 indotto il noto profilo 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 (19), 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.

Sono stati pubblicati anche i dati in adiuvante dello studio Checkmate 238, in cui pazienti in stadio IIIB-IIIC o IV NED (secondo AJCC 7), 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 (20). 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 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. Sono stati successivamente pubblicati i dati aggiornati a 4 anni: il trattamento con nivolumab si è confermato superiore con una RFS del 51.7% vs 41.2% (HR=0.71, 95%CI 0.60-0.86). La OS a 4 anni è stata del 77.9 vs 76.6% (HR= 0.87, 95% CI= 0.66-1.14) nel braccio nivolumab vs ipilimumab, rispettivamente. Sono stati riportati eventi avversi correlati al trattamento a insorgenza tardiva nel 1% e nel 2% dei pazienti trattati con nivolumab e ipilimumab, rispettivamente (21).

Per quanto riguarda l'approccio alla terapia adiuvante con vaccinoterapia, l'analisi 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 (22).

GRADE Quesito 21: Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID e mutazione BRAF V600, dovrebbe essere raccomandabile una terapia adiuvante con dabrafenib e trametinib rispetto al solo controllo?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID e mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib e trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Descrizione delle prove

Le prove derivano dall'analisi dello studio COMBI-AD, di fase III randomizzato, in doppio cieco (23). Questo studio ha arruolato 870 pazienti in stadio IIIA (con una metastasi linfonodale superiore a 1 mm), IIIB o IIIC (secondo AJCC 7) e presenza di mutazione BRAF V600E/K. 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. L'analisi per sottogruppi non ha evidenziato particolari differenze. All'update dello studio con un followup mediano di 44 mesi per il braccio di trattamento e di 40 mesi per il braccio placebo (24), la RFS a 4 anni è stata del 54% vs 38% nel braccio di trattamento vs placebo, rispettivamente. La DMFS ha dimostrato un DMFS HR =0.53 (95% CI,0.42-0.67). Anche un'analisi post hoc, condotta ristadiando i pazienti arruolati secondo la versione 8° della AJCC, non ha evidenziato modificazioni clinicamente significative dei risultati osservati.

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.

Lo studio può presentare un rischio di imprecisione poiché il dato di OS non è stato aggiornato dopo la prima pubblicazione.

Valutati i benefici e i rischi del trattamento adiuvante con dabrafenib e trametinib nel melanoma ad alto rischio di ricaduta e con mutazione BRAF V600, il panel giudica questo rapporto favorevole al trattamento. Inoltre il trattamento appare equo, accettabile e fattibile.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
6	0	0	0	6	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Può essere importante stabilire in ricerche future il dato aggiornato di OS del trattamento adiuvante con dabrafenib e trametinib. Inoltre, è auspicabile l'identificazione di markers predittivi di efficacia della terapia target in setting adiuvante

Qualità delle Prove

La qualità globale delle prove è stata giudicata **MODERATA**

I dati di OS derivano da un'analisi ad interim che non ha raggiunto la significatività statistica per i limiti prefissati.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: Dr Mandalà, Dr Santinami e Dr Chiarion Sileni astenuti dalla votazione della raccomandazione

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

All'ASCO 2020 (25) è stato presentato l'aggiornamento con i dati a 5 anni dello studio COMBI-AD (follow-up minimo di 59 mesi). A 5 anni la RFS era pari a 52% vs 36% (HR=0.51, 95% CI 0.42-0.61) nel braccio con dabrafenib+trametinib vs placebo, rispettivamente. La DMFS come prima sede di ricaduta è stata pari a 65% vs 54% (HR=0.55, 95%CI 0.44-0.70) nel braccio sperimentale vs placebo, rispettivamente. I dati di OS non sono stati aggiornati.

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 (26). 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. Lo studio non ha evidenziato 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.

Il trattamento adiuvante con dabrafenib+trametinib, con nivolumab e con pembrolizumab ha ottenuto la rimoborsabilità da AIFA nel 2019.

Quesito 22: *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 (27), 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). Ad un follow-up più prolungato (mediana 73 mesi) sono stati confermati i risultati già evidenziati: la radioterapia ha determinato una riduzione del rischio di recidiva locale di malattia (HR 0.52, 95% CI 0.31-0.88], p=0.023) senza un impatto significativo in termini di Relapse Free Survival (HR 0.89, 95% CI 0.65-1.22, p=0.5) o OS (HR 1.27 95% CI 0.89-1.79, p=0.21). L'incidenza di eventi avversi di grado 3 o 4 è stata pari al 22% nel braccio di trattamento (28).

Limiti: 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)

Bilancio beneficio/danno: 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 (es. pazienti con margine close o interessato e non suscettibili di ulteriore trattamento chirurgico, pazienti con multipli linfonodi positivi [> 3 linfonodi e in particolare > 10], 1 o più linfonodi di grandi dimensioni [> 3 cm], estensione extracapsulare, linfonodi clinicamente palpabili e recidiva locoregionale dopo precedente dissezione linfonodale).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti con melanoma in stadio III e ad elevato rischio di ricaduta linfonodale la radioterapia adiuvante non dovrebbe essere presa in considerazione, benché possa essere discussa in casi selezionati (27-28).	Negativa debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 23: *Nei pazienti con melanoma delle mucose del distretto cervico-facciale è indicata la radioterapia adiuvante?*

La metanalisi di Li W et al. del 2015 (29) 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 post-

operatoria (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.

Limiti: 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 resecate 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).

Bilancio beneficio/danno: 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 (30-31). 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 (32)

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 (vedi Q22) 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 delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti con melanoma del distretto cervico-facciale la radioterapia adiuvante non dovrebbe essere presa in considerazione, benché possa essere discussa in casi particolari (29).	Negativa debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

8. Gestione del Follow up

Quesito 24: Nel paziente con melanoma resecato è indicato un follow-up adattato allo stadio di malattia?

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, a sua volta correlato allo stadio di malattia.

Uno studio retrospettivo, monocentrico, non randomizzato, del gruppo australiano ha messo a confronto due diverse strategie di follow-up in pazienti con stadio I e II radicalmente operati (1). La prima prevedeva controlli ogni 6 mesi per 5 anni e quindi annualmente per altri 5 anni per i pazienti in stadio IA e B, ogni 3 mesi per 5 anni e quindi annualmente per altri 5 anni per gli stadi IIA, IIB 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, mentre per gli stadi IIB e IIC era prevista una visita ogni 4 mesi per 2 anni, ogni 6 mesi il terzo e quindi ogni anno. E' stata eseguita una simulazione matematica che prendeva in considerazione da una parte il rischio e il tempo alla recidiva in base allo stadio, dall'altra il potenziale impatto sulla prognosi e sulla diagnosi precoce della recidiva di alcune misure quali: l'autovalutazione del

paziente, il controllo clinico e gli esami strumentali. 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. Le conclusioni sono che un follow-up minimalista sia non clinicamente dissimile rispetto ad un follow-up più intensivo.

Limiti: lo studio è stato condotto in Australia, la trasferibilità dei dati alla situazione italiana attuale deve tener conto del diverso assetto organizzativo dei servizi sanitari e della disponibilità di nuovi trattamenti per la ripresa di malattia. Da segnalare che nello studio analizzato, la stadiazione teneva conto della classificazione secondo AJCC VII, inoltre non venivano considerati i melanomi in stadio III.

Uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico, condotto in Olanda, ha valutato due schedule di follow-up nei pazienti con melanoma radicalmente operati in stadio IB-II (una schedula convenzionale di visite cliniche secondo le linee guida olandesi vs una schedula sperimentale con meno visite cliniche). Lo studio ha arruolato 180 pazienti tra il febbraio 2006 e il novembre 2013. Da segnalare che l'obiettivo primario riguardava il benessere emotivo dei pazienti a 1 anno di distanza dall'arruolamento (tramite questionario), mentre erano obiettivi secondari la diagnosi di ripresa di malattia, la modalità di diagnosi e il costo delle procedure. Il tasso di ripresa di malattia a 1 anno è risultato simile nei due gruppi (circa il 9%). Non si è dimostrata differenza in termini di ansia/benessere emotivo tra una schedula più o meno intensiva di follow-up.

Limiti: Da segnalare alcune limitazioni dello studio, quali un potenziale bias di performance (per visite extra effettuate dai pazienti) e un numero ridotto, rispetto alle attese, di questionari compilati dai pazienti (2).

Bilancio beneficio/danno: Dopo un'attenta valutazione del bilancio rischio/beneficio degli esami strumentali di follow-up appare ragionevole suggerire una schedula di follow-up adattata al rischio di ripresa di malattia a seconda dello stadio di malattia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	La frequenza dei controlli della cute 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. Nel caso di particolari sindromi (es BAP1, NF1, FAMM) dovrebbe essere previsto anche un controllo oculistico periodico. E' anche utile educare il paziente all'auto-visita per le lesioni considerate "sospette" e all'autopalpazione delle stazioni linfonodali tributarie.	Positiva debole
*	Nel melanoma in situ. <u>Follow-up clinico:</u> visita periodica annuale per lesioni cutanee a rischio. Nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si puo' programmare una valutazione semestrale.	Positiva debole
*	Nel melanoma in Stadio IA <u>Follow-up clinico:</u> visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6-12 mesi a giudizio del clinico fino 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 puo' programmare una valutazione semestrale. <u>Esami strumentali (per i primi 5 anni):</u> solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico. Opzionale: ecografia delle stazioni linfonodali e dell'area pericatriciale relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico per i primi 5 anni).	Positiva debole
*	Nel melanoma in Stadio IB-IIA <u>Follow-up clinico:</u> visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6 mesi 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 puo' programmare una valutazione semestrale. <u>Esami strumentali (per i primi 5 anni):</u> Ecografia addome (ogni 12 mesi); ecografia delle stazioni linfonodali e dell'area pericatriciale relative alla lesione primitiva (ogni 6 mesi).	Positiva debole

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	<p>Nel melanoma in Stadio IIB</p> <p><u>Follow-up clinico</u>: visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6 mesi fino al 5° anno; dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale</p> <p><u>Esami strumentali (per i primi 5 anni)</u>: TAC Torace (ogni 12 mesi); ecografia addome ed ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva e dell'area pericicatrizziale (ogni 6 mesi)</p>	Positiva debole
*	<p>Nel melanoma in stadio IIC-III</p> <p><u>Follow-up clinico</u>: visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3-4 mesi fino al 2° anno, 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 in alternativa (es. insufficienza renale o allergia al mdc) 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 e dell'area pericicatrizziale (ad ogni controllo clinico); eventuale ecografia epatica (es. qualora eseguita PET/TAC, vedi testo).</p>	Positiva debole
*	<p>Nel melanoma in stadio III inoperabile o IV in follow-up dopo cessaionedi trattamento medico attivo.</p> <p><u>Follow-up clinico</u>: controllo clinico ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno e dopo il 5° anno fino al 10° anno controlli clinici annuali; visita specialistica della cute annuale;</p> <p><u>Esami strumentali</u>: TAC total body o PET/TAC ogni 3-6 mesi (se PET/TAC associare TAC o RMN encefalica).</p> <p>Questa schedula non si applica nel caso di trattamento attivo antitumorale per cui è indicata regolare e specifica rivalutazione clinico-strumentale.</p>	Positiva debole

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
COI: nessun conflitto dichiarato		

* Opinione espressa dal panel

Aspetti organizzativi

La durata ottimale del follow-up non è ancora chiarita, da segnalare che la ricaduta nei soggetti con pregressa diagnosi di melanoma avviene generalmente nei primi 5 anni ma 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 (3-4).

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 potrà essere 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 può essere necessario monitorare per la possibilità di insorgenza di tossicità tardive, specialmente di tipo immunorelatato. Non vi sono dati che la gravidanza abbia un impatto sfavorevole sulla prognosi nel paziente già trattato radicalmente per melanoma e in follow-up (5-6).

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).

9. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

9.1 Chirurgia (stadio IV-IIIc in transit)

Quesito 25: *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?*

Nella revisione narrativa di Ollila et al (1) vengono analizzati i risultati, riguardanti la sopravvivenza media e la sopravvivenza a 5 anni dei casi di melanoma M1a e M1b (in accordo con la classificazione del tempo) trattati chirurgicamente. Gli 8 studi riguardanti lo stadio M1a comprendevano 995 casi trattati chirurgicamente con intento radicale all'insorgenza della malattia metastatica dal 1991 al 2007 e riportavano una sopravvivenza media variabile da 15 a 50 mesi ed una sopravvivenza a 5 anni variabile dal 14% al 49%. I 13 studi riguardanti lo stadio M1b comprendevano i risultati di 1399 casi con metastasi polmonari trattati chirurgicamente con intento radicale dal 1978 al 2002 e riportavano una sopravvivenza media variabile da 11

a 40 mesi ed una sopravvivenza a 5 anni variabile dal 4% al 31%. La valutazione complessiva suggerisce la corretta selezione dei pazienti con malattia metastatica da sottoporre a trattamento chirurgico al fine di migliorare la sopravvivenza.

Limiti: I limiti di una revisione così ampia è legata ad un'analisi di esperienze realizzate in tempi diversi, con diversa tecnologia diagnostico-terapeutica.

Nella recente revisione su una casistica retrospettiva di 1623 casi con melanoma metastatico e lesioni secondarie addominali, sottoposti a trattamento chirurgico, Deutsch et al (2) hanno valutato il trattamento adottato confrontando due periodi storici prima e dopo l'immunoterapia, ovvero i casi trattati dal 1969 al 2003 e quelli dal 2004 al 2014. L'obiettivo principale era l'impatto del trattamento chirurgico sulla sopravvivenza globale (OS) valutando la sede coinvolta, l'età e la presenza del coinvolgimento linfonodale. 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).

Limiti: Le principali 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).

He et al (3) hanno analizzato l'esperienza di 148 pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per localizzazioni metastatiche in corso di terapia target con vemurafenib. L'obiettivo dello studio era valutare la sicurezza del trattamento chirurgico in corso di terapia e l'eventuale impatto sull'andamento della malattia, distinguendo a) casi con lesioni isolate residue alla terapia o di nuova insorgenza, circa il 10% della popolazione analizzata; b) pazienti con progressione di lesioni pre-esistenti o stabili rispetto all'inizio del trattamento, circa il 50% e c) casi sintomatici per i quali il trattamento chirurgico aveva scopo palliativo nel 40% dei casi. Con un follow-up medio post-chirurgico di 5 mesi, 17% dei casi era libero da malattia, 11%

presentava malattia stabile e 22% progressione di malattia. Il parametro più importante nella valutazione del risultato era la durata media del trattamento medico prima dell'intervento: se la durata dellaterapia con vemurafenib era superiore ai 12 mesi i pazienti avevano una sopravvivenza media post-chirurgica di 16 mesi rispetto a solo 4 mesi se la ripresa di malattia trattata chirurgicamente era comparsa prima di 12 mesi.

Limiti: I limiti principali dello studio sono rappresentati dall'esperienza limitata ad un solo centro ed il limitato follow-up.

Bilancio rischio/beneficio: Valutati i possibili benefici e rischi di un approccio chirurgico alla malattia metastatica il panel ritiene che si possa prendere in considerazione l'exeresi chirurgica delle localizzazioni viscerali in pazienti selezionati. I fattori da prendere in considerazione per la corretta selezione dei pazienti sono: a) localizzazioni singole; b) l'intervallo libero di malattia dalla diagnosi iniziale alla comparsa della malattia sistemica (soprattutto se superiore ai 12 mesi); c) in alcuni casi, dove possibile, il tempo di raddoppiamento tumorale. L'exeresi chirurgica può avere anche un ruolo palliativo, in relazione a lesioni sintomatiche, sanguinanti o che possano interferire con la prosecuzione dei trattamenti sistemici. La discussione multidisciplinare è particolarmente importante nella selezione dei pazienti per definire la migliore strategia terapeutica che tenga conto anche delle altre opzioni di terapia (es terapia medica o radioterapia)

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Il trattamento chirurgico delle localizzazioni viscerali, in pazienti selezionati, può essere preso in considerazione (1-3).	Positiva debole
√	Una corretta valutazione multidisciplinare che tenga conto del rischio e beneficio per il singolo caso, può 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 allorquando lesioni sanguinanti intestinali (relativamente frequenti) o in altre sedi, interferiscano con le condizioni generali del paziente o con il proseguimento dei trattamenti	Positiva debole

	sistemici. La chirurgia, anche non radicale, può rendersi necessaria per asportazione parziale di tessuto tumorale allo scopo di ottenere tessuto tumorale fresco per allestimento di vaccini autologhi.	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 26: Nei pazienti con diagnosi di satellitosi o metastasi in transit asportabile chirurgicamente può essere raccomandata la biopsia del linfonodo sentinella?

Nella valutazione retrospettiva di Yao et al (4) su 1600 casi di melanoma cutaneo venivano identificati 30 pazienti con metastasi in transit sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella (SNB). Tra questi 30 pazienti vi era evidenza di coinvolgimento metastatico alla SNB nel 47% dei casi. Nei pazienti con SNB+, successivamente sottoposti a dissezione linfonodale nel 78%, la mediana di DFS è stata di 16 mesi. Nei casi con SNB- la mediana di DFS è stata di 36 mesi. In considerazione dell'elevata probabilità di coinvolgimento linfonodale, della migliore stadiazione e delle opportunità terapeutiche nel caso di SNB+, può essere raccomandata la SNB nei casi con satellitosi o lesioni in transit operabili. Gonzalez et al (5) riportano i risultati di un'analisi retrospettiva su 261 pazienti con metastasi in-transit sottoposti a SNB. Il 58% dei casi con linfonodi clinicamente negativi veniva sottoposto a SNB con evidenza nel 36% dei casi di micrometastasi al linfonodo sentinella. La SNB permetteva una migliore stadiazione e una riduzione del rischio di ripresa linfonodale di malattia nei casi stadati chirurgicamente con SNB rispetto ai casi stadati solo clinicamente (10% vs 21%).

Analoghi risultati sono stati riportati da Beasley et al (6) in uno studio su una casistica prospettica che ha valutato la possibilità di eseguire la SNB nel caso di lesioni in transit. In maniera interessante, in questo studio 26 pazienti, sui 33 totali, erano già stati sottoposti in precedenza a biopsia del linfonodo sentinella al momento della diagnosi iniziale nello stesso bacino linfonodale. Nello studio si è dimostrata la possibilità di identificare correttamente il linfonodo sentinella nel 97% dei casi, con una positività della SNB nel 33% dei casi.

Un altro studio multicentrico retrospettivo pubblicato da Beasley et al (7) ha analizzato 107 casi di pazienti con melanoma recidivato localmente o con lesioni in transit sottoposti a SNB. L'obiettivo era valutare il tasso di successo nell'individuazione del linfonodo sentinella, la frequenza di positività alla SNB e il significato prognostico della SNB. La probabilità di individuare un linfonodo sentinella è stata pari al 96%, la positività del linfonodo sentinella è stata evidenziata nel 40% dei casi (95% CI 31.5-50.3%). I pazienti con

SNB positiva avevano una mediana di tempo alla ripresa di malattia di 1.4 anni vs 5.9 anni nei pazienti con SNB negativa ($p=0.018$); era stato evidenziato un trend per una migliore sopravvivenza nei casi con SNB negativa ($p=0.06$).

Limiti: La principale limitazione di questi studi è la natura retrospettiva degli stessi e la possibile selezione dei pazienti.

Bilancio beneficio/danno: In considerazione dell'elevata probabilità di coinvolgimento linfonodale, della migliore stadiazione e delle opportunità terapeutiche successive e tenuto conto del bilancio rischio/beneficio, la SNB può essere considerata nei casi con satellitosi o lesioni in transit operabili e linfonodi clinicamente negativi. In particolare, potrebbe trovare particolare indicazione nei pazienti con un'unica lesione satellite o in transit e con DFS di almeno 1 anno. La stadiazione mediante linfonodo sentinella nei pazienti con recidiva cutanea e/o metastasi in transit ha un ruolo importante in considerazione del valore prognostico del coinvolgimento linfonodale con la possibilità di intraprendere un trattamento medico successivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con lesioni in transit o satellitosi può essere presa in considerazione la biopsia del linfonodo sentinella nel caso di linfonodi clinicamente negativi (4-7).	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

In soggetti resi liberi da malattia dopo chirurgia può essere considerato un trattamento medico adiuvante (vedi quesito relativo alla terapia adiuvante).

Il panel ha deciso inoltre di indicare anche le seguenti raccomandazioni che verranno in futuro ulteriormente approfondite.

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.

In caso di impossibilità ad eseguire una resezione chirurgica radicale o in caso di plurime riprese loco-regionali a livello di un arto, possono essere presi 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) (8), b) elettrochemioterapia (terapia di scelta per secondarismi cutanei di sedi diverse dagli arti) (9).

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.

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

Tra gli agenti immunoterapici di vecchia generazione 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 (10). 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 con risposta completa andava oltre i 59 mesi. I pazienti che rispondevano per più di 30 mesi non andavano più 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 (11). La registrazione dell'ipilimumab è avvenuta sulla base di uno studio randomizzato di fase III a tre braccia (12) 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 (13). 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 (14).

Uno studio di fase III randomizzato 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 immunomediate, in particolare diarrea, colite, epatite e ipofisite (15).

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) (16-17).

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.

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 reseccabile). Questi anticorpi immunomodulanti si sono dimostrati superiori in termini di efficacia e tollerabilità rispetto a ipilimumab.

Quesito 27: *Nei pazienti con melanoma in stadio IV o III 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 (18), 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%). L'update dello

studio presentato da Robert et al (19) con un follow-up mediano di 60 mesi, ha riportato una OS a 5 anni con nivolumab del 39% (95% CI, 44.1%-57.9%) e con dacarbazina del 17% (95% CI, 16.1%-27.6%)

Limiti: Lo studio non presentava limiti di rilievo.

Lo studio pubblicato da Larkin et al 2015 (20), con update Wolchok et al 2017 (21), Hodi et al 2018 (22) Larkin et al 2019 (23), 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 immunostochimica 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 5 anni è stata del 44% con nivolumab e del 26% con ipilimumab. Anche la attività di nivolumab è risultata superiore a ipilimumab, RR=45% (95% CI, 39.1-50.3) 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.

Limiti: Lo studio non presentava limiti di rilievo se non un possibile detection bias, poiché per la response rate non era prevista una revisione centralizzata.

Lo studio randomizzato (2:1) di fase III di superiorità pubblicato da Weber et al (24), con update Larkin et al (25), ha valutato il trattamento con nivolumab vs il trattamento chemioterapico a scelta dello sperimentatore (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 chemioterapia del 31%. L'update con follow-up mediano di 2 anni ha dimostrato una OS mediana di 15.7 mesi per nivolumab e di 14.4 mesi per ICC (HR=0.95; 95.54% CI, 0.73 - 1.24) e una PFS mediana di 3.1 mesi vs 3.7 mesi, rispettivamente (HR=1.0; 95.1% CI, 0.78 -1.436) .

Limiti: 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 chemioterapia presentava un maggior numero di pazienti che hanno ritirato il consenso allo studio (22/133), questo potrebbe avere avuto un impatto sull'analisi della OS. 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, qualora lo sperimentatore ritenesse possibile ulteriore beneficio).

Lo studio pubblicato da Robert et al. (26), 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 (27) 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%). I dati aggiornati all'ASCO 2020 riportano una OS del a 5 anni del 39.7% vs 31 % nel braccio di trattamento con pembrolizumab vs ipilimumab, rispettivamente. Dopo 36 mesi dal completamento della terapia con pembrolizumab (2 anni) la OS era del 100% nei pazienti che avevano raggiunto una CR, del 94.8% nei pazienti che avevano raggiunto una PR e del 66.7% nei pazienti con SD (28).

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%).

Limiti: 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. (29), 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%). L'analisi finale della OS (30) ha dimostrato un HR = 0.86, 95% CI 0.67-1.10, $p = 0.117$ per il trattamento con pembrolizumab 2 mg/kg) e un HR= 0.74, (95%CI 0.57-0.96, $p = 0.011$) per il trattamento con pembrolizumab 10 mg/kg rispetto alla ICC. Nessuna differenza era evidente tra le dosi di pembrolizumab, HR 0.87 (95% CI 0.67-1.12).

Limiti: da segnalare che lo studio era mascherato per quanto riguarda la schedula di pembrolizumab ma non per quanto riguarda il trattamento chemioterapico.

Bilancio beneficio/danno: 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.

Attualmente il trattamento con pembrolizumab e nivolumab è approvato in Italia con dose flat nel melanoma metastatico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con melanoma in stadio III 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 (18-30).	Positiva forte
COI: Dr Ascierio e Dr. Chiarion Sileni astenuti dalla votazione della raccomandazione		

Quesito 28: *Nei pazienti con melanoma in stadio IV o III 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, Hodi et al, 2018 e Larkin et al, 2019), randomizzato di fase III in doppio cieco (randomizzazione 1:1:1) ha confrontato la combinazione di nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg e la monoterapia con nivolumab 3 mg/kg, entrambi vs ipilimumab 3 mg/kg in 945 pazienti con melanoma non resecabile non pretrattati (20-23). Gli endpoints primari erano la PFS e la OS; endpoints secondari erano la risposta obiettiva, la tollerabilità e il ruolo predittivo dell'espressione immunohistochemica 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 60 mesi, il trattamento di combinazione nivolumab+ipilimumab si è dimostrato superiore in termini di PFS (HR 0.42, 95% CI 0.35-0.51), di OS (HR 0.52, 95% CI 0.42-0.64) e di RR [58 % (range 95%CI 53-64) vs 19 % (range 95%CI 15-24)] rispetto all'ipilimumab. Anche il nivolumab da solo, in termini di PFS (HR 0.53, 95% CI 0.44-0.64), di OS (HR 0.63, 95%CI 0.52-0.76) e di RR (45%, 95%CI 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. La tossicità di grado 3-4 è stata pari al 59% nel braccio di combinazione, 23% 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 (42%). I pazienti vivi a 5 anni erano il 52% con la combinazione, 44% con nivolumab e 26% con ipilimumab; dopo la progressione il 46 % 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.

Limiti: Non sono stati evidenziati limiti 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 (31-32). 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 e 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% e nel braccio con ipilimumab è stata 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 ultimi 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 (33-34) 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).

Limiti: Non sono stati evidenziati limiti di rilievo

Lo studio di Lebbé et al 2019 (35), randomizzato (1:1) di fase IIIb/IV, doppio cieco, in 360 pazienti con melanoma avanzato, ha valutato due schedule della combinazione di ipilimumab+nivolumab (scheda convenzionale con 4 cicli di nivolumab 1 mg/kg+ipilimumab 3 mg/kg q21 NIVO1+IPI3 vs scheda con

dose ridotta di ipilimumab, cioè 4 cicli di nivolumab 3 mg/kg+ipilimumab 1 mg/kg q21 NIVO3+IPI1). Dopo questa fase d'induzione i pazienti continuavano il trattamento con solo nivolumab flat dose pari a 480 mg q28. L'endpoint primario era il tasso di eventi avversi di grado 3-5 nelle due cohorti, endpoint secondari erano il tasso di RR, PFS, OS e la qualità di vita. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-5 è stata del 33.9% nel braccio NIVO3+IPI1 vs il 48.3% nel braccio NIVO1+IPI3 (p=0.006). La principale differenza tra i due bracci in termini di tossicità severa ha riguardato la tossicità immunomediata GI, epatica ed endocrina. Ad un follow-up mediano di 18.8-18.6 mesi, il RR è stato del 45.6% vs 50.6% nel braccio NIVO3+IPI1 vs NIVO1+IPI3, con simili benefici in termini di PFS (9.9 NIVO3+IPI1 vs 8.9 mesi NIVO1+IPI3) e OS.

Limiti: Non sono stati evidenziati limiti di rilievo.

Bilancio beneficio/danno: il vantaggio della combinazione di nivolumab e ipilimumab sembra essere il potenziale beneficio in termini di risposte obiettive, di PFS e OS a lungo termine. Questo vantaggio è stato dimostrato nei confronti di 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 appaia inficiare il beneficio a lungo termine del trattamento ricevuto). La combinazione di nivolumab 3 mg/kg con ipilimumab a una dose inferiore (1 mg/kg) ha dimostrato un tasso minore di eventi avversi severi. 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 delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con melanoma in stadio IV o III non operabile il trattamento con nivolumab+ipilimumab può essere preso in considerazione in prima intenzione, in alternativa ad anti PD-1 o ipilimumab (20-23;31-32;35).	Positiva debole
COI: Dr Ascierio e Dr Chiarion Sileni astenuti dalla votazione della raccomandazione		

Attualmente la combinazione di nivolumab e ipilimumab ha ricevuto il parere positivo dell'EMA ma al momento non è rimborsata 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.

Quesito 29: Nei pazienti con melanoma in stadio IV o III 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 (36), 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 (37).

Limiti: Non sono stati evidenziati limiti di rilievo.

Lo studio pubblicato da Robert et al (38), 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%).

Limiti: 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 (39), con update Ascierto et al (40), 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%).

Limiti: 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 con prognosi sfavorevole (43-46% vs 32-36% negli altri due studi).

Sono stati pubblicati anche i dati della fase I dello studio COLUMBUS, randomizzato di fase III (in due parti) che ha comparato la combinazione di encorafenib (a due diversi dosaggi 450 mg die o 300 mg die) + binimetinib vs encorafenib vs vemurafenib. Lo studio era open label ed era rivolto a pazienti in prima linea per melanoma avanzato, con mutazione BRAF V600. L'endpoint primario era la PFS di encorafenib+binimetinib vs vemurafenib (valutata centralmente in cieco). Ad un follow-up mediano di 6.6 mesi, la PFS mediana è stata di 14.9 mesi nel braccio di combinazione (con encorafenib 450 mg die) e di 7.3 mesi nel braccio con solo vemurafenib (HR=0.54, 95% CI 0.41-0.71; p<0.0001) (41). Sono stati pubblicati i dati di OS della parte I con una mediana di OS del braccio di combinazione pari a 33.6 mesi vs 16.9 mesi

nel braccio con vemurafenib (HR=0.61, 95% CI 0.47-0.79). La OS a 3 anni nel braccio di combinazione (encorafenib a 450 mg die) è risultata essere del 47% (42).

All'ASCO 2020 è stato presentato l'aggiornamento della parte 1 dello studio COLUMBUS con i dati di efficacia a 4 anni. LA PFS è stata pari a 26%, 22%, 12%, nel braccio di combinazione con encorafenib a 450 mg, encorafenib single agent 300 mg e vemurafenib single agent, rispettivamente. La PFS è risultata maggiore nel braccio di combinazione vs vemurafenib single agent (HR= 0.52, 95% CI, 0.40–0.67). La OS è stata pari a 39% vs 36% vs 27% nel braccio di combinazione, encorafenib single agent e vemurafenib single agent, rispettivamente (43).

I risultati della parte 2 dello studio sono stati presentati al meeting ESMO 2017. Nella parte 2 è stata confrontata la combinazione di encorafenib 300 mg die +binimetinib vs encorafenib. La combinazione è risultata superiore in termini di RR (66 vs 50%) e di PFS (mediana 12.9 mesi vs 9.2 mesi, HR=0.77, 95% CI 0.61-0.97, p=0.029) (44).

Limiti: Il principale limite dello studio è l'assenza di procedura di blinding del trattamento, tuttavia tale possibile fonte di bias era mitigato dalla valutazione centralizzata in cieco della PFS.

Bilancio beneficio/danno: il trattamento di combinazione con BRAF+MEK inibitore presenta nei quattro 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 ipertensione, 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+MEK inibitore rispetto al solo BRAF inibitore appare favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti in stadio IV o III non operabile, in presenza di mutazione BRAF V600, qualora indicata target therapy, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (36-44).	Positiva forte
COI: Dr Ascierio, Dr Chiarion Sileni, Dr Mandalà astenuti dalla votazione della raccomandazione		

Una pooled analysis degli studi randomizzati con dabrafenib e trametinib pubblicata da Long et al (45) 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 cohorte 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-progressione, 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 studi COMBI-d e COMBI-v (n=563), 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 (46). L'aggiornamento dell'analisi a 5 anni (47) riporta un tasso di PFS pari al 21% (95% CI, 17 – 24%) a 4 anni e del 19% (95% CI 15-22%) a 5 anni. Nei pazienti con LDH basale entro il range di normalità (n=366) la PFS a 5 anni è stata pari al 25%. La OS a 4 e 5 anni è stata rispettivamente pari a 37% (95% CI 33- 42%) e 34% (95% CI 30 – 38%); nei pazienti con LDH normale a 5 anni è stata riportata un OS del 43%.

Attualmente è in corso di valutazione l'efficacia e la safety della terapia di combinazione con BRAF+MEK inibitore + inibitore dei checkpoint immunologici. Recentemente sono stati presentati alla AACR del 2020 (48) i primi dati di uno studio di fase III in doppio cieco nel melanoma avanzato con mutazione BRAF V600

(vemurafenib + cobimetinib +/- atezolizumab). Lo studio ha randomizzato 514 pazienti con melanoma in stadio avanzato e con mutazione di BRAF a ricevere in prima linea vemurafenib+cobimetinib+placebo oppure vemurafenib+cobimetinib+atezolizumab. L'obiettivo primario era la PFS secondo gli sperimentatori, mentre obiettivi secondari erano la PFS centralizzata, la OS, la risposta obiettiva, la durata della risposta e la tollerabilità. Era previsto un primo ciclo di run-in con sola target therapy anche nel braccio sperimentale; da segnalare inoltre che nel braccio sperimentale la dose di vemurafenib era ridotta a 720 mg x2 die (rispetto al braccio di controllo dove la dose standard era 960 mg x2 die). La PFS mediana era di 15.1 vs 10.5 mesi nel braccio sperimentale vs controllo, rispettivamente (HR=0.77, 95% CI 0.62-0.96). La OS mediana era 28.8 vs 25.1 mesi, la RR era pari a 66.3% vs 65.0%, la durata della risposta era di 21.0 vs 12.6 mesi nel braccio sperimentale vs braccio di controllo, rispettivamente. Il profilo di safety è stato compatibile con la nota tossicità dei trattamenti a target molecolare e immunoterapia (da segnalare AE di grado 5 nel 3.0 vs 2.5% e interruzione del trattamento per evento avverso nel 12.6% vs 15.7% dei casi nel braccio sperimentale vs controllo, rispettivamente).

All'ESMO 2020 sono stati presentati i dati della fase 3 del trial di fase III randomizzato in doppio cieco COMBI-I trial (dabrafenib+trametinib+ spartalizumab vs dabrafenib+trametinib+placebo). Lo studio ha randomizzato 532 pazienti con melanoma avanzato e mutazione BRAF V600. L'Obiettivo primario era la PFS. La PFS mediana era di 16.2 vs 12.0 mesi nel braccio con dabrafenib+trametinib+spartalizumab vs dabrafenib+trametinib (HR=0.80 , 95%CI 0.65-1.02, p=0.042, 1 side, non significativa). I dati di OS hanno dimostrato una OS a 2 anni pari a 68% vs 62% nel braccio sperimentale vs controllo, rispettivamente (49).

Al meeting annuale della SMR del 2019 sono stati presentati i dati della parte 3 dello studio clinico di fase II randomizzato in doppio cieco KEYNOTE-022. Questo studio ha randomizzato 120 pazienti con melanoma avanzato e mutazione BRAF V600 E/K a ricevere dabrafenib+trametinib+pembrolizumab vs dabrafenib+trametinib+placebo in prima linea. L'obiettivo primario era la PFS obiettivi secondari erano la PFS centralizzata, la OS, la risposta obiettiva, la durata della risposta. La PFS mediana è stata di 16.9 vs 10.6 mesi nel braccio sperimentale vs controllo. La RR è stata del 63% vs 72% nel braccio, con una durata mediana di risposta di 25.1 mesi vs 12.1 mesi nel braccio sperimentale vs controllo, rispettivamente. La OS a 24 mesi è stata del 63% vs 52% nel braccio sperimentale vs controllo, rispettivamente. Eventi avversi di

grado 3-5 correlati al trattamento sono stati registrati nel 58.3% vs 25% dei casi il trattamento è stato interrotto per evento avverso nel 30% vs 16.7% dei casi nel braccio sperimentale vs controllo rispettivamente (50).

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) (51). 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. Attualmente il farmaco non è registrato in Italia per questa indicazione.

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 (52). 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 (53). In Italia imatinib è stato approvato in legge 648 (Determina Aifa del 5 luglio

2017) per i melanomi metastatici inoperabili con c-KIT mutato (esone 11 e 13), non trattabili o in progressione a immunoterapia.

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).

All'ESMO 2020 sono stati presentati i primi dati di efficacia dello studio SECOMBIT (fase II randomizzato in pazienti con melanoma avanzato e mutazione BRAF V600, non pretrattati). Lo studio prevedeva 3 bracci di trattamento (encorafenib+binimetinib seguito dopo progressione da ipilimumab+nivolumab [braccio A] vs ipilimumab+nivolumab seguito a progressione da encorafenib+binimetinib [braccio B] vs trattamento iniziale per 8 settimane con encorafenib+binimetinib seguito da ipilimumab+nivolumab seguito a progressione da encorafenib+binimetinib [braccio C]) Il primary endpoint dello studio era la OS; attualmente sono stati presentati i dati di PFS. Nei tre bracci sono stati arruolati 69 (A), 71 (B) e 69 (C) pazienti. La PFS a 2 anni è stata del 35%, 38%, 39% nel braccio A, B e C rispettivamente. I dati preliminari sulla Total PFS a 2 anni (dalla randomizzazione alla seconda progressione) è stata del 48%, 58%, 62% nel braccio A,B e C rispettivamente. Sono in corso altri studi clinici di sequenza (54).

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 (16-17). Questi criteri per la valutazione della risposta, sviluppati principalmente negli studi con ipilimumab, andrebbero 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, pur suggerendo di confermare la prima evidenza di progressione con una successiva rivalutazione. 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 (55). 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) (56-58). 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 (59-60). 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 (60-64).

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

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 (65).

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 (66-68).

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 (69-70).

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 (71-72). La SRS trova indicazione come trattamento esclusivo o come sovradosaggio dopo radioterapia pan-encefalica, garantendo un buon controllo locale ($>85\%$) e mediana di sopravvivenza di 5-11 mesi. L'aggiunta di temozolomide alla radioterapia panencefalica e alla SRS non garantisce un vantaggio in termini di sopravvivenza (73).

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 (74); la dose di 20 Gy in quattro frazioni non sembra determinare benefici superiori rispetto alla singola dose di 8 Gy (75). 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 (76). Potrebbero essere utili schemi di ipofrazionamento usando un'alta dose per frazione (> 4 Gy), in considerazione della radioresistenza del melanoma.

Quesito 30: *Nei pazienti con metastasi encefaliche da melanoma è indicata la radioterapia encefalica?*

La radioterapia, la chirurgia e la radiocirurgia stereotassica (SRS) sono tradizionalmente utilizzate come modalità di trattamento locale delle metastasi encefaliche da melanoma sia singolarmente che in combinazione tra loro (73). 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.

Il trattamento radiante dell'encefalo in toto (WBRT) alla dose di 30 Gy in 10 frazioni o 20 Gy in 5 frazioni, trova indicazione nei pazienti con metastasi cerebrali multiple o metastasi leptomeningee, per le quali non è indicata la SRS o la resezione neurochirurgica. La mediana di sopravvivenza con la WBRT è 2-5 mesi con una sopravvivenza che ad 1 anno è inferiore al 13% e che non aumenta con l'aggiunta di temozolamide (73). Il vantaggio della WBRT rispetto alla sola terapia di supporto nel melanoma non è stato ancora studiato in nessuno studio randomizzato controllato.

Una revisione sistematica Cochrane di Tsao et al. del 2018 (77) ha valutato 54 trials di fase III randomizzati che comparavano la WBRT vs altri trattamenti in pazienti adulti con diagnosi recente di lesioni cerebrali secondarie multiple. Questi studi hanno coinvolto in totale 11890 pazienti. L'obiettivo era la valutazione dell'impatto della WBRT in termini di efficacia (OS, PFS intracranica, etc) ed eventi avversi. I principali risultati hanno dimostrato che la WBRT non dimostra un miglioramento significativo in termini di OS rispetto ai controlli, (HR=0.97, 95% CI 0.83-1.12, p=0.65). L'aggiunta della WBRT rispetto alla radiocirurgia può migliorare il controllo encefalico di malattia senza avere un impatto sulla OS. Gli eventi avversi, in particolare il rischio di deterioramento cognitivo era maggiore nei pazienti trattati con WBRT+ radiocirurgia vs radiocirurgia da sola.

Limiti: La principale limitazione degli studi inclusi nella metanalisi era il rischio di attrition bias, la qualità delle evidenze dei singoli studi era da moderata ad alto; da segnalare che gli studi erano riferiti a una popolazione con metastasi encefaliche da diverse neoplasie primitive (quindi non era focalizzata sui pazienti con melanoma)

Sebbene l'efficacia della WBRT rimanga in discussione, la sua tossicità è ben documentata sotto forma di declino neurocognitivo che si manifesta con perdita della memoria fino ad uno stato irreversibile simile a una demenza (78-79). Questa tossicità sta diventando sempre più minacciosa all'aumentare della sopravvivenza dei pazienti con metastasi cerebrali grazie alle nuove terapie sistemiche. Si ritiene che il danno indotto dalle radiazioni alle cellule progenitrici neurali nella zona subgranulare dell'ippocampo causi un declino neurocognitivo che può influire negativamente sulla qualità della vita. L'utilizzo della WBRT con risparmio dell'ippocampo può ridurre il deterioramento delle funzioni neurocognitive garantendo una migliore qualità della vita.

Uno studio di fase II (RTOG 0933) (80) su 113 pazienti con metastasi cerebrali trattate con WBRT (10 Gy in 30 fr) con risparmio dell'ippocampo ha valutato le funzioni cognitive e la qualità di vita al basale, dopo 2,4 e 6 mesi dalla radioterapia. L'obiettivo primario era la valutazione dello Hopkins Verbal Learning Test-Revised Delayed Recall (HVL-T-R DR) a 4 mesi. Come controllo è stato utilizzato un dato storico di pazienti trattati con WBRT senza risparmio dell'ippocampo. Sono risultati valutabili solo 42 pazienti, tra questi la percentuale di declino dello HVL-T-R DR a mesi era pari al 7%, significativamente inferiore rispetto al controllo storico che riportava una percentuale di declino del 30%. Non è stato osservato un declino significativo in termini di qualità di vita.

Limiti: La principale limitazione dello studio è l'utilizzo di un dato di controllo storico e la bassa percentuale di pazienti che sono stati rivalutati a 4 mesi rispetto al campione iniziale (possibile selezione della casistica e attrition bias).

La radiocirurgia stereotassica (SRS), è una nuova tecnica in grado di erogare dosi elevate al target in un numero limitato di frazioni (1-5) con contemporaneo risparmio dei tessuti sani circostanti. Nel caso del

melanoma, la dose letale di radiazioni somministrata con la SRS sembra sufficiente per uccidere le cellule di melanoma e vincere così la loro radioresistenza intrinseca. Inoltre, la SRS grazie alla elevata conformazione della dose può risparmiare strutture critiche e regioni specifiche come l'ippocampo, mitigando potenzialmente gli effetti negativi sulla funzione neurocognitiva rispetto alla WBRT. La SRS garantisce un buon controllo locale (>85%) con una sopravvivenza mediana di 5-11 mesi (73). Gli studi di fase III di confronto tra sola SRS vs SRS+WBRT in pazienti con 1-4 lesioni encefaliche secondarie, hanno dimostrato un vantaggio in termini di controllo locale con l'aggiunta della WBRT senza però un miglioramento della sopravvivenza globale e con invece un rischio significativamente maggiore di declino neurocognitivo con l'aggiunta della WBRT

Il ruolo del WBRT come trattamento successivo ad un trattamento definitivo per 1-3 metastasi cerebrali è stato valutato nello studio EORTC 22952-26001 (81) 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]; 19% per SRS + WBRT vs 31% 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).

Limiti: Non sono stati evidenziati bias di rilievo.

In uno studio randomizzato controllato (82), 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 dimorte 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=0.42). 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=0.001). 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=0.64). 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.

Limiti: Non sono stati evidenziati limiti di rilievo.

Uno studio randomizzato, RTOG 9508 (83), 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). 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.

Limiti: Non sono stati evidenziati bias di rilievo

Lo studio di Chang et al (84) randomizzato ha valutato pazienti con 1-3 metastasi encefaliche a ricevere SRS +WBRT vs SRS da sola. L'obiettivo era la valutazione delle funzioni cognitive e l'endpoint primario dello studio era il deterioramento significativo (-5 punti) del HVL-R total recall a 4 mesi. Lo studio è stato interrotto precocemente dopo 58 pazienti randomizzati perché, dopo una valutazione ad interim, è stata dimostrata una più elevata probabilità di declino in termini di funzione cognitiva nel gruppo di SRS+WBRT rispetto al gruppo SRS (52% vs 24%, rispettivamente).

Limiti: I limiti principali risiedono nella più elevata mortalità a 4 mesi nel gruppo di SRS+ WBRT e nella chiusura precoce dello studio.

Uno studio osservazionale prospettico (85) condotto su 1194 pazienti con metastasi cerebrali di nuova diagnosi (da una a dieci) (grandezza del tumore <10 mL, volume <3 cm di diametro; volume cumulativo totale ≤15 mL) e un Karnofsky ≥70, provenienti da 23 strutture Giapponesi, ha esaminato la SRS senza WBRT come trattamento iniziale in pazienti con 1 (gruppo A: 455), 2-4 (gruppo B: 531) e 5-10 (gruppo C: 208) metastasi cerebrali. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale. La sopravvivenza globale mediana dopo la radiocirurgia stereotassica è stata di 13.9 mesi [95%CI 12–15.6] nel gruppo A, 10,8 mesi [9.4–12.4] nel gruppo B e 10.8 mesi [9.1–12.7] nel gruppo C. La sopravvivenza globale non differiva tra i pazienti con 2-4 lesioni e quelli con 5-10 (HR 0.97, 95% CI 0.81–1.18 [margine inferiore alla non inferiorità], p=0.78; p non inferiorità <0,0001). Eventi avversi indotti dalla radiocirurgia stereotassica si sono verificati in 101 (8%) pazienti; nove (2%) pazienti del gruppo A hanno avuto uno o più eventi di grado 3-4 rispetto a 13 (2%) del gruppo B e sei (3%) pazienti del gruppo C. Lo studio ha dimostrato che la SRS senza WBRT nei pazienti con 5-10 metastasi cerebrali non è inferiore a quella dei pazienti con 2-4 metastasi cerebrali. A supporto di questa ipotesi di non inferiorità sono i risultati dell'update del suddetto studio (86), pubblicato nel 2017, volto alla valutazione della tossicità correlata al trattamento radiante e alla valutazione della funzionalità neurocognitiva mediante Mini-Mental State Examination (MMSE). Lo studio concludeva infatti che né il mantenimento del punteggio MMSE né l'incidenza di complicanze post-SRS differivano tra i gruppi A, B e C.

Limiti: la principale limitazione è l'eterogeneità della casistica in termini di malattia neoplastica primitiva e trattamenti oncologici sistemici; da segnalare inoltre che nel gruppo di pazienti con 5-10 lesioni metastatiche encefaliche non erano compresi pazienti con melanoma.

In uno studio randomizzato di fase III (87), 215 pazienti con 1-3 metastasi cerebrali da melanoma sottoposti a trattamento locale (chirurgia e/o SRS) e arruolati in 24 centri da aprile 2009 a settembre 2017, erano stati randomizzati a ricevere WBRT alla dose totale di 30Gy in 10 frazioni (107 pz) o sola osservazione (108 pz) dopo il trattamento locale. Lo studio aveva come endpoint primario il fallimento intracranico a distanza entro 12 mesi, e come endpoint secondari il tempo al fallimento intracranico (locale o di ogni tipo), la OS, il tempo al deterioramento del performance status, della qualità di vita e delle funzioni neurocognitive e risultati costo-efficacia. La mediana di follow-up era di 48.1 mesi (range, 39.6-68 mesi). Entro i primi 12 mesi, il 42% dei pazienti nel gruppo WBRT e il 50.5% di quelli nel gruppo sola osservazione hanno avuto un fallimento intracranico a distanza (OR= 0.71; 95% CI, 0.41-1.23; P = 0.22) mentre il tasso per l'intero periodo del follow-up è stato rispettivamente del 52.0% e 57.9% (OR=0.79; 95% CI, 0.45- 1.36; P = 0.39). Il tasso di recidive locali è stato più basso nel gruppo WBRT (20.0% vs 33.6%; OR= 0.49; 95% CI, 0.26- 0.93; P = 0.03). Nei pazienti con una singola metastasi che avevano ricevuto un intervento chirurgico come trattamento locale, il tasso di fallimento locale era del 20,3% nel gruppo WBRT e del 42,2% nel gruppo di osservazione (OR=0.35; 95% CI 0.16- 0.77). Per quei pazienti con una singola metastasi che erano stati trattati con SRS, non vi è stato alcun miglioramento significativo nel controllo locale con l'aggiunta di WBRT (20.0% v 22.6%; OR=0.86; 95% CI 0.25- 2.,93). Per i pazienti con 2-3 metastasi, la WBRT non ha ridotto il tasso di fallimento locale. L'effetto di WBRT sul fallimento locale è stato maggiore nei pazienti che non ricevevano alcuna terapia sistemica (11.9% vs 42.6%. OR=0.18; 95% CI, 0.06-0.54; P = 0.,002), che in coloro che la ricevevano (25,9% vs 24,5% ; OR= 1,07; 95% CI 0.45- 2,53; P = 0.87). Non vi è stata tra i due gruppi alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale (58.4% nel gruppo WBRT e 54.,0% nel gruppo di osservazione (P = 0.89), nella sopravvivenza globale mediana (16.5 mesi WBRT e 13 mesi nella sola osservazione (P=0.86) e nell'incidenza di morte neurologica (43.6% e 45.8%; P = 0.38). Il tempo al deterioramento del PS era simile tra i gruppi, con un tempo mediano al deterioramento di 5.3 mesi nel

gruppo WBRT e 6.0 mesi nel gruppo di osservazione ($P = 0.32$). I pazienti nel gruppo WBRT avevano una tossicità di grado 1 e 2 maggiore nei primi 2-4 mesi, con maggiore affaticamento, anoressia, nausea, dermatite e alopecia. Lo studio concludeva che la WBRT come terapia adiuvante dopo un trattamento locale definitivo (chirurgia o SRS) non forniva alcun beneficio clinico significativo in termini di controllo intracranico a distanza, sopravvivenza o preservazione del PS.

Limiti: Non sono stati evidenziati limiti di rilievo.

Bilancio rischio/beneficio: Considerando la minima invasività, gli alti tassi di controllo locale e il minor numero di effetti collaterali rispetto alla WBRT, il bilancio rischio/beneficio per la radiochirurgia stereotassica è a favore di quest'ultima. Il panel ritiene che la radiochirurgia stereotassica dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con un numero di lesioni ≤ 4 e malattia oligometastatica, mentre potrebbe essere presa in considerazione in casi selezionati con lesioni di numero da 5 a 10. Poiché i dati di efficacia e tollerabilità della SRS in pazienti con 5-10 lesioni metastatiche non si riferiscono a pazienti con metastasi cerebrali da melanoma, si può affermare che la SRS non è il trattamento primario in pazienti con 5-10 metastasi encefaliche da melanoma, ma che può essere comunque presa in considerazione in casi selezionati. La WBRT trova indicazione in caso di progressione dopo SRS, in pazienti con un gran numero di metastasi o con malattia leptomeningea. Nei pazienti con malattia avanzata (sistemicamente incontrollata) e cattive condizioni generali, può essere appropriato un trattamento palliativo senza WBRT.

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La radioterapia panencefalica può essere presa in considerazione nei pazienti con lesioni cerebrali multiple non operabili o per i quali non sia indicato un trattamento radiochirurgico stereotassico (77).	Positiva debole
Bassa	La radioterapia stereotassica (SRS) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione nel paziente con metastasi encefaliche con un numero di lesioni ≤ 4 e malattia	Positiva forte

	oligometastatica (81-83).	
Molto bassa	La radioterapia stereotassica (SRS) potrebbe essere presa in considerazione come prima opzione nel paziente con metastasi encefaliche con un numero da 5 a 10 e malattia oligometastatica in casi selezionati (85,86).	Positiva debole
COI: nessun conflitto di interesse		

Quesito 31: *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. (88) 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%).

Limiti: Assenza di informazioni sullo stato mutazionale di BRAF; 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 (89) 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.

Limiti: Scarsa numerosità campionaria, l'inclusione di pazienti con o senza metastasi cerebrali; assenza di informazioni riguardo allo status mutazionale di BRAF; schedula e dose di ipilimumab non registrata.

Goldberg et al. (90) 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.

Limiti: Scarsa numerosità; assenza di informazione sullo stato mutazionale di BRAF per tutta la cohorte in studio; schedula e dose di pembrolizumab non registrate.

Sono stati pubblicati i dati dello studio ABC (91), 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=36) vs nivolumab single agent (coorte B, n=27); 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 coorte 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 54%, 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 17 mesi, il tasso di risposta intracranico è stato del 46%, 20% e 6% nelle coorti A, B e C rispettivamente. Il tasso di eventi avversi di grado 3 è stato del 54%, 16% e 13% nelle coorti A, B e C, rispettivamente; solo nella coorte A sono stati riportati eventi avversi di grado 4 in 3 pazienti (9%). All'ESMO del 2019 è stato presentato l'aggiornamento dello studio (92) che ha riportato una PFS intracranica a 12 e 36 mesi del 49% e 43% (cohort A), del 20% e 15% (cohort B) e del 6% e 6% (cohort C), rispettivamente. Inoltre la OS a 12 e 36 mesi era del 63% e 49% (cohort A), del 60% e 42% (cohort B) e del 31% e 19% (cohort C), rispettivamente. Il tasso di eventi avversi di grado 3 è stato del 54%, 20% e 13% nelle coorti A, B e C, rispettivamente.

Limiti: Scarsa numerosità campionaria; inclusione di pazienti con mutazione di BRAF pretrattati o meno con target therapy

Il gruppo tedesco di oncologia dermatologica (DeCOG) ha pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo su 380 pazienti con metastasi cerebrali da melanoma (MBM) sintomatiche (31%) e asintomatiche, trattati con nivolumab (NIVO) più ipilimumab (IPI) in 23 centri tedeschi tra aprile 2015 e ottobre 2018 (93). La mutazione di BRAF era presente nel 63.7% della casistica. Il follow-up mediano era di 18 mesi (9-28 mesi), la OS mediana di 19 mesi (IC al 95%: da 15.9 a 22.0) e le percentuali di OS a 1, 2 e 3 anni erano rispettivamente del 69%, 41% e 30%. La somministrazione di immunoterapia combinata per MBM in prima linea o in un momento successivo non ha mostrato alcuna differenza in termini di OS ($p=0.119$). Nel sottogruppo di pazienti con mutazione BRAFV600 (242 pazienti), 83 hanno ricevuto un trattamento di prima

linea con inibitori BRAF/MEK e 138 con NIVO + IPI, tutti hanno ricevuto immunoterapia combinata per MBM nel corso della malattia e non c'è stata alcuna differenza di OS tra la terapia target di prima linea e l'immunoterapia combinata di prima linea ($p=0.085$). Nei pazienti con BRAF wild-type trattati con NIVO+IPI in prima linea o successivamente, non è stata riscontrata alcuna differenza nell'OS ($p = 0.996$). La terapia locale (radiocirurgia stereotassica o chirurgia) ha portato a un miglioramento della OS: i pazienti che ricevevano terapia locale (in qualsiasi momento del decorso della malattia) avevano mOS di 24 mesi rispetto ai 16 mesi di quelli che non la ricevevano ($p=0.009$). Nell'analizzare il time point della terapia locale (ovvero, prima o dopo NIVO+IPI), gli autori non hanno riscontrato differenze significative in termini di caratteristiche dei pazienti e di mOS ($p=0.110$). Lo studio concludeva che la combinazione di NIVO+IPI con la radiocirurgia o la chirurgia migliorava l'OS nei pazienti con MBM asintomatiche e sintomatiche.

Limiti: studio retrospettivo. Mancano informazioni riguardanti la presenza di MBM sintomatiche in circa il 50% dei pazienti (193 pazienti).

Sono stati pubblicati i dati dello studio di fase II Checkmate 204 (94). 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 94 pazienti (sui 101 arruolati) con un follow-up mediano di 14 mesi. La mutazione di BRAF era presente nel 57.4% della casistica, il 17% 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 57%, con un RR del 55%. Da segnalare che gli eventi avversi di grado 3/4 sono stati riportati nel 55% dei casi, e il 21% dei pazienti ha dovuto interrompere il trattamento tossicità. All'ASCO 2019 (95) è stato presentato un update dello studio con l'analisi della cohorte di pazienti asintomatici ($n=101$) che ha confermato un clinical benefit intracranico pari al 58.4%. A seguito di un emendamento lo stesso regime è stato valutato su una cohorte di pazienti sintomatici per malattia encefalica ($n=22$), con un clinical benefit encefalico riportato pari al 22.2%. E' stato sostanzialmente confermato il profilo di safety

Limiti: Scarsa numerosità campionaria; inclusione di pazienti con mutazione BRAF pretrattati o meno con target therapy.

La review sistematica e la meta-analisi di Rulli et al (96) ha valutato 15 trials in pazienti con metastasi cerebrali da melanoma trattati con target therapy (TT) sia con BRAF inibitore single agent sia con combinazione di BRAF e MEK inibitore, immunoterapia single agent (MI), immunoterapia di combinazione (CMI), combinazione di RT e immunoterapia (CRI). Gli endpoint valutati erano la OS, la PFS (questi ultimi valutati a 6,12,18 e 24 mesi) e la RR (intracranica ed extracranica). I dati di OS sono stati ottenuti tramite l'analisi di tutti i 15 trials (1122 pazienti), i dati di PFS sono stati analizzati su 13 studi (898 pazienti) mentre i dati di RR intracranica ed extracranica sono stati valutati su 12 trials (764 pazienti) e 9 trials (606 pazienti), rispettivamente. Il trattamento di CMI ha evidenziato una migliore OS rispetto alla combinazione di TT (64.4% vs 37.5% $p=0.04$, 64.4% vs 28.4% $p=0.03$, rispettivamente a 18 e 24 mesi) e rispetto a MI (87.2% vs 62.9% $p=0.03$, 64.4% vs 39.7% $p=0.05$ e 64.4% vs 28.4% $p=0.03$, rispettivamente a 6, 18 e 24 mesi). Rispetto alla CRI, la CMI si è dimostrata solo marginalmente positiva (64.4% vs 36.4% $p=0.05$ e 64.4% vs 25.9% $p=0.06$, rispettivamente a 18 e 24 mesi) Analizzando la OS per i soli pazienti asintomatici la CMI non è risultata superiore alla TT di combinazione. Il trattamento con CMI è risultato superiore in termini di PFS rispetto a TT di combinazione (55.4% vs 19.9% $p < .001$ e 51.5% vs 10.8% $p < 0.001$ a 12 e 18 mesi), a MI (58.7% vs 39.4% $p = 0.02$, 55.5% vs 34.6% $p < 0.02$, 51.5% vs 31.7% $p = 0.05$, rispettivamente a 6,12 e 18 mesi) e CRI (58.7% vs 23.9% $p=0.006$ e 55.5% vs 18.9% $p=0.005$, rispettivamente a 6 e 12 mesi). La risposta obiettiva intracranica della CMI è risultata superiore alla TT con il solo BRAF inibitore (55.7% vs 27.1% $p < 0.01$) e alla MI (55.7% vs 16.5% $p < 0.001$) ma non c'era differenza tra CMI e TT di combinazione. Per quanto riguarda la risposta obiettiva extracranica sia la CMI che la TT di combinazione sono risultate superiori alla MI (55.7% vs 25.5% $p=0.002$ e 69.2% vs 25.5% $p < 0.001$), mentre la TT di combinazione è risultata superiore alla CMI (69.2% vs 55.7% $p=0.04$).

Limiti: i principali limiti di questa meta-analisi derivano dalla potenziale eterogeneità degli studi esaminati (in termini di disegno statistico, essendo studi di fase I, II e III, e di elegibilità dei pazienti) e dalla mancanza di informazioni per quanto riguarda l'effetto dei trattamenti in base allo stato mutazionale di BRAF.

Radioterapia

Per la discussione delle prove sull'efficacia della radioterapia stereotassica si veda quesito n° 30.

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 (97) 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.

Limiti: Disegno retrospettivo, non randomizzato; assenza di informazione per tutti i pazienti circa lo stato di mutazione BRAF.

Bilancio beneficio/danno: 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
-----------------------------	-------------------------	-----------------------------

Bassa	Nei pazienti con melanoma oligometastatico e asintomatici per lesioni encefaliche, può essere presa in considerazione l'integrazione di radioterapia stereotassica con anti PD-1 (97).	Positiva debole
COI:nessun conflitto dichiarato		

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 previa approvazione della stessa da parte degli organi regolatori.

Quesito 32: *Nei pazienti con metastasi encefaliche e con mutazione BRAF V600 è raccomandabile il trattamento con target therapy?*

Lo studio pubblicato da G Long nel 2012 (98), 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) trattate con dabrafenib single agent. 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 radiocirurgia 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 (99), 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.

In uno studio di fase II (100), a singolo braccio, multicentrico, 146 pazienti con metastasi cerebrali (BM) da melanoma sintomatiche o asintomatiche e BRAFV600 mutato arruolati in cohorte 1 (BM precedentemente non trattata; n=90) e cohorte 2 (BM precedentemente trattata con SRT, WBRT o chirurgia; n=56), ricevevano vemurafenib fino alla progressione della malattia (PD) o all'intolleranza. L'endpoint primario era il miglior tasso di risposta globale (BORR) intracranico nella coorte 1 che è stato valutato da un comitato di revisione indipendente (IRC) utilizzando i criteri RECIST 1.1 modificati utilizzando lesioni $\geq 0,5$ cm per valutare la risposta. Gli obiettivi secondari: BORR intracranico nella popolazione globale dello studio e in ciascuna coorte separata; sicurezza e tollerabilità di vemurafenib; BORR extracranico valutato dall'IRC e dallo sperimentatore; durata della risposta intracranica ed extracranica (DOR); PFS; tempo alle nuove BM nei pazienti responder e OS. Il BORR intracranico in coorte 1 è stato del 18% (2 CR, 14 PR). Il BORR extracranico è stato del 33% nella coorte 1 e del 23% nella coorte 2. La PFS mediana (solo encefalo) era di 3,7 mesi nella coorte 1 e 4,0 mesi in coorte 2. Il tempo mediano allo sviluppo di nuove BM nei pazienti con risposta cerebrale è stato di 14,9 mesi in coorte 1 e 14,5 mesi in coorte 2. L'OS mediana era di 8,9 mesi in coorte 1 e 9,6 mesi in coorte 2. Gli eventi avversi erano simili per tipo, grado e frequenza ad altri studi su

vemurafenib come singolo agente. Gli eventi avversi di grado 3/4 si sono verificati in 59 (66%) pazienti nella coorte 1 e 36 (64%) nella coorte 2. Complessivamente, l'84% dei pazienti è deceduto durante lo studio (86% nella coorte 1 e 80% nella coorte 2), principalmente a causa della progressione della malattia. **Limiti:** gli autori, dato il numero relativamente piccolo e il buon performance status dei pazienti arruolati, suggeriscono cautela nell'interpretazione dei risultati per tutti i pazienti con BM

E' stato pubblicato lo studio di fase II COMBI-MB (101) 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 ipertensione, raramente di Grado 3/4 (3% overall).

Limiti: 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 (pancefalico o stereotassico).

Bilancio beneficio/danno: Dalla valutazione delle prove 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 delle prove	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 (98-101).	Positiva debole
COI: Dr Chiarion Sileni astenuta dalla votazione della raccomandazione		

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.

Satellitosi (definita come ripresa di malattia entro i 2 cm dalla cicatrice) oppure metastasi in transit (definite come localizzazioni cutanee o sottocutanee oltre i 2 cm dalla cicatrice)

1. Diagnosi mediante esame citologico con ago sottile (FNAB);
2. Ristadiazione del paziente mediante esami strumentali adeguati;
3. Se operabile, l'exeresi con margine negativo 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)

Nei pazienti con recidiva locale o satellitosi o metastasi in-transit con localizzazioni isolate ed in assenza di precedente linfadenectomia, anche se sottoposti già a biopsia del linfonodo sentinella, può essere indicata la biopsia del linfonodo sentinella (vedi Quesito 26).

Recidive linfonodali

1. Diagnosi mediante esame citologico con ago sottile (FNAB);
2. Ristadiazione del paziente mediante esami strumentali adeguati;
3. 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), vedi algoritmo di trattamento (fig 1)

Per il paziente opportunamente ristadiato e dopo l'intervento chirurgico, in assenza di malattia si valuterà, come prima scelta, la partecipazione a clinical trial o il trattamento con target therapy o immunoterapia in base a ristadiazione. Il paziente continua il follow up come stadio III.

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. Il melanoma oculare differisce da quello cutaneo per caratteristiche istopatologiche, alterazioni genetiche, pattern di crescita e strategia terapeutica (1).

Il melanoma della coroide o uveale presenta una incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di razza nera ed ispanica; l'incidenza annuale non sembra in incremento negli ultimi anni (2). 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. Il melanoma uveale insorge da melanociti dell'iride, del corpo ciliare o della coroide. Circa il 90% dei melanomi uveali insorge nella coroide. I fattori di rischio sono nevi uveali, melanocitosi oculare congenita e la sindrome BAP1-correlata. La probabilità di sopravvivenza a 5-10 e 15 anni dall'enucleazione oculare è del 65-52 e 46% rispettivamente con differenze statisticamente non significative rispetto ai pazienti trattati con la radioterapia); 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 (3).

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 (4) 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 (4).

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 *NFI*. 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* (5). Ad oggi sono considerati come fattore prognostico particolarmente significativi eventi mutazionali rappresentati da: monosomie del cromosoma 3; amplificazione del cromosoma 8q, da sole o associate, eventualmente, a delezione del cromosoma 1. La duplicazione del cromosoma 6 invece rappresenta un fattore protettivo per lo sviluppo delle metastasi a cui devono essere e, soprattutto, inattivazione del gene *BAP1* (*BRCA1-associated protein-1*) (6).

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) (6).

10.3 Diagnosi clinica

La diagnosi clinica attraverso l'esame con l'oftalmoscopio binoculare indiretto rimane lo strumento più utile per poter determinare la presenza di lesioni uveali sospette per essere un melanoma. Tale esame è particolarmente sensibile sia per i melanomi che si presentano posteriormente che per quelli della media ed estrema periferia. In associazione alla visita clinica, l'esame fondamentale è l'ecografia oculare che permette

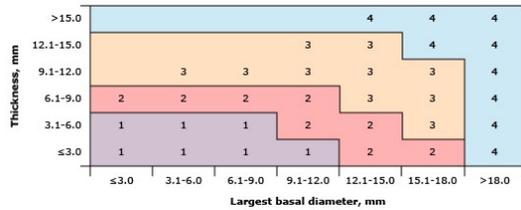
di distinguere il melanoma da altre patologie (lesioni metastatiche, emangiomi, ecc) (7). L'ecografia permette una stadiazione accurata per quanto riguarda lo spessore e l'invasione delle strutture circostanti come l'infiltrazione della sclera; inoltre con la tecnica A scan è possibile fare diagnosi tissutale qualora la lesione abbia uno spessore oltre i 3 mm. L'esame OCT unitamente alla angiografia (fluoroangiografia per lo studio della retina e l'angiografia verde indocianina per lo studio della coroide) permettono di caratterizzare la tipologia di lesione ed integrare le informazioni precedenti utili per la definizione diagnostica. 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. Comunque le difficoltà interpretative di questo tipo di lesioni intraoculari impongono che la diagnosi venga posta da centri altamente specializzati dedicati a questo tipo di patologia e con comprovata esperienza clinica.

Nei pazienti con diagnosi di melanoma dell'uvea è indispensabile completare la stadiazione clinica con l'ecotomografia epatica-addominale e 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. Per la classificazione viene impiegata quella proposta dal Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) (8) e quella proposta dall'AJCC (settima edizione) che prende in considerazione spessore, diametro maggiore del tumore associato ed eventuale estensione del tumore in altre sedi oculari. Tale classificazione suddivide il tumore primitivo in relazione allo spessore e alla larghezza della base d'impianto (9).

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. Inoltre, lo stato del cromosoma 3 e del cromosoma 8 correla con la prognosi; per questo è necessario effettuare agoaspirato o biopsia nei paziente sottoposti a trattamento conservativo con radioterapia subito dopo il trattamento per ottenere le informazioni delle alterazioni molecolari del tumore.

10.5 Terapia del tumore primitivo

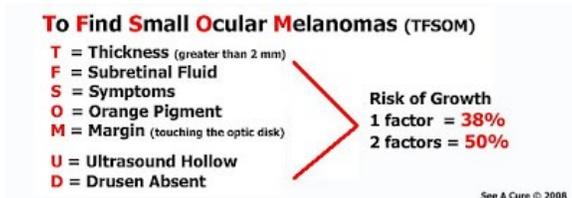
Il trattamento della malattia confinata alla corioide dipende dall'estensione locale della malattia secondo il sistema classificativo proposto dal COMS (8).

Le tecniche maggiormente impiegate riguardano l'enucleazione chirurgica, il trattamento radiante attraverso differenti tecniche (brachiterapia con placche radioattive – Iodio/Rutenio; teleterapia con protoni accelerati) e le terapie conservative non chirurgiche e non radianti (trattamento laser fotodinamico –PDT-, termoterapia transpupillare), queste ultime riservate però a casi rari e selezionati.

10.5.1 Trattamento del tumore di piccole dimensioni

Per lesioni melanocitarie di piccole dimensioni è possibile adottare una strategia di attenta osservazione attraverso un follow-up ultrasonografico integrato dall'esame OCT 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. Da considerare fattori di rischio statisticamente verificati aspetti delle lesioni quali la presenza di pigmento orange, la presenza di fluido sottoretinico, la riduzione della funzione visiva, lo spessore ecografico sopra ai 2mm e l'adiacenza alla papilla ottica, associato a un aspetto ecografico (vacuolo acustico), mentre la presenza di drusen rappresenta un fattore di prognosi positivo.



Per le lesioni di piccole dimensioni, qualora si verificasse l'evoluzione della lesione, il trattamento da prendere in considerazione sarà la radioterapia (con placche o con protoni).

10.5.2 Trattamento del tumore di medie dimensioni

Attualmente, per i tumori di medie dimensioni viene indicata la brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125 o Rutenio 106 ovvero la radioterapia con protoni accelerati. Tale scelta deriva dall'analisi di uno studio randomizzato (con performance e detection bias per ovvii 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 sottoposto 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 (10-11).

L'uso della terapia con protoni accelerati ha portato a risultati analoghi con percentuali di controllo locale oltre il 95%. Le percentuali di mantenimento di una sufficiente capacità visiva e di enucleazione secondaria alla radioterapia con protoni, così come le ricadute a distanza, sono risultate sovrapponibili a quanto ottenuto con la brachiterapia (12-13). Tuttavia questi risultati non sono stati ancora confrontati in uno studio randomizzato verso la sola enucleazione e le conclusioni derivano da considerazioni retrospettive.

10.5.3 Trattamento del tumore di grandi dimensioni

Generalmente i tumori di grandi dimensioni vengono trattati o con l'enucleazione ovvero con la radioterapia con protoni. La radioterapia con protoni permette di fatto di trattare tumori di qualsiasi dimensioni e localizzazione; il limite del trattamento con protoni è il coinvolgimento del target volume di oltre il 50% del volume dell'occhio, perché questo può determinare come conseguenza importante il glaucoma neovascolare, che rappresenta la prima causa di enucleazione post-radioterapia. La radioterapia con protoni da prendere in considerazione è quella con ciclotrone a energia fissa continua, con tempi di esposizione limitati (15-30 secondi) e sistema di treatment planning denominato "Eyeplan", poiché rappresenta un sistema standardizzato e verificato in termini di efficacia e complicità negli ultimi 30 anni. Altri possibili trattamenti legati al sincrotrone (es. protoni o ioni carbonio con energia variabile non continua e tempi di emissione prolungati) devono ad oggi essere clinicamente testati e attentamente valutati in relazione all'efficacia e alle complicanze.

Infine, la possibilità di asportazione del tumore prende in considerazione l'enucleazione diretta dell'occhio (con ricostruzione della cavità anoftalmica) qualora le dimensioni del tumore siano particolarmente voluminose e la funzione visiva dell'occhio sia estremamente limitata, ovvero l'asportazione ab esterno del tumore, da dedicare a casi molto limitati, selezionati e effettuata da chirurghi particolarmente esperti. L'asportazione del tumore ab interno mediante vitrectomia prima della radioterapia del tumore è da evitare perché particolarmente a rischio di disseminazione di cellule tumorali.

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 (14-15); 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 (16-17).

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).

Quesito 33: *Nei pazienti con melanoma uveale in stadio avanzato è raccomandabile il trattamento con immunoterapia?*

Lo studio pubblicato da Algazi et al. (18) 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.

Limiti:Le principali limitazioni sono la natura retrospettiva e l'eterogeneità delle schedule di trattamento.

In un altro studio pubblicato da Kottschade et al nel 2016 (19), 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.

Limiti: La principale limitazione di questo studio è l'esiguità della casistica.

Lo studio pubblicato da Maio et al nel 2013 (20) ha valutato retrospettivamente il sottogruppo di pazienti con melanoma uveale avanzato trattato nell'ambito dell'EAP italiano con ipilimumab (3 mg/Kg q21 per 4 dosi). Lo scopo era valutare l'attività (in termini di immune-related [ir]-RR), l'efficacia (in termini di PFS e OS) e la safety del trattamento con ipilimumab in questo sottogruppo di melanoma. 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 ir PR e 24 pazienti hanno riportato una irSD, per un irRR pari al 5% e un irDisease Control rate (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.

Limiti: 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.

Un'analisi multicentrica retrospettiva condotta in 25 centri francesi (21) ha valutato 100 pazienti con melanoma uveale che hanno ricevuto immunoterapia (di cui 63 con ipilimumab e 37 con anti PD1, 52 di questi pazienti hanno ricevuto il trattamento in prima linea). Lo scopo era valutare l'efficacia in termini di OS e DCR dell'immunoterapia nel melanoma avanzato. La OS a 1 anno è stata pari al 52.5% (95% CI 40.1-63.0%) nei pazienti trattati con immunoterapia; si è registrato un DCR del 32% (95% CI 23-42.1%).

Limiti: Le principali limitazioni dello studio sono la valutazione retrospettiva e l'ampio range temporale della casistica inserita (2008-2016)

Bilancio beneficio/danno: 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 delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con melanoma uveale in stadio avanzato può essere preso in considerazione il trattamento con immunoterapia (18-21).	Positiva debole
COI: Dr Ascierio, Dr Charion Sileni, Dr Mandalà astenuti dalla votazione della raccomandazione		

Per quanto concerne le terapie target, ci sono studi in corso, che stanno valutando l'efficacia di inibitori multichinasici, come imatinib e sunitinib (22-23), vista l'espressione elevata di anti-VEGFR e moderata di c-KIT nel melanoma uveale. Uno studio randomizzato di fase II (24) 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 (25):

- 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 (15) 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.

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 (1-2).

A differenza del melanoma cutaneo, non vi è apparente associazione con le radiazioni UV. 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 delle cavità nasali e dei seni paranasali. 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.

La maggior parte dei MMu mostrano elevata pigmentazione e da un punto di vista istopatologico si osserva un pattern mucosale-lentiginoso oppure nodulare. A causa della frequente frammentazione del materiale, la valutazione dello spessore può essere complessa.

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.

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.

La prognosi di tutti i MMu è infausta a causa della diagnosi spesso tardiva. 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 (2).

La sede più frequente di insorgenza del MMu è quella del distretto cefalico (45-55% di tutti i casi di MMu, di cui il 50-80% nella cavità nasale e seni paranasali), seguito dalla regione ano-rettale (25%) e dalla regione

vulvo-vaginale (25-20%, di cui la sede vulvare rappresenta circa il 80-85%); circa il 5% dei MMu inorolge nella uretra distale (sia maschile che femminile). Altre sedi sono più rare.

11.2 Stadiazione

Non esiste un sistema di stadiazione comune a tutti i melanomi delle mucose. Per i melanomi mucosali della testa collo si fa riferimento alla Stadiazione AJCC (8° ed), i melanomi vulvari sono stadati utilizzando la Stadiazione AJCC dei melanomi cutanei mentre per i melanomi mucosali di uretra, vagina, retto e ano non è disponibile una Stadiazione secondo AJCC (8° ed).

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°23). Per quanto concerne la terapia medica adiuvante, non ci sono ad oggi dati che ne dimostrino l'efficacia. Uno studio di fase II randomizzato a tre bracci (3), ha evidenziato un beneficio del trattamento chemioterapico rispetto all'interferone ad alte dosi ed al solo controllo. Al momento tuttavia, con i limiti della mancanza di un'evidenza disponibile adeguata, il trattamento adiuvante per il MMu potrebbe ricalcare quello del melanoma della cute.

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 delle mutazioni del gene c-KIT nella popolazione europea, è indicata una prima valutazione dello status mutazionale dei geni BRAF ed eventualmente di NRAS, prima della determinazione delle mutazioni in c-KIT. Sono in fase sperimentale diversi inibitori di c-KIT mutato nel trattamento della malattia metastatica (4). Anche se in numero limitato, alcune esperienze cliniche evidenziano risposte importanti con l'uso di c-KIT inibitori nei melanomi mucosali che presentano mutazioni all'esone 9, 11 o 13 (5). In Italia, imatinib è stato approvato in legge 648 (Determina Aifa del 5 luglio 2017) per i melanomi metastatici inoperabili con c-KIT mutato (esone 11 e 13), non trattabili o in progressione a immunoterapia.

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 coorte) (6).

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 (7).

Una sottanalisi dello studio Checkmate 067 (randomizzato fase III in prima linea in pazienti con melanoma avanzato: nivolumab+ ipilimumab vs nivolumab vs ipilimumab) ha valutato l'attività e l'efficacia della immunoterapia nei pazienti con melanoma mucosale (n=79, su 945 pazienti arruolati dello studio). L'origine mucosale del melanoma non era un fattore di stratificazione per lo studio. 28 pazienti sono stati trattati con la combinazione di nivolumab+ipilimumab, 23 con nivolumab e 28 con ipilimumab. A 5 anni la PFS è stata pari a 29%, 14% e 0%, la OS è stata del 36%, 17% e 7% nel braccio di combinazione, nivolumab single agent, ipilimumab single agent, rispettivamente. Il RR è stato del 43%, 30%, 7% nei bracci di combinazione, nivolumab single agent, ipilimumab single agent rispettivamente.

Sono stati 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 (8).

Un'analisi retrospettiva condotta in 25 centri francesi (9) ha valutato l'attività e l'efficacia dell'immunoterapia nel melanoma mucosale in 151 pazienti (98 dei quali trattati con immunoterapia in prima linea). Dei pazienti totali, 76 hanno ricevuto inizialmente ipilimumab e 75 un agente anti PD-1 (pembrolizumab o nivolumab). Una risposta obiettiva a 12 settimane si è registrata nel 11.9% dei pazienti, con un DCR del 29.8% e una OS a 1 anno del 57.8%.

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

12. Cure palliative

Il seguente quesito, relativo all'integrazione delle cure palliative precoci, è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

Quesito 34: *Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?*

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

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

Per il rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice.

13. Bibliografia

Capitolo 2 Dati epidemiologici

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. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2018; 92:108-18.
3. Iannacone MR, Youlden DR, Baade PD, et al. Melanoma incidence trends and survival in adolescents and young adults in Queensland, Australia. *Int J Cancer*. 2015;136(3):603-9
4. I numeri del Cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRT 2017. Available form: http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/documenti_scientifici/2017_numeri_del_cancro.pdf

Capitolo 3 Aspetti correlati alla prevenzione

1. Kefford R, Bishop JN, Tucker M, et al. Genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol*. 2002;3:653-54.
2. 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.
3. 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.
4. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2397-406.
5. 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.
6. Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):77-90.
7. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatologic Surgery* 2006;32:481-92.
8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):45-60.
9. 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.
10. Green AC, Williams GM, Logan V, et al. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):257-63.
11. Boniol M, Autier P, Boyle P, et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbeds use: systematic review and metanalysis. *BMJ*. 2012;345:e4757.
12. International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
13. Melhman MA. Causal relationship from exposure to chemicals in oil refining and chemical industries and malignant melanoma. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1076:822-8.
14. Sorahan T. Mortality of UK oil refinery and petroleum distribution workers, 1951- 2003. *Occup Med (Lond)*. 2007; 57(3):177-85.
15. Villano CM, Murphy KA, Akintobi A, et al. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p- dioxin (TCDD) induces matrix metalloproteinase (MMP) expression and invasion in A2058 melanoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006; 210(3):212-24.
16. Comba P, Ricci P, Iavarone I, 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.
17. Lofftiled 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):1-9.
18. Wu S, Han J, Feskanich D, et al. Citrus consumption and risk of cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2500-8.
19. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):28-44.
20. Vourch-Jourdain M, Martin L, Barbarot S. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):493-8.

21. Youlden DR, Youl PH, Soyer HP, et al. Distribution of subsequent primary invasive melanomas following a first primary invasive or in situ melanoma in Queensland, Australia, 1982-2010. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):526-34.
22. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database System rev* 2018 4;12(12):CD011902.
23. Pizzichetta MA, Stanganelli I, Bono R, et al. Dermoscopic features of difficult melanoma. *Dermatol Surg.* 2007;33(1):91-9.
24. 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.
25. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma; revisiting the ABCD criteria. *JAMA.* 2004;292:2771-6.
26. 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;54:317-21.
27. 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):103-4.
28. Scope A, Dusza SW, Halpern AC, et al. The "ugly duckling" sign: agreement between observers. *Arch. Dermatol.* 2008;144(1):58-64.
29. Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I, et al. Historical, clinical, and dermoscopic characteristic of thin nodular melanoma. *Arch Dermatol.* 2010;146:311-18.
30. Salerni G, Terán T, Puig S, 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.* 2013;27(13): 805-14.
31. What is the role of skin surface imaging (total body photography) in the early diagnosis of patients at high risk of developing melanoma? Available from: https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:Melanoma_total_body_photography
32. 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;132(10):2386-9.
33. 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;130(8):2080-91.
34. Dinnes J, Deeks JJ, Saleh D, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12: CD013190.
35. Chuchu N, Takwoingi Y, Dinnes J, et al. Cochrane Skin Cancer Diagnostic Test Accuracy Group. Smartphone applications for triaging adults with skin lesions that are suspicious for melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12:CD013192

Capitolo 4 Inquadramento diagnostico

1. Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:579-86.
2. Ott PA, Berman RS. Surgical approach to primary cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011;20(1):39-5.
3. 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.
4. J Kelemen PR, Essner R, Foshag LJ, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after wide local excision of primary melanoma. *Am Coll Surg.* 1999;189:247-52.
5. 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;78:1108-10.
6. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:690-4.
7. Elder DE, Massi D, Scolyer RA editors. WHO Classification of skin tumours [internet]. Lyon Cedex: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2018. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Skin-Tumours-2018>
8. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol.* 2011;5(2):124-36.
9. Callender GG, Egger ME, Burton AL, et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg.* 2011;202(6):659-64.

10. 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.
11. 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:S342-5.
12. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis in the cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172:902-8.
13. Gimotty PA, Elder DE, Douglas L, et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol*. 2007;20:1129-34.
14. 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.
15. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-92.
16. In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, et al. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 2012;255(6):1165-70.
17. Mandalà M, Galli F, Cattaneo L, et al. mitotic rate correlates with sentinel lymph node status and outcome in cutaneous melanoma greater than 1 millimeter in thickness: A multi-institutional study of 1524 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):264-73.
18. 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;55:451-58.
19. Cochran AJ, Elashoff D, Morton DL, et al. Individualized prognosis for melanoma patients. *Human Pathol*. 2000;31:327-31.
20. 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;20;30(21):2678-83.
21. Rao UN, Lee SJ, Luo W, et al. 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;133(4):646-53.
22. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell*. 2015; 161(7): 1681-96.
23. 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.
24. Tejera-Vaquerizo A, Nagore E, Herrera-Acosta E, et al. Prediction of sentinel lymph node positivity by growth rate of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2012;148(5):577-84.
25. 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;45(14):2537-45.
26. Aung PP, Nagarajan P, Prieto VG. Regression in primary cutaneous melanoma: etiopathogenesis and clinical significance. *Lab Invest*. 2017;97:657-68.
27. 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;169(6):1240-5.
28. 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;16(7):2018-27.
29. College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of skin, version melanoma 4.0.1.0. 2017. Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-skin-melanoma--17protocol-4010.pdf>
30. 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.
31. Stucky CC, Gray RJ, Dueck AC, et al. Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma. *Am J Surg*. 2010;200:770-4.
32. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;16:1681-96.
33. Zhang T, Dutton-Regester K, Brown KM, et al. The genomic landscape of cutaneous melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2016; 29:266-83.
34. Palmieri G, Colombino M, Casula M, et al. Molecular pathways in melanomagenesis: what we learned from next-generation sequencing approaches. *Curr Oncol Rep*. 2018;20:86.
35. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med*. 2015;373:1926-36.

36. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet.* 2003;33:19-20.
37. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):444-51.
38. 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;27(7):1631-39.
39. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9.
40. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76.
41. 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;17(9):1248-60.
42. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, openlabel, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-15.
43. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma; 2018. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9504
44. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Results of COLUMBUS Part 2: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus ENCO in BRAF-mutant melanoma. *Annlis Oncol.* 2017;28(suppl 5):v428-48.
45. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutate melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-23.
46. Casula M, Colombino M, Manca A, et al. Italian Melanoma Intergroup (IMI). Low levels of genetic heterogeneity in matched lymph node metastases from melanoma patients. *J Invest Dermatol.* 2016;136:1917-20.
47. 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;30(20):2522-9.
48. 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.
49. 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;26(3):414-20.
50. 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;37(1):61-5.
51. Ihle MA, Fassunke J, König K, et al. Comparison of high resolution melting analysis, pyrosequencing, next gene-ration sequencing and immunohistochemistry to conventional Sanger sequencing for the detection of p.V600E and non-p.V600E BRAF mutations. *BMC Cancer* 2014;14(13):14-3.
52. Bruno W, Martinuzzi C, Andreotti V, et al. Heterogeneity and frequency of BRAF mutations in primary melanoma: Comparison between molecular methods and immunohistochemistry. *Oncotarget.* 2017; 8:8069-82.
53. Kakavand H, Walker E, Lum T, et al. BRAF V600E and NRAS Q61L/Q61R mutation analysis in metastatic melanoma using immunohistochemistry: a study of 754 cases highlighting potential pitfalls and guidelines for interpretation and reporting. *Histopathology.* 2016;69(4):680-6.
54. Mosko MJ, Nakorchevsky AA, Flores E, et al. Ultrasensitive detection of multiplexed somatic mutations using MALDI-TOF Mass Spectrometry. *J Mol Diagn.* 2016;18:23-31.
55. 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;14(3):249-56.
56. 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;18:435-45.
57. 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;23(2):210-5.
58. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4340-6.

59. Lyle M, Long GV. Diagnosis and treatment of KIT-mutant metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3176-81.
60. Kim KB, Eton O, Davis DW, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2008;99(5):734-40.
61. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3182-90.
62. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011;305(22):2327-34.
63. Drlon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018;378:731-9.
64. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK genes fusions. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm626720.htm>
65. AJCC: American Joint Committee on Cancer, editors. *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition* [internet]. Available from: <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>
66. Cook MG, Massi D, Szumera-Cieckiewicz A, et al. An updated EORC protocol for pathological evaluation of sentinel lymph nodes for melanoma. *Eur J Cancer*. 2019;114:1-7.

Capitolo 5 Trattamento della malattia iniziale

1. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma melanoma *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;9.
2. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2004;350:757-66.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 mm. *N Engl J Med*. 1988;318:1159-62.
4. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-mm melanoma surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg*. 1993;218:262-9.
5. 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):1941-6.
6. 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;89:1495-501.
7. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):184-92.
8. Utjes D, Malmstedt J, Teras J et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2019;394(10197):471-7.
9. 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;37:758-64.
10. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH. Mohs micrographic surgery for treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:236-45.
11. Tio D, Prinsen CAC, Dréno B, et al. Variation in the diagnosis and clinical management of lentigo maligna across Europe: a survey study among European Association of Dermatologists and Venereologists members. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1476-84.
12. Tio D, van der Woude J, Prinsen CAC, et al. A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):616-24.
13. Gatti A, Stinco G, Di Meo N. Curative electrochemotherapy in lentigo maligna. *Skinmed*. 2015;13(6):486-8.
14. 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;370(7):599-609.
15. 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;23(13):4178-88.
16. Stankard C, Cruse CW, Cox C, et al. The concept of lymph node dissections in patients with malignant melanoma. *Ann Plast Surg*. 1992;28:33-8.
17. Balch CM. Surgical management of melanoma: results of prospective randomized trials. *Ann Surg Oncol*. 1998;5:301-9.

18. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection. *Tumori*. 1980;66:373-96.
19. McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N, et al. Elective lymphnode dissection for melanoma: two perspectives. *World J Surg*. 1992;16:203-13.
20. 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;230(4):453-63; discussion 463-5.
21. 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.
22. 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;21(7):2252-8.
23. 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;151(12):1301-7.
24. Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):689-96.
25. 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;37(1):78-83.
26. 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.
27. Cragan JD. Teratogen update: methylene blue. *Teratology*. 1999;60(1):42-8.
28. Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, et al. Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):178-83.
29. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2211-22.
30. 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;17(6):757-67.
31. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Final analysis of DECOG-SLT trial: Survival outcomes of complete lymph node dissection in melanoma patients with positive sentinel nod; 2018. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9501
32. Balch CM, Soong S, Murad TM, et al. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Ann Surg*. 1981;193(3):377-88.
33. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, et al. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg*. 1991;214(4):491-9. discussion 499-501.
34. 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;25(1):240-6.
35. Conic RZ, Cabrera CI, Khorana AA, et al. Determination of the impact of melanoma surgical timing on survival using the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):40-6.
36. Oude Ophuis CMC, van Akkoi ACJ, Rutkowski P, et al. Timing of completion lymphadenectomy after positive sentinel node biopsy in patients with melanoma. *Br J Surg*. 2017;104(6):726-33.

Capitolo 6. Stadiazione clinico/strumentale

1. Hafner J, Schmid MH, Kempf W, et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2004; 150(4):677-86.
2. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1508-15.
3. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer* 2005;104(3):570-9.
4. Marcia S. D, Kathryn M, Amy K, et al. Pregnancy and melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4): 669-78.
5. Albersen M, Westerling VI, van Leeuwen PA. The influence of pregnancy on the recurrence of cutaneous malignant melanoma in women. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:214745.

Capitolo 7 Terapia adiuvante

1. Cameron DA, Cormbleet MC, Mackie R, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer*. 2001;84(9):1146-9.
2. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9285):866-9.
3. Garbe C, Radny P, Linse R, et al. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol*. 2008;19(6):1195-201.
4. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanomathicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *French Cooperative Group on Melanoma. Lancet*. 1998;351(9120):1905-10.
5. Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):53-61.
6. 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;18(12):2444-58.
7. Kleeberg UR, Suci S, Bröcker EB, et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer*. 2004;40(3):390-402.
8. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol*. 1998;16(4):1425-9.
9. Agarwala SS, Lee SJ, Yip W, et al. Phase III randomized study of 4 weeks of high-dose interferon- α -2b in stage T2bNO, T3a-bNO, T4a-bNO, and T1-4N1a-2a (microscopic) melanoma: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E1697). *J Clin Oncol*. 2017;35(8):885-92.
10. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 1995;13(11):2776-8.
11. Eggermont AM, Suci S, MacKie R, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9492):1189-96.
12. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9633):117-26.
13. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):144-52.
14. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):7-17.
15. McMasters KM, Egger ME, Edwards MJ, et al. Final results of the sunbelt melanoma trial: a multi-institutional prospective randomized phase iii study evaluating the role of adjuvant high-dose interferon alfa-2b and completion lymph node dissection for patients staged by sentinel lymph node biopsy. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1079-8.
16. Eggermont A, Blank C, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789-801.
17. Eggermont AM, Blank CU, Mandalà M, et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: final results regarding distant-metastasis free survival from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial at three-year median follow-up. Available at: <https://www.esmo.org/meetings/esmo-virtual-congress-2020>
18. 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;16(5):522-30.
19. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage iii melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845-55.
20. Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824-35.

21. Ascierto PA, Mandala M, Del Vecchio M, et al. A djuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (Checkmate 238): 4-years results from a multicentre, double-blind, randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol Epub* 19 sep2020
22. Dreno B, Thompson JF, Smithers BM, et al. MAG-E-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAG-E-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):916-29.
23. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutate melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-23.
24. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected braf v600-mutant stage iii melanoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(35):3441-9.
25. Dummer R, Hauschild A, Santinami M et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma *N Engl J Med* 2020; 383:1139-1148
26. Maio M, Lewis K, Demidov L L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):510-20.
27. 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;13(6):589-97.
28. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1049-60.
29. Li W, Yu Y, Wang H, et al. Evaluation of the prognostic impact of postoperative adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015;15:758.
30. Christopherson K, Malyapa RS, Werning JW, et al. Radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(1):87-9.
31. 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;59(2):495-500.
32. Lazarev S, Gupta V, Hu K, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: a systematic review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(5):1108-18.

Capitolo 8 Gestione del Followup

1. Turner RM, Bell KJ, Morton RL, et al. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(35):4641-6.
2. Damude S, Hoekstra-Weebers JE, Francken AB, et al. The MELFO-Study: prospective, randomized, clinical trial for evaluation of a stage-adjusted reduced follow-up schedule in cutaneous melanoma patients results after 1 year. *Ann Surg Oncol.* 2016;23: 2762-71.
3. 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;25(11):2251-60.
4. Crowley NJ, Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg.* 1990;212:173-7.

Capitolo 9. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

1. Olilla DW, Gleisner AL, Hsueh EC. Rationale for complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *J Surg Oncol.* 2011;104:420-4.
2. 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;152(7):672-8.
3. He M, Lovell J, Ng BL, et al. Post-operative survival following metastasectomy for patients receiving BRAF inhibitor therapy is associated with duration of pre-operative treatment and elective indication. *J Surg Oncol.* 2015;111(8):980-4.
4. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, et al. Is sentinel lymphnode mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg.* 2003;238:743-7.

5. Gonzalez AB, Jakub JW, Harmsen WS, et al. Status of the regional nodal basin remains highly prognostic in melanoma patients with in-transit disease. *J Am Coll Surg.* 2016;223(1):77-85.
6. Beasley GM, Speicher P, Sharma K, et al. Efficacy of repeat sentinel lymph node biopsy in patients who develop recurrent melanoma. *J Am Coll Surg.* 2014;218(4):686-92.
7. Beasley GM, Hu Y, Youngwirth L, et al. sentinel lymph node biopsy for recurrent melanoma: A multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(9):2728-33.
8. 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;4:359-64.
9. Campana LG, Testori A, Mozzillo N, et al. Treatment of metastatic melanoma with electrochemotherapy. *J Surg Oncol.* 2014;109(4):301-7.
10. 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):11-14.
11. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):6958-62.
12. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NEJM.* 2010;363(8):711-23.
13. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *NEJM.* 2011;364 (26):2517-26.
14. 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.
15. 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;18(5):611-62.
16. 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;15(23):7412-20.
17. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutic. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3):e143-e152.
18. 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.
19. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Five years survival outcome in patients with BRAF wild-type advanced melanoma who received nivolumab monotherapy in the phase 3 CheckMate 066 trial. Presented at 2019 SMR Congress.
20. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-3.
21. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-56.
22. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1480-92.
23. Larkin J, Chiarion-sileni V, Gonzalez R et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16): 1535-46.
24. 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.
25. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in checkmate 037: a randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):383-90.
26. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32.
27. 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; 2017. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9504
28. Long G, Schachter J, Ribas A, et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006;2018. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9503
29. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):908-1.

30. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus an investigator-choice chemotherapy for ipilimumab refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer*. 2017; 86:37-45.
31. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2006-17.
32. 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;17(11):1558-68.
33. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):122-33.
34. Szno 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
35. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from the phase IIIb/IV checkmate 511 trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:867-95.
36. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9992):444-51.
37. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1631-9.
38. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9.
39. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
40. 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;17(9):1248-60.
41. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, openlabel, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 19(5):603-15.
42. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1315-27.
43. Gogas H, Ascierto PA, Flaherty K, et al. Update on overall survival in COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:(suppl 15):10012. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10012.
44. Dummer R, Ascierto pa, Gogas H, et al. Results of COLUMBUS Part 2: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib(BINI) Versus ENCO in BRAF-Mutant Melanoma. Available from: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx377.002/4109289
45. 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;17(12):1743-54.
46. 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;82:45-55.
47. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2019; 381(7):626-36.
48. Mc Arthur G, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Evaluation of atezolizumab, cobimetinib, and vemurafenib in previously untreated patients with BRAF^{V600} mutation-positive advanced melanoma: primary results from the phase 3 IMspire150 trial. Presented at AACR Annual Meeting 2020.
49. Spatalizumab plus dabrafenib and trametinib in patients with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: results from the randomized part 3 of the Phase III COMBI-i trial. Nathan P, Dummer R, Long G et al. Available at <https://www.esmo.org/meetings/esmo-virtual-congress-2020>
50. Ferrucci PF, Ascierto PA, Maio M, et al. Updated survival in patients With BRAF-mutant melanoma administered pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib. Presented at SMR annual meeting 2019.

51. 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;18: 435-45.
52. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3182-90.
53. Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011;29(21):2904-9.
54. First report of efficacy and safety from the phase II study SECOMBIT (SEquential COMBo Immuno and Targeted therapy study). Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF et al. Available at <https://www.esmo.org/meetings/esmo-virtual-congress-2020>
55. Serrone L, Zeuli M, Segà FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000;19:21-34.
56. 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;22:1118-25.
57. 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;18:158-66.
58. 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;47(10):1476-83.
59. 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;64:2024-9.
60. 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;17:2745-51.
61. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:2045-52.
62. 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;20:1600-7.
63. 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;23:6747-55.
64. 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;17:571-7.
65. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol.* 2006;7:575-83.
66. Gupta G, Robertson AG, MacKie RM. Cerebral metastases of cutaneous melanoma. *Br J Cancer.* 1997;76:256-9.
67. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev.* 2004;30:515-20.
68. Tarhini AA, Argawala SS. Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol.* 2004;16:161-6.
69. 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.
70. La Fuente M, Beal K, Carvajal R, et al. Whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases from melanoma. *CNS Oncol.* 2014;3:401-6.
71. McWilliams RR, Rao RD, Brown PD, et al. Treatment options for brain metastases from melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2005;5:809-20.
72. Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:479-89
73. Ajithkumar T, Parkinson C, Fife K, et al. Evolving treatment options for melanoma brain metastases. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e486-97.
74. 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;42:161-7.
75. 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.
76. 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;79(4):965-76.

77. Tsao MN, Xu W, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(1):CD003869.
78. Laack NN, Brown PD. Cognitive sequelae of brain radiation in adults. *Semin Oncol.* 2004;31:702-13.
79. Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR, et al. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res.* 2003;63:4021-7.
80. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3810-6.
81. Kocher M, Soffietti 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;29(2):134-41.
82. 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;295(21):2483-91.
83. 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;363:1665-72.
84. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole- brain irradiation: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037-44.
85. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Results of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): A multi-institutional prospective study. *Lancet Oncol.* 2014;15:387-95.
86. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y et al. A Multi-institutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901 study update): Irradiation-related complications and long-term maintenance of mini-mental state examination scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(1):31-40.
87. Hong AM, Fogarty GB, Dolven-Jacobsen K, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy compared with observation after local treatment of melanoma brain metastases: A multicenter, randomized Phase III trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3132-41.
88. 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;13(5):459-65.
89. 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;26(4):798-803.
90. 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;17(7):976-83.
91. Long G, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicenter randomized phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):672-81.
92. Long G, Atkinson V, Lo S, et al. Long term outcomes from the randomized Ph2 study of nivolumab or nivolumab+ipilimumab in patients with melanoma brain metastasis: Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC trial) Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Long-term-Outcomes-from-the-Randomized-Ph-2-Study-of-Nivolumab-nivo-or-Nivo-Ipilimumab-ipi-in-Patients-pts-with-Melanoma-Brain-Metastases-mets-Anti-PD1-Brain-Collaboration-ABC>
93. Amaral, Kiecker F, Schaefer S, et al. Combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab with and without local therapy in patients with melanoma brain metastasis: a DeCOG* study in 380 patients *J Immunother Cancer* 2020;8(1) e000333.
94. Tawbi H, Forsyth AJ, Algazi AP, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med.* 2018;379(8):722-30.
95. Tawbi H, Forsyth PA, Hodi S, et al. Efficacy and safety of the combination of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with symptomatic melanoma brain metastases (checkmate 204); 2019. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9501
96. Rulli E, Legramandi L, Salvati L, et al. The impact of targeted therapies and immunotherapy in melanoma brain metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2019;125(21):3776-89.
97. 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;75:169-78.
98. 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;13(11):1087-95.

99. Dummer R, Goldinger SM, Turtchi 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;50(3):611-21.
100. McArthur GA, Maio M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol*. 2017;28(3):634-41.
101. 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;18(7):863-73.

Capitolo 10 Melanoma uveale

1. Albert DM, Ryan LM, Borden EC. Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:107-8.
2. Inskip PD, Devesi SS, Fraumeni JF. Trends in the incidence of ocular melanoma in the United States, 1974-1998. *Cancer Causes Control*. 2003;14:251-7.
3. 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;110:245-50.
4. 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;96:502-9.
5. 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.
6. Harbour JW. The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(2):171-81.
7. Van Gool CA, Thijssen JM, VerbeekAM. B-mode echography of choroidal melanoma; echographic and histological aspects of choroidal excavation. *Int Ophthalmol*. 1991;15:327-34.
8. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma: COMS report n°4. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:886-95.
9. Augsburger JJ. Size classification of posterior uveal malignant melanomas. *Year Book Ophthalmology St Louis Mosby, 1993*;155.
10. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of I125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I: visual acuity after 3 year. COMS report n°16. *Ophthalmology*. 2001;108:348-55.
11. 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.
12. Char DH, Kroll SM, Castro JR. Ten-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1998;125:81-9.
13. 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;100:43-8.
14. Spagnolo F, Grosso M, Picasso V, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with intravenous fotemustine. *Melanoma Res*. 2013;23(3):196-8.
15. 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;25(3):742-6.
16. 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;39:1115-20.
17. 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;95(11):2366-72.
18. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016;122(21):3344-53.
19. 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.
20. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2911-5.
21. Mignard C, Deschamps Huvier A, Gillibert A, et al. Efficacy of immunotherapy in patients with metastatic mucosal or uveal melanoma. *J Oncol*. 2018;2018:1908065.

22. 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. *Invest New Drugs*. 2008;26(6):561-5.
23. Tijani, LA, Luadadio M, Mastrangelo MJ, et al. Final results of a pilot study using sunitinib malate in patients with stage IV uveal melanoma; 2010. Available from: https://ascopubs.org/abs/10.1200/JCO.2010.28.15_suppl.8577
24. 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.
25. Valpione S, Moser JC, Parozzani R, et al. Development and external validation of a prognostic nomogram for metastatic uveal melanoma. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120181.

Capitolo 11. Il melanoma primitivo delle mucose

1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer*. 1998;83:1664-78.
2. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol*. 2000;36: 152-69.
3. Lian B, Si L, Cui C, et al. 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;19:4488-98.
4. Minor DR, Kashani-Sabet M, Garrido M, et al. Sunitinib therapy for melanoma patients with Kit mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;18:1457-63.
5. Hodi FS, Corless CL, Giobbe-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3182-90.
6. 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;50(1):121-7.
7. 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;35(2):226-35.
8. Butle M, Hami O, Ribas A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with advanced mucosal melanoma enrolled in the KEYNOTE-001, 002, and 006 studies; 2017. Available from: [https://www.ejocancer.com/article/S0959-8049\(17\)30483-5/abstract](https://www.ejocancer.com/article/S0959-8049(17)30483-5/abstract)
9. Mignard C, Deschamps Huvier A, Gillibert A, et al. Efficacy of immunotherapy in patients with metastatic mucosal or uveal melanoma. *J Oncol*. 2018;2018:1908065.



Appendice 1: Evidence profile - Evidence to decision framework (EtD)



QUESITO 11

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

No of studies	Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
	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												

No of studies	Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sentinel Lymph node biopsy	nodal observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	very serious 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) ¹												
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
Ulceration (Cordeiro E. 2016) (assessed with: rate of positive sentinel lymph node)												
17	observational	not serious ⁵	not serious	serious ⁶	not serious	strong association ⁷	347 cases 4375 controls		OR 1.88	-	⊕○○○	CRITICAL

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sentinel Lymph node biopsy	nodal observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
	studies						-	5.8%	(1.25 to 2.83)	5 more per 100 (from 1 more to 9 more)	VERY LOW		
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)	-	14 more per 100 (from 3 more to 31 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
							-	8.8%					
Mitoses >= 1 mm versus absent (Morton 2014) - not reported													
													CRITICAL
Melanoma Specific survival (Cordeiro E. 2016) - not reported													
													IMPORTANT

No of studies	Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
	Study design	Risk of bias ²	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sentinel Lymph node biopsy	nodal observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
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) ²												
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
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												

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)		
												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

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

QUESITO 15

Author(s): MC

Date:

Question: A complete lymph node dissection compared to no dissection 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 - Leiter U et al ASCO 2018 Annual Meeting #9501

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		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)												
2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	40/240 (16.7%)	44/233 (18.9%)	HR 0.99 (0.74 to 1.31)	2 fewer per 1.000 (from 45 fewer to 51 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	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. Performance and detection bias due to lack of masking
- d. I-squared=65% probably due to the different severity of events considered

Q15 Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo è indicata la dissezione linfonodale di completamento?

POPOLAZIONE:	melanoma e biopsia del linfonodo sentinella positivo
INTERVENTO:	la dissezione completa del linfonodo
CONFRONTO:	la non dissezione
ESITI PRINCIPALI:	Overall survival; Disease free survival; Lymphedema; Quality of Life; Surgical morbidity;
SETTING:	inpatients
PROSPETTIVA:	Popolazione
BACKGROUND:	<p>La ricerca del linfonodo sentinella è un momento fondamentale per la stadiazione chirurgica del melanoma (101).</p> <p>Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore del melanoma o alla presenza di mitosi (102-106): in un melanoma con spessore <1 mm 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 ed aumenta fino al 60% per melanomi con spessore superiore a 4 mm (105,106).</p> <p><i>Tecnica del linfonodo sentinella</i></p> <p>La tecnica del linfonodo sentinella è una procedura considerata minimamente invasiva che permette di valutare lo stato di coinvolgimento linfonodale e di meglio individuare i pazienti con linfonodi metastatici, clinicamente non palpabili o candidati a dissezione linfonodale completa.</p> <p>La metodica richiede in misura mandatoria l'esecuzione preoperatoria di una linfoscintigrafia 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 confrontato 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%) (107).</p> <p>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%).</p> <p>Nel report finale del trial randomizzato in aperto MSLT-1 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</p>

(101).

La biopsia del linfonodo sentinella deve essere offerta a tutti i pazienti con 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) per una più accurata stadiazione e facilitare il controllo loco-regionale della malattia (101). Nel report finale del trial MSLT-1 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 0,8-1 mm senza altri fattori prognostici negativi, e 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) (108).

CONFLITTI DI
INTERESSE:

Astenuti per possibile conflitto di interesse: Dr. Testori

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Attualmente la decisione di sottoporsi a una dissezione linfonodale completa immediata, dopo un linfonodo sentinella positivo per il melanoma, è un problema rilevante principalmente per le implicazioni nel controllo della malattia, nella stadiazione corretta e nelle potenziali complicanze chirurgiche che influenzano la qualità della vita del paziente.	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia	Lo studio pubblicato da Faries et al nel 2017 (117), 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	

o Non lo so

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 (118), 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). All'ASCO 2018 sono stati presentati i dati dell'analisi finale dello studio con un follow-up mediano di 72 mesi; a 5 e 10 anni la DMFS era di 67.6% e 55.8% nel braccio osservazione e di 64.9% e 55.5% nel braccio interventistico, rispettivamente. Anche la OS a 10 anni era simile tra i due bracci (62.8% vs 61.9% nel braccio osservazione e interventistico, rispettivamente).

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with no dissection	Risk with a complete lymph node dissection			
Overall survival (OS) follow up: median 3 years	Study population		HR 0.99 (0.74 to 1.31)	473 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
	189 per 1.000	187 per 1.000 (143 to 240)			

Disease free survival (DFS) follow up: median 3 years	Study population		HR 0.90 (0.81 to 1.00)	2407 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^c
	550 per 1.000	513 per 1.000 (476 to 550)			
Quality of Life - not measured	-	-	-	-	-

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. Performance and detection bias due to lack of masking

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>Lo studio pubblicato da Faries et al nel 2017 (117), 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;</p>	

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 (118), 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). All'ASCO 2018 sono stati presentati i dati dell'analisi finale dello studio con un follow-up mediano di 72 mesi; a 5 e 10 anni la DMFS era di 67.6% e 55.8% nel braccio osservazione e di 64.9% e 55.5% nel braccio interventistico, rispettivamente. Anche la OS a 10 anni era simile tra i due bracci (62.8% vs 61.9% nel braccio osservazione e interventistico, rispettivamente).

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with no dissection	Risk with a complete lymph node dissection			
	550 per 1.000	513 per 1.000 (476 to 550)			
Lymphedema follow up: median 3 years	Study population 51 per 1.000	417 per 1.000 (45 to 1.000)	RR 8.20 (0.89 to 75.23)	2407 (2 RCTs)	$\oplus\oplus\circ\circ$ LOW ^{b,c,d}
Surgical morbidity follow up: median 3 years	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)		-	(1 RCT)	$\oplus\oplus\oplus\circ$ MODERATE ^{b,c}

- b. Study stopped early for accrual time much longer than expected and event rate lower than expected (Leiter 2016)
- c. Performance and detection bias due to lack of masking
- d. I-squared=65% probably due to the different severity of events considered

Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa x Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La qualità delle evidenze è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi</p> <p>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).</p> <p>Per quanto riguarda gli outcome di danno da segnalare che vi è inconsistenza 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)</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità x Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>In base alla propria esperienza, il panel considera che vi sia poca variabilità sul valore che i pazienti attribuiscono alla possibilità di evitare la morte, mentre esiste incertezza e probabilmente variabilità sul valore che attribuiscono agli altri esiti. I pazienti ritengono critici soprattutto gli eventi legati alla morbidità dopo chirurgia e qualità della vita che invece il panel ha votato importanti e non essenziali.</p>

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> E' in favore del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> E' in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Complessivamente, valutati gli attesi benefici soprattutto in termini di controllo locale di malattia e i possibili eventi avversi legati alla procedura chirurgica si stima incerto il rapporto rischio/beneficio della linfadenectomia di completamento. Nell'ambito della discussione con il paziente può essere preso in considerazione il nomogramma proposta da Rossi et al (r) che stima il rischio di ulteriore positività nei linfonodi non sentinella regionali.</p>	

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input checked="" type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Faries et al (2010) hanno riportato un aumento dei giorni di ospedalizzazione dopo ammissione al ricovero per DCLND di 1,6 giorni rispetto a ICLND.</p>	<p>Il panel ha considerato queste prove nonostante non rispondano al quesito specifico e siano riportati in una valuta straniera, in quanto suggeriscono il possibile costo di una linfadenectomia completa e ritenendola affrontabile.</p>

Table 25: Key costs applied to the model

	Value	Reference
Definitive surgery	£1141	NHS reference costs 2012-2013
SLND	£2088	NHS reference costs 2012-2013

© National Collaborating Centre for Cancer

107

Melanoma

Stages of melanoma

	Value	Reference
MRI scan	£169	NHS Reference Cost 2012-2013
Follow-up appointment	£139	NHS Reference Cost 2012-2013
Complications		
Surgery follow up	£119	NHS reference costs 2012-2013
Wound follow up	£102	NHS Reference Cost 2012-2013
Physiotherapy	£54	NHS Reference Cost 2012-2013
Cost ICLND	£3,534	NHS reference costs 2012-2013
Additional bed days DCLND	1.8	Faries et al (2010)
Mild/moderate lymphoedema	£67	Lymphoedema service estimate
Severe lymphoedema	£3,360	Lymphoedema service estimate
Health state costs		
Disease free	£2105	NHS reference costs 2012-2013
Local metastases	£3246	NHS reference costs 2012-2013
Nodal metastases	£7187	NHS reference costs 2012-2013
Distant metastases	£78,805	Ipilimumab STA
Death (one off cost)	£5,527	Ipilimumab STA

All costs and health outcomes were discounted at a rate of 3.5% per annum in line with NICE guidance.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa x Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Le evidenze riportate non rispondono in maniera diretta al quesito specifico e sono riportati in una valuta straniera</p>	<p>Il panel ha ritenuto che vi sia la necessità di ulteriori analisi per verificare le assunzioni fatte a livello nazionale, che non provenga quindi da analisi indirette di altre realtà sanitarie.</p>
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia x Nessuno studio incluso 	<p>Nessuno studio di costo-efficacia è stato identificato</p>	<p>Il panel ritiene di non avere sufficienti informazioni per prendere una decisione. Il panel ritiene indispensabile uno studio ad hoc che misuri tale dimensione</p>

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Nessuna evidenza trovata	Il panel ritiene che l'intervento non crei disparità sull'intero territorio nazionale.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Nello studio considerato, all'interno del gruppo completo di dissezione linfonodale, 36 (15%) su 240 pazienti non hanno ricevuto una linfadenectomia completa dopo aver ritirato il proprio consenso informato ed esser stati randomizzati al braccio di intervento. Questi pazienti non hanno accettato di fatto la decisione di essere operati. (Leiter U. Lancet Oncol 2016)	
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Nessuna evidenza trovata	Il panel ritiene che la fattibilità dell'intervento proposto possa essere condizionata dall'expertise del centro.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so

GIUDIZI

ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento X	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo la dissezione linfonodale di completamento **non dovrebbe** essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione. Ulteriori studi potranno definire meglio i sottogruppi che effettivamente si beneficiano in termini di OS della linfadenectomia di completamento.

QUESITO 18

Author(s): MC

Date: 21/05/2019

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

Setting:

Bibliography: Efficacy: WHO, ECOG 1690, UKCCCR AIM-HIGH, DeCOG, French CGM, Austrian MMCG, Scottish MG, Kleeberg 2004 Toxicity: Journal of Clinical Oncology, 2000; 18:2444-2458

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No 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 months to 88 months; assessed with: death)

8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1608 participants	1608 participants	HR 0.88 (0.80 to 0.97) [death]	43 more per 1.000 (from 10 more to 74 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
							-	50.2%		43 more per 1.000 (from 10 more to 74 more)		

Disease free Survival (follow up: range 41 months to 88 months; assessed with: new appearance of disease or death)

8	randomised trials	serious *	not serious	not serious	not serious	none	1608 participants	1608 participants	HR 0.85 (0.77 to 0.94) [Disease free Survival]	59 fewer per 1.000 (from 95 fewer to 23 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-----------	-------------	-------------	-------------	------	-------------------	-------------------	--	---	------------------	----------

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	low dose INF-α	Observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
							-	61.9%		59 fewer per 1.000 (from 95 fewer to 23 fewer)		
Fatigue grade III-IV (follow up: median 52 months; assessed with: NCIC criteria)												
3	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	publication bias strongly suspected ^d	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)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Depression (follow up: median 17 months; assessed with: Mood)												
3	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	publication bias strongly suspected ^d	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)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

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

Explanations

- a. Possible performance bias due to lack of treatment masking
- b. Possible Evaluation Bias due to lack of masking
- c. very few events
- d. Only three trials reported adverse events

Q18: 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?

POPOLAZIONE:	Pazienti con melanoma in stadio II-III radicalmente operati
INTERVENTO:	INF- α a basse dosi
CONFRONTO:	Osservazione
ESITI PRINCIPALI:	Overall Survival; Disease free Survival; Fatigue grade III-IV; Depression;
SETTING:	inpatients
PROSPETTIVA:	popolazione
BACKGROUND:	Pazienti con melanoma radicalmente resecato in stadio IIB/IIC sono ad alto rischio per ripresa di malattia e morte. In questo gruppo di pazienti un trattamento adiuvante potrebbe migliorare l'outcome. Interferon (IFN) è stato storicamente il primo farmaco a dimostrare beneficio in questa coorte di pazienti. In particolare, il melanoma ulcerato sembra avere il massimo beneficio dal trattamento adiuvante con IFN. La dose ottimale di IFN(basse o alte dosi) non è stata ancora stabilita.
CONFLITTI DI INTERESSE:	Nessun conflitto di interesse rilevato

VALUTAZIONE
Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

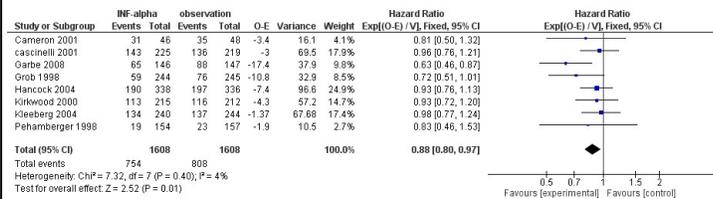
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no x Probabilmente si ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La migliore terapia adiuvante per il melanoma rimane ancora una problematica aperta. Nonostante l'approvaione di altri farmaci, l'interferon può essere ancora considerato uno standard in molti Paesi. I risultati di diversi studi in setting adiuvante per il melanoma ad alto rischio sono considerati inconsistenti; alcuni studi suggeriscono un beneficio che non è confermato da altri (Ives 2017)</p>	<p>Pazienti con melanoma primitive ulcerate e senza evidenza di coinvolgimento del linfonodo sentinella (in particolare stadio IIB e IIC) hanno un rischio rilevante di ripresa di malattia. In particolare, in questo gruppo di pazienti non sono disponibili le nuove opzioni di terapia (es. target therapy o immunoterapia adiuvante).</p>
--	---	--

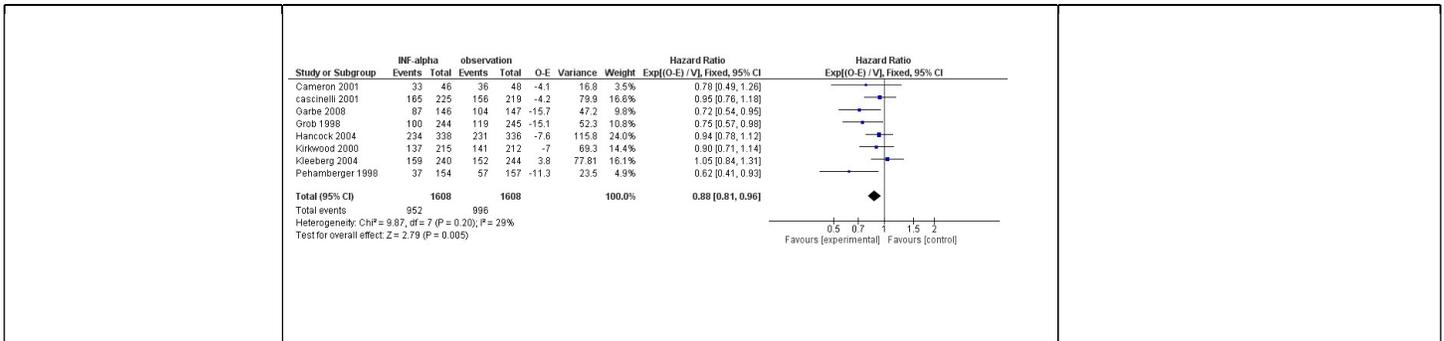
Effetti desiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti x Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Due review sistematiche hanno valutato il quesito (Mocellin 2013 e Ives 2017). Mocellin 2013 era una review datata per cui è stata esclusa, anche Ives 2017 è stata esclusa. Non è stato possibile utilizzare i dati da Ives 2017 a causa di problematiche metodologiche (il gruppo di controllo è stato incluso due volte in molti studi –sovrastima dell'effetto). Abbiamo deciso di estrarre i dati dai singoli studi. 8 studi rispettavano i criteri di inclusione (WHO, ECOG 1690, UKCCCR AIM-HIGH, DeCOG, French CGM, Austrian MMCG, Scottish MG, Kleeberg 2004). Tutti erano condotti in setting adiuvante, con dosi basse o molto basse di IFN (3 MU SC 3 times weekly for 1.5, 2, or 3 years or 3 MU SC daily for 3 weeks. Then 3 MU SC 3 times weeks for 49 weeks or 1 MU SC on alternate days for 1 year).</p> <p>Riportiamo il forest plot per overall survival e disease free survival</p> <table border="1" data-bbox="378 772 1047 951"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> <tr> <th>Risk with Observation</th> <th>Risk with low dose INF-α</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Risk with Observation	Risk with low dose INF-α							
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)				Certainty of the evidence (GRADE)								
	Risk with Observation	Risk with low dose INF-α														

Overall Survival (OS) assessed with: death follow up: range 41 months to 88 months	High		HR 0.88 (0.80 to 0.97) [death]	3216 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
	502 per 1.000	545 per 1.000 (512 to 576)			
Disease free Survival (DFS) assessed with: new appearance of disease or death follow up: range 41 months to 88 months	High		HR 0.85 (0.77 to 0.94) [Disease free Survival]	3216 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊙ MODERATE ^a
	619 per 1.000	560 per 1.000 (524 to 596)			

a. Possible performance bias due to lack of treatment masking





Effetti indesiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE										
<ul style="list-style-type: none"> o Irrilevanti o Piccoli x Moderati o Grandi o Varia o Non lo so 	<p>Due revisioni sistematiche hanno valutato il quesito (Mocellin 2013 e Ives 2017). Mocellin 2013 era una review datata per cui è stata esclusa, anche Ives 2017 è stata esclusa. Non è stato possibile utilizzare i dati da Ives 2017 a causa di problematiche metodologiche (il gruppo di controllo è stato incluso due volte in molti studi –sovrastima dell’effetto). Abbiamo deciso di estrarre i dati dai singoli studi. 8 studi rispettavano i criteri di inclusione (WHO, ECOG 1690, UKCCCR AIM-HIGH, DeCOG, French CGM, Austrian MMCG, Scottish MG, Kleeberg 2004). Tutti erano condotti in setting adiuvante, con dosi basse o molto basse di IFN (3 MU SC 3 times weekly for 1.5, 2, or 3 years or 3 MU SC daily for 3 weeks. Then 3 MU SC 3 times weeks for 49 weeks or 1 MU SC on alternate days for 1 year).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Outcomes</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Relative effect</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Nº of participants</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Certainty of the evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect	Nº of participants	Certainty of the evidence						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect	Nº of participants	Certainty of the evidence								

	Risk with Observation	Risk with low dose INF-α	(95% CI)	(studies)	(GRADE)
Fatigue grade III-IV (Fatigue) assessed with: NCIC criteria follow up: median 52 months	Study population		RR 11.83 (0.67 to 210.54)	427 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}
Depression (Depression) assessed with: Mood follow up: median 17 months	Study population		RR 7.89 (0.42 to 148.30)	427 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}
b. Possible Evaluation Bias due to lack of masking c. Very few events d. Only three trials reported adverse events					

Qualità delle prove
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata x Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La qualità delle prove, basata sulla valutazione degli esiti critici è stata definita ALTA.</p>	<p>Nonostante ci sia un possibile bias di performance legato alla mancanza di cecità per l'esito DFS, il risultato di tale esito è in linea (per dimensione e direzione) con gli altri due esiti ritenuti critici dal panel. Per questo motivo si è deciso di mantenere la certezza globale nelle prove come ALTA. Inoltre, pur avendo una fiducia nelle prove sugli esiti di danno MOLTO BASSA, questi sono stati votati come importanti e non critici dal panel.</p>
--	--	--

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità x Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Non è stata trovata evidenza.</p>	<p>Il panel ritiene che non ci sia ragionevole incertezza o variabilità in termini di giudizio di valore tra paziente e medico</p>

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> E' in favore del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> E' in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Dopo attenta valutazione dei vantaggi (in termini di RFS e OS) e rischi (in termini di eventi avversi severi relati a trattamento) il bilancio rischio/beneficio è da considerare sfavorevole per quanto riguarda il trattamento con IFN a basse dosi. In base ai dati derivati dall'analisi di sottogruppo (con test di interazione) della revisione sistematica di Ives et al 2017 (pur con i limiti già indicati) il panel ritiene che nei pazienti con melanoma ulcerato in stadio IIB o IIC il trattamento adiuvante con IFN a basse dosi possa essere preso in considerazione nella discussione con il paziente (principalmente per rischio di ripresa di malattia in questo sottogruppo di pazienti e assenza di altre terapie adiuvanti proponibili al di fuori dello studio clinico).</p>	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Non è stata trovata evidenza.	Raccomandazione avversa al trattamento adiuvante con IFN basse dosi probabilmente aumenta l'equità del trattamento nei pazienti con melanoma
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Non è stata trovata evidenza	A caua del profilo di sicurezza e dei potenziali benefici del trattamento, sembra probabilmente non accettabile per i pazienti e gli altri portatori di interesse.

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Non è stata trovata evidenza	Il trattamento è considerato probabilmente non fattibile nel setting generale dei pazienti ad alto rischio (prendendo in considerazione la somministrazione del farmaco, la gestione degli eventi avversi, etc).

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so

GIUDIZI

ACCETTABILITA'	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITA'	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	--	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti con melanoma ad alto rischio una terapia adiuvante con INF-alpha a basse dosi **non dovrebbe** essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica

Il panel ritiene che nei pazienti con melanoma ulcerato in stadio IIB o IIC il trattamento adiuvante con IFN a basse dosi potrebbe essere preso in considerazione nella discussione con il paziente (principalmente per rischio di ripresa di malattia in questo sottogruppo di pazienti e assenza di altre terapie adiuvanti proponibili al di fuori dello studio clinico).

QUESITO 19

Author(s): MC
Date: 21/05/2019

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

Setting:

Bibliography: Efficacy: ECOG 1684, J Clin Oncol 35:885-892, ECOG 1690, NCCTG 83-7052, Sunbelt, EORTC 18991, EORTC 18952, Nordic Toxicity; Journal of Clinical Oncology, 2000; 18:2444-2458 - J Clin Oncol 35:885-892

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No 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 months to 83 months; assessed with: death)

8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	2655 participants	2352 participants	HR 0.84 (0.86 to 1.02) [death]	61 more per 1.000 (from 7 fewer to 53 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
							-	45.7%		61 more per 1.000 (from 7 fewer to 53 more)		

Disease free Survival (follow up: range 24 months to 83 months; assessed with: new appearance of disease /death)

8	randomised trials	serious *	not serious	not serious	not serious	none	2655 participants	2352 participants	HR 0.86 (0.80 to 0.93) [new appearance of disease and death]	46 more per 1.000 (from 23 more to 67 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-----------	-------------	-------------	-------------	------	-------------------	-------------------	--	--	------------------	----------

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	High dose INF-α	Observation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
							-	57.9%		46 more per 1.000 (from 23 more to 67 more)		
Fatigue grade III-IV (follow up: range 24 months to 83 months; assessed with: NCIC criteria)												
4	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious ^c	publication bias strongly suspected ^d	299/1795 (16.7%)	11/1669 (0.7%)	RR 25.27 (13.90 to 45.96)	160 more per 1.000 (from 85 more to 296 more)	LOW	IMPORTANT
Depression (follow up: range 17 months to 84 months; assessed with: grade 3/4)												
4	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	publication bias strongly suspected ^d	99/1795 (5.5%)	16/1669 (1.0%)	RR 5.75 (3.41 to 9.71)	46 more per 1.000 (from 23 more to 83 more)	VERY LOW	IMPORTANT

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

Explanations

- a. Possible performance bias due to lack of treatment masking
- b. Possible Evaluation Bias due to lack of masking
- c. very few events
- d. Only 4 trials reported adverse events

**QUESITO**

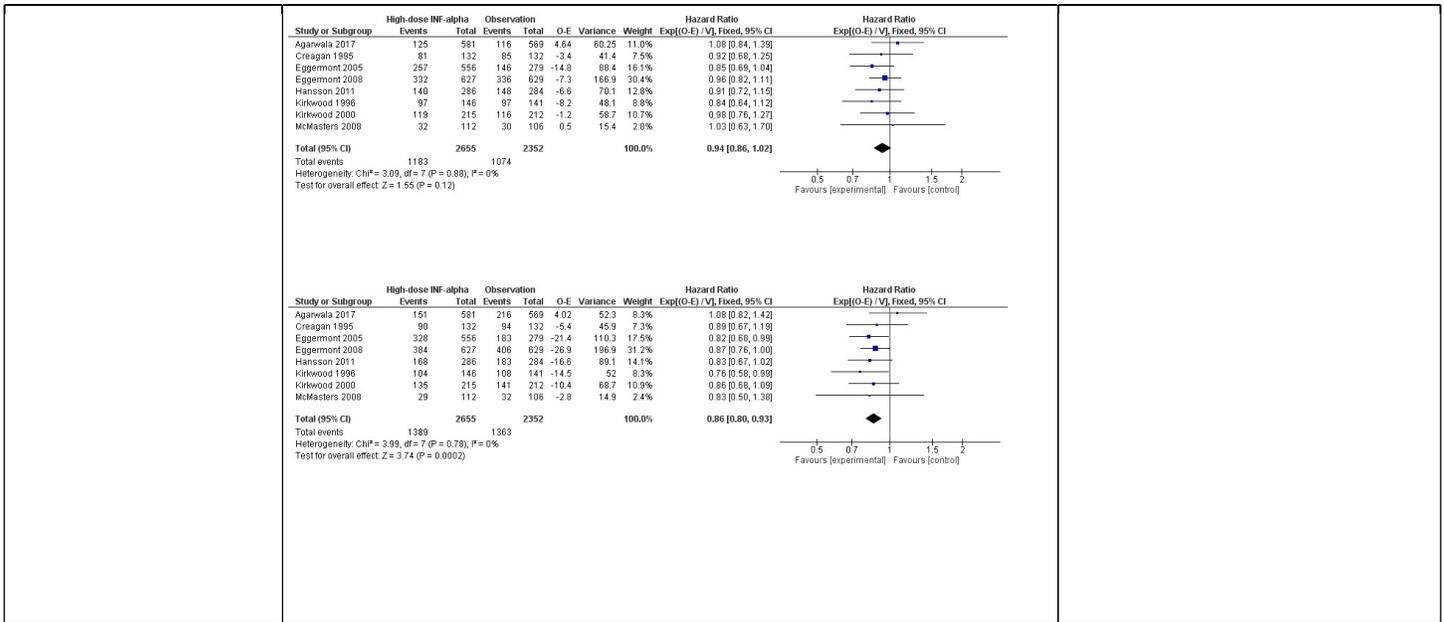
Q19 Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- α ad alte dosi (20MUI/m² e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MUI/m² sottocute TIW per 11 mesi) in terapia adiuvante?

POPOLAZIONE:	Pazienti con melanoma ni stadio II-III radicalmente operato
INTERVENTO:	INF- α ad alte dosi
CONFRONTO:	Osservazione
ESITI PRINCIPALI:	Overall Survival; Disease free Survival; Fatigue grade III-IV; Depressione;
SETTING:	inpatients
PROSPETTIVA:	popolazione
BACKGROUND:	Pazienti con melanoma radicalmente resecato in stadio IIB/IIC sono ad alto rischio per ripresa di malattia e morte. In questo gruppo di pazienti un trattamento adiuvante potrebbe migliorare l'outcome. Interferon (IFN) è stato storicamente il primo farmaco a dimostrare beneficio in questa coorte di pazienti. In particolare, il melanoma ulcerato sembra avere il massimo beneficio dal trattamento adiuvante con IFN. La dose ottimale di IFN(basse o alte dosi) non è stata ancora stabilita.
CONFLITTI DI INTERESSE:	nessun conflitto di interesse rilevato

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>La migliore terapia adiuvante per il melanoma rimane ancora una problematica aperta. Nonostante l'approvazione di altri farmaci, l'interferon può essere ancora considerato uno standard in molti Paesi. I risultati di diversi studi in setting adiuvante per il melanoma ad alto rischio sono considerati inconsistenti; alcuni studi suggeriscono un beneficio che non è confermato da altri (Ives 2017)</p>	<p>Pazienti con melanoma primitive ulcerate e senza evidenza di coinvolgimento del linfonodo sentinella (in particolare stadio IIB e IIC) hanno un rischio rilevante di ripresa di malattia. In particolare, in questo gruppo di pazienti non sono disponibili le nuove opzioni di terapia (es. target therapy o immunoterapia adiuvante).</p>
Effetti indesiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>Due revisioni sistematiche hanno valutato il quesito (Mocellin 2013 e Ives 2017). Mocellin 2013 era una review datata per cui è stata esclusa, anche Ives 2017 è stata esclusa. Non è stato possibile utilizzare i dati da Ives 2017 a causa di problematiche metodologiche (il gruppo di controllo è stato incluso due volte in molti studi –sovrastima dell'effetto). Abbiamo deciso di estrarre i dati dai singoli studi. 8 studi rispettavano i criteri di inclusione (ECOG 1684, J Clin Oncol 35:885-892, ECOG 1690, NCCTG 83-7052, Sunbelt, EORTC 18991, EORTC 18952, Nordic)</p> <p>Tutti sono stati condotti in setting adiuvante con dosi alte o intermedie di IFN-alpha (20 MU/m²/d IV 5 days per week for 4 weeks. Then 3 times weekly at 10 MU/m²/d SC for 48 or 10 MU SC 5 times weekly for 4 weeks. Then 10 MU SC 3 times weekly for 2 years). Soltanto in 1 studio EORTC 18991 è stato somministrato PEG-INF (6 mg/kg/wk SC for 8 weeks. Then 3 mg/kg/wk SC for 5 years).</p> <p>Riportiamo il forest plot per overall survival e disease free survival.</p>	

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Observation	Risk with High dose INF-α				
Overall Survival (OS C) assessed with: death follow up: range 24 months to 83 months	Moderate		HR 0.84 (0.86 to 1.02) [death]	5007 (8 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	457 per 1.000	518 per 1.000 (450 to 510)				
Disease free Survival (DFS) assessed with: new appearance of disease /death follow up: range 24 months to 83 months	High		HR 0.86 (0.80 to 0.93) [new appearance of disease and death]	5007 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
	579 per 1.000	625 per 1.000 (602 to 646)				
	10 per 1.000	55 per 1.000 (33 to 93)				
<p>a. Possible performance bias due to lack of treatment masking</p>						



Effetti indesiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
x Grandi o Moderati o Piccoli	Due revisioni sistematiche hanno valutato il quesito (Mocellin 2013 e Ives 2017). Mocellin 2013 era una review datata per cui è stata esclusa, anche Ives 2017 è stata esclusa. Non è stato possibile utilizzare i dati da Ives 2017 a causa di problematiche metodologiche (il gruppo di controllo è stato incluso due volte in molti studi –sovrastima dell'effetto).	

- Irrilevanti
- Varia
- Non lo so

Abbiamo deciso di estrarre i dati dai singoli studi. 8 studi rispettavano i criteri di inclusione (ECOG 1684, J Clin Oncol 35:885-892, ECOG 1690, NCCTG 83-7052, Sunbelt, EORTC 18991, EORTC 18952, Nordic)

Tutti sono stati condotti in setting adiuvante con dosi alte o intermedie di IFN-alpha (20 MU/m²/d IV 5 days per week for 4 weeks. Then 3 times weekly at 10 MU/m²/d SC for 48 or 10 MU SC 5 times weekly for 4 weeks. Then 10 MU SC 3 times weekly for 2 years). Soltanto in 1 studio EORTC 18991 è stato somministrato PEG-INF (6 mg/kg/wk SC for 8 weeks. Then 3 mg/kg/wk SC for 5 years).

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with Observation	Risk with High dose INF-α			
Fatigue grade III-IV (Fatigue) assessed with: NCIC criteria follow up: range 17 months to 84 months	Study population		RR 25.27 (13.90 to 45.96)	3464 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d}
	7 per 1.000	167 per 1.000 (92 to 303)			
Depression (Depression) assessed with: grade 3/4 follow up: range 17 months to 84 months	Study population		RR 5.75 (3.41 to 9.71)	3464 (4 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}
	10 per 1.000	55 per 1.000 (33 to 93)			

- b. Possible Evaluation Bias due to lack of masking
- c. very few events
- d. Only 4 trials reported adverse events

Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	la qualità delle prove è stata giudicata MODERATA a causa della mancanza del cieco negli studi inclusi, questo potrebbe aver condotto a performance o detection bias	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente non importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna importante incertezza o variabilità 	Nj è stata trovata evidenza	Il panel ritiene che probabilmente non vi è ragionevole incertezza o variabilità in termini di giudizi di valore tra paziente e medico.
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> E' in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> E' in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Dopo attenta valutazione dei vantaggi (in termini di RFS e OS) e rischi (in termini di eventi avversi severi relati a trattamento) il bilancio rischio/beneficio è da considerare sfavorevole per quanto riguarda il trattamento con IFN ad alte dosi.</p>	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Non è stata trovata evidenza	Raccomandazione avversa al trattamento adiuvante con IFN basse dosi probabilmente aumenta l'equità del trattamento nei pazienti con melanoma
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Non è stata trovata evidenza	A causa del profilo di sicurezza e dei potenziali benefici del trattamento, sembra probabilmente non accettabile per i pazienti e gli altri portatori di interesse.

Fattibilità		
E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	NoNon è stata trovata evidenza	<p>The treatment is considered to be not feasible across all oncology centers mainly because of toxicity management</p> <p>Il trattamento è considerato probabilmente non nei diversi Centri principalmente per la gestione della tossicità</p>

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore	Non è favorevole né al	Probabilmente a favore	A favore dell'intervento	Varia	Non so

GIUDIZI							
		del confronto	confronto né all'intervento	dell'intervento			
EQUITÀ'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input checked="" type="checkbox"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="checkbox"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="checkbox"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="checkbox"/>
--	--	---	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti con melanoma ad alto rischio una terapia ad alte dosi di INF-alpha **non deve essere** presa in considerazione come prima opzione terapeutica.

QUESITO 20

Author(s): MC

Date: 20/05/2019

Question: Una terapia adiuvante con anti PD-1 compared to solo controllo in pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IV NED

Setting: inpatients

Bibliography: EggermontA.M.M.; N Engl J Med 2018;378:1789-801

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	una terapia adiuvante con anti PD-1	solo controllo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Recurrence free Survival (follow up: median 15.1 months; assessed with: recurrence or death)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	not serious ^b	none	514 participants	505 participants	HR 0.57 (0.43 to 0.74) [recurrence or death]	19 more per 100 (from 11 more to 27 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICO
							-	42.8%		19 more per 100 (from 11 more to 27 more)		
Disease free Survival - not reported												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	una terapia adiuvante con anti PD-1	solo controllo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Distant Metastasis free Survival (follow up: median 15.1 months; assessed with: alone or combined with loco-regional recurrences)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	not serious ^b	none	514 participants	505 participants	HR 0.53 (0.37 to 0.76) [Distant metastasis]	23 more per 100 (from 10 more to 35 more)	 HIGH	CRITICO
							-	27.6%		23 more per 100 (from 10 more to 35 more)		
AE grade 3/4												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	not serious ^b	none	396/509 (77.8%)	332/502 (66.1%)	RR 1.18 (1.09 to 1.27)	12 more per 100 (from 6 more to 18 more)	 HIGH	IMPORTANTE
Interruptions for AE (follow up: median 15.1 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	not serious ^b	none	70/509 (13.8%)	11/502 (2.2%)	RR 6.28 (3.36 to 11.71)	12 more per 100 (from 5 more to 23 more)	 HIGH	IMPORTANTE

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

Explanations

- a. No stage IV NED patients were enrolled in the study.
- b. Although results came from an interim analysis the optimal information size was reached, so we decided not to downgrade for imprecision

Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID, IV NED dovrebbe essere raccomandabile una terapia adiuvante con anti PD-1 rispetto al solo controllo??

POPOLAZIONE:	pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID, IV NED
INTERVENTO:	una terapia adiuvante con anti PD-1
CONFRONTO:	solo controllo
ESITI PRINCIPALI:	Overall Survival; Recurrence free Survival; Disease free Survival; Distant Metastasis free Survival; AE grade 3/4; Interruptions for AE;
SETTING:	inpatients
PROSPETTIVA:	popolazione
BACKGROUND:	Pazienti in stadio IIIA (> 1 mm metastasi al linf sentinella), IIIB, IIIC, IIID e IV NED rappresentano una popolazione ad alto rischio per ripresa di malattia e morte per melanoma. Il trattamento adiuvante in questa popolazione d alto rischio deve essere ridefinito essendo ora disponibili nuove opzioni terapeutiche
CONFLITTI DI INTERESSE:	Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. Ascierio e Dr. Mandalà

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Il melanoma è una neoplasia potenzialmente letale, più comunemente insorge a livello cutaneo. L'incidenza nel mondo di melanoma è rapidamente cresciuta negli ultimi anni. L'incidenza è maggiore nella popolazione con pelle chiara e riconosce come fattore di rischio principale l'esposizione solare. L'incidenza è elevata nella popolazione geriatrica ma questa neoplasia viene frequentemente diagnosticata anche nelle fasce di popolazione più giovane. Infatti è una delle principali neoplasie in termini di anni di vita persi per malattia. L'incidenza di melanoma è associata anche al sesso e quest'ultimo è associato a diversa localizzazione di insorgenza della malattia. La mortalità per questa malattia dipende anche dall'età, sesso, etnia, regione. Il melanoma ha un elevato impatto in termini economici e di salute generale. I costi attribuibili al melanoma sono di diversi miliardi nei Paesi di maggior incidenza (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/). Ad oggi 3 checkpoint inhibitors sono stati approvati per il trattamento del melanoma (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab). Questi farmaci (somministrati ev) hanno dimostrato di essere efficaci nel trattamento del melanoma metastatico, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 e dallo stato mutazionale di BRAF.</p>	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	<p>Abbiamo identificato 1 studio che rispetta i criteri di inclusione e misura outcome rilevanti per questo contesto (Eggermont 2018).</p> <p>I pazienti arruolati dovevano avere almeno 18 anni, diagnosi istologica confermata di melanoma cutaneo con metastasi dei linfonodi regionali. I pazienti dovevano avere uno stadio IIIA (pazienti con stadio N1a dovevano avere almeno una metastasi con misura di > 1mm nel diametro maggiore) o stadio IIIB e IIIC senza evidenza di lesioni in trasniti secondo la classificazione 7ª edizione AJCC2009. Era richiesta una dissezione linfonodale</p>	<p>Nonostante non siano state trovate in letteratura dati di overall survival, il panel ha giudicato come fortemente sostanziale il corpo dell'evidenza degli effetti desiderabili, in quanto è stata dimostrata la surrogacy di OS e RFS nella meta-analisi di Sociu e tal. J Natl Cancer Inst 2018</p>

completa non antecedente alle 13 settimane dall'inizio della terapia. Criteri di esclusione erano PS ECOG >1, malattia autoimmune, infezione non controllata, utilizzo di steroidi sistemici e precedenti terapie sistemiche per melanoma

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N _e of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with solo controllo	Risk with una terapia adiuvante con anti PD-1			
Overall Survival - not reported	-	-	-	-	-
Recurrence free Survival assessed with: recurrence or death follow up: median 15.1 months	Moderata		HR 0.57 (0.43 to 0.74) [recurrence or death]	1019 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}
	43 per 100	62 per 100 (53 to 69)			
Distant Metastasis free Survival assessed with: alone or combined with loco-regional recurrences follow up: median	Moderata		HR 0.53 (0.37 to 0.76) [Distant metastasis]	1019 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}
	28 per 100	51 per 100 (38 to 62)			
	2 per 100	14 per 100			

	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 25%;">15.1 months</td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;">(7 to 26)</td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> </table> <p>a. No stage IV NED patients were enrolled in the study. b. Although results came from an interim analysis the optimal information size was reached, so we decided not to downgrade for imprecision</p>	15.1 months		(7 to 26)		
15.1 months		(7 to 26)				

Effetti indesiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrelevanti <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Abbiamo identificato 1 studio che rispetta i criteri di inclusione e misura outcome rilevanti per questo contesto (Eggermont 2018).</p> <p>I pazienti arruolati dovevano avere almeno 18 anni, diagnosi istologica confermata di melanoma cutaneo con metastasi dei linfonodi regionali. I pazienti dovevano avere uno stadio IIIA (pazienti con stadio N1a dovevano avere almeno una metastasi con misura di > 1mm nel diametro maggiore) o stadio IIIB e IIIC senza evidenza di lesioni in trasito secondo la classificazione 7ª edizione AJCC2009. Era richiesta una dissezione linfonodale completa non antecedente alle 13 settimane dall'inizio della terapia. Criteri di esclusione erano PS ECOG >1, malattia autoimmune, infezione non controllata, utilizzo di steroidi sistemici e precedenti terapie sistemiche per melanoma</p> <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th>Outcomes</th> <th>Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th>Relative effect</th> <th>No. of participants</th> <th>Certainty of the evidence</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect	No. of participants	Certainty of the evidence	Comments							
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect	No. of participants	Certainty of the evidence	Comments									

	Risk with solo controllo	Risk with una terapia adiuvante con anti PD-1	(95% CI)	(studies)	(GRADE)	
AE grade 3/4	Study population 66 per 100	78 per 100 (72 to 84)	RR 1.18 (1.09 to 1.27)	1011 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}	
Interruptions for AE follow up: median 15.1 months	Study population 2 per 100	14 per 100 (7 to 26)	RR 6.28 (3.36 to 11.71)	1011 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}	
<p>a. No stage IV NED patients were enrolled in the study. b. Although results came from an interim analysis the optimal information size was reached, so we decided not to downgrade for imprecision</p>						
Qualità delle prove						
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata x Alta ○ Nessuno studio incluso 	La qualità dell'evidenza è stata giudicata ALTA	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità x Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Gli studi che hanno valutato le preferenze dei pazienti suggeriscono che i pazienti che ricevono trattamento adiuvante per melanoma sono disposti ad accettare una tossicità maggiore per un modesto beneficio aggiuntivo in termini di sopravvivenza. Uno studio sulle preferenze dei pazienti con melanoma avanzato suggerisce che mentre i pazienti pongono un particolare rilievo all'outcome terapeutico, questo debba essere bilanciato con il rischio di tossicità. Un discrete choice experiment (DCE) è stato condotto tra pazienti e oncologi con melanoma avanzato. Il disegno del DCE ha previsto un "qualitative pilot testing". Ai portatori di interesse sono stati presentati diversi scenari e chiesto di scegliere tra due trattamenti, ognuna con 7 caratteristiche: modalità di somministrazione, scheda di somministrazione, mediana di durata di trattamento, risposta obiettiva (ORR), tempo libero da progressione (PFS), sopravvivenza globale (OS), incidenza di eventi avversi di grado 3-4 (AEs). I pazienti hanno indicato i livelli di OS, seguiti da AEs, ORR e PFS come i determinanti principali per la scelta (Liu 2017)</p>	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> E' in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> E' in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Dopo attenta valutazione dei benefici (in termini di RFS) e rischi (in particolare l'incidenza di eventi avversi legati al trattamento di grado severo e l' interruzione del trattamento per eventi avversi), il panel supporta il trattamento per 1 anno con anti PD1 nel setting adiuvante del melanoma in quanto il bilancio rischio/beneficio appare a favore dell'intervento</p>	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input checked="" type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Non è stata trovata evidenza	La raccomandazione circa il trattamento adiuvante con anti PD-1 potrebbe incrementare l'equità nel trattamento dei pazienti con melanoma ad alto rischio
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Sì 	Non è stata trovata evidenza	Il trattamento con anti PD-1 sembra essere accettabile per i pazienti, il medico e gli altri portatori di interesse.

<input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Non è stata trovata evidenza	Il trattamento è considerato fattibile

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			

GIUDIZI							
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITÀ'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>
--	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID, IV NED una terapia adiuvante con anti PD-1 **dovrebbe** essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.

QUESITO 21

Author(s): MC

Date: 20/05/2019

Question: Una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib compared to solo controllo in pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB o IIIC con mutazione BRAF V600

Setting: inpatients

Bibliography: 1: Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, Plummer R, Dasgupta K, Haas T, Shikrut M, Gasal E, Kefford R, Kirkwood JM, Long GV. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutated Stage III Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 22;JCO1801219. doi:10.1200/JCO.2018.01219. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30343620; PubMed Central PMCID: PMC6286159. 2: Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1813-1823. doi:10.1056/NEJMoa1708539. Epub 2017 Sep 10. PubMed PMID: 28891408. 3: Long GV, Gasal E, Hauschild A. Estimation of Distant Metastasis-free Survival in Trials of Adjuvant Therapy for Melanoma. *Reply.* *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1376-1377. doi: 10.1056/NEJMc1902228. PubMed PMID: 30943346.

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib	solo controllo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall Survival (follow up: median 2.8 years)

1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious *	none	435 participants	432 participants	HR 0.57 (0.42 to 0.79) [death]	20 more per 100 (from 8 more to 31 more)	MODERATE	CRITICO
							-	21.5%		20 more per 100 (from 8 more to 31 more)		

Recurrence free Survival (follow up: range 3.5 years to 3.7 years; assessed with: recurrence or death)**

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib	solo controllo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	435 participants	432 participants	HR 0.49 (0.40 to 0.59) [recurrence or death]	18 more per 100 (from 14 more to 22 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICO
							-	58.6%		18 more per 100 (from 14 more to 22 more)		
Disease free Survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Distant Metastasis free Survival (follow up: range 3.5 years to 3.6 years) ²⁶												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	435 participants	432 participants	HR 0.53 (0.42 to 0.67) [distant metastasis]	21 more per 100 (from 14 more to 27 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICO
							-	42.6%		21 more per 100 (from 14 more to 27 more)		
AE grade 3/4 (follow up: median 2.8 years; assessed with: Any 3/4 grade AEs)												

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib	solo controllo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	180/435 (41.4%)	61/432 (14.1%)	RR 2.93 (2.26 to 3.79)	27 more per 100 (from 18 more to 39 more)	 MODERATE	CRITICO
Interruptions for AE (follow up: median 2.8 years)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	289/435 (66.4%)	65/432 (15.0%)	RR 4.42 (3.49 to 5.58)	51 more per 100 (from 37 more to 69 more)	 MODERATE	IMPORTANTE

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

Explanations

- a. The result came from an interim analysis expected to be updated in the longest follow-up trial. It was not updated
- b. placebo arm
- c. combination arm

Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID e mutazione BRAF V600, dovrebbe essere raccomandabile una terapia adiuvante con dabrafenib e trametinib rispetto al solo controllo?

POPOLAZIONE:	pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB , IIIC o IIID con mutazione BRAF V600
INTERVENTO:	una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib
CONFRONTO:	solo controllo
ESITI PRINCIPALI:	Overall Survival; Recurrence free Survival; Disease free Survival; Distant Metastasis free Survival; AE grade 3/4; Interruptions for AE;
SETTING:	inpatients
PROSPETTIVA:	popolazione
BACKGROUND:	Pazienti in stadio IIIA (> 1 mm metastasi al linf sentinella), IIIB, IIIC, IIID e IV NED rappresentano una popolazione ad alto rischio per ripresa di malattia e morte per melanoma. Il trattamento adiuvante in questa popolazione ad alto rischio deve essere ridefinito essendo ora disponibili nuove opzioni terapeutiche
CONFLITTI DI INTERESSE:	Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. Mandalà, Dr. Santinami e Dr. Chiarion Sileni

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì	Il melanoma è una neoplasia potenzialmente letale, più comunemente insorge a livello cutaneo. L'incidenza nel mondo di melanoma è rapidamente cresciuta negli ultimi anni. L'incidenza è maggiore nella popolazione con pelle chiara e riconosce come fattore di rischio principale l'esposizione solare. L'incidenza è elevata nella	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varia ○ Non so 	<p>popolazione geriatrica ma questa neoplasia viene frequentemente diagnosticata anche nelle fasce di popolazione più giovane. Infatti è una delle principali neoplasie in termini di anni di vita persi per malattia. L'incidenza di melanoma è associata anche al sesso e quest'ultimo è associato a diversa localizzazione di insorgenza della malattia. La mortalità per questa malattia dipende anche dall'età, sesso, etnia, regione. Il melanoma ha un elevato impatto in termini economici e di salute generale. I costi attribuibili al melanoma sono di diversi miliardi nei Paesi di maggior incidenza. Circa il 50% dei melanomi presenta una mutazione attivante di BRAF (in più del 90% si tratta della mutazione BRAF V600E). BRAF V600E sembra essere implicata nei meccanismi di patogenesi del melanoma, soprattutto per iperattivazione del pathway downstream di MEK/ERK (Ascierto 2012)</p> <p>In due studi indipendenti di fase 3 (Combi-v e Combi-d) il trattamento con il BRAF inibitore dabrafenib (150 mg x2 die) in combinazione con il MEK inibitore trametinib (2 mg die) ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza in pazienti con melanoma metastatico o non resecabile con mutazione BRAF V600E o BRAF V600K, tuttavia c'è ancora bisogno di terapie efficaci e sicure nel setting adiuvante (Long 2017)</p>	
---	---	--

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati x Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Abbiamo identificato 1 studio e il report di follow-up che rispettano i criteri di inclusione e riportano gli outcomes rilevanti in questo contesto (Long 2017, Hauschild 2018)</p> <p>Erano eleggibili pazienti adulti (almeno 18 anni di età) sottoposti a resezione completa di melanoma cutaneo istologicamente confermato in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella > 1mm), IIIB o IIIC (secondo classificazione AJCC 7^a) e con mutazione BRAF V600E o BRAF V600K. Non potevano aver ricevuto precedente trattamento sistemico o radioterapico per melanoma. Tutti i pazienti dovevano essere stati sottoposti a linfadenectomia senza evidenza clinica o radiologica di malattia residua regionale entro 12 settimane dalla randomizzazione, dovevano aver recuperato dalla chirurgia e avere un ECOG PS pari a 0 o 1. La mutazione BRAF V600E doveva essere confermata nel tumore primitivo o nel tessuto linfonodale metastatico da un laboratorio centrale di riferimento.</p>	

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with solo controllo	Risk with una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib			
Overall Survival follow up: median 2.8 years	Moderata		HR 0.57 (0.42 to 0.79) [death]	867 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE*
	22 per 100	42 per 100 (30 to 52)			
Recurrence free Survival assessed with: recurrence or death follow up: range 3.5 years to 3.7 years	Alta		HR 0.49 (0.40 to 0.59) [recurrence or death]	867 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
	59 per 100	77 per 100 (73 to 81)			
Distant Metastasis free Survival follow up:	Moderata		HR 0.53 (0.42 to 0.67) [distant]	867 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
	43 per	64 per 100			

	<table border="1" data-bbox="407 201 1008 300"> <tr> <td>range 3.5 years to 3.6 years</td> <td>100</td> <td>(56 to 70)</td> <td>metastasis]</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>a. The result came from an interim analysis expected to be updated in the longest follow-up trial. It was not updated</p>	range 3.5 years to 3.6 years	100	(56 to 70)	metastasis]							
range 3.5 years to 3.6 years	100	(56 to 70)	metastasis]									
<p>Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>												
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>										
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi x Moderati ○ Piccoli ○ Irrelevanti ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Abbiamo identificato 1 studio di follow-up che rispettano i criteri di inclusione e riportano gli outcomes rilevanti in questo contesto (Long 2017, hauschild 2018)</p> <p>Erano eleggibili pazienti adulti (almeno 18 anni di età) sottoposti a resezione completa di melanoma cutaneo istologicamente confermato in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella > 1mm), IIIB o IIIC (secondo classificazione AJCC 7^a) e con mutazione BRAF V600E o BRAF V600K. Non potevano aver ricevuto precedente trattamento sistemico o radioterapico per melanoma. Tutti i pazienti dovevano essere stati sottoposti a linfadenectomia senza evidenza clinica o radiologica di malattia residua regionale entro 12 settimane dalla radnomizzazione, dovevano aver recuperato dalla chirurgia e avere un ECOG PS pari a 0 o 1. La mutazione BRAF V600 doveva essere confermata nel tumore primitivo o nel tessuto linfonodale metastatico da un laboratorio centrale di riferimento.</p> <table border="1" data-bbox="407 911 1008 989"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th>Relative effect</th> <th>№ of participants</th> <th>Certainty of the</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect	№ of participants	Certainty of the						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect	№ of participants	Certainty of the								

	Risk with solo controllo	Risk with una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib	(95% CI)	(studies)	evidence (GRADE)
AE grade 3/4 assessed with: Any 3/4 grade AEs follow up: median 2.8 years	14 per 100	41 per 100 (32 to 54)	RR 2.93 (2.26 to 3.79)	867 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a
Interruptions for AE follow up: median 2.8 years	15 per 100	67 per 100 (53 to 84)	RR 4.42 (3.49 to 5.58)	867 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a
<p>a. The result came from an interim analysis expected to be updated in the longest follow-up trial. It was not updated</p>					

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa x Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La qualità dell'evidenza è stata giudicata MODERATA poiché i risultati derivavano da una interim analisi che si aspettava essere aggiornata nell'analisi di aggiornamento del follow-up</p>	
--	--	--

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità x Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Abbiamo trovato uno studio cross-sectional condotto a Norwich, UK, che riguardava le preferenze dei pazienti e che utilizzava un Discrete-choice experiment (DCE). Lo studio ha esaminato i seguenti endpoints: Preferenza dei pazienti in merito ai trattamenti del melanoma, scegliendo tra i trattamenti approvati per il melanoma con mutazione BRAF V600 in base ai dati derivanti dagli studi. Lo stadio del melanoma riportato con maggior frequenza era III (n=76 [38%]) o IV (n=85 [42.5%]), e più della metà dei pazienti avevano ricevuto la diagnosi nei 2 anni precedenti alla survey. I partecipanti hanno preferito un trattamento con più lungo PFS, senza febbre, senza rischio di colite e senza rischio di tossicità endocrina.</p>	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> E' in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> E' in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Dopo attenta valutazione dei benefici (in termini di RFS) e rischi (in particolare l'incidenza di eventi avversi legati al trattamento di grado severo e l' interruzione del trattamento per eventi avversi), il panel supporta il trattamento per 1 anno con dabrafenib e trametinib nel setting adiuvante del melanoma e mutazione BRAF V600 in quanto il bilancio rischio/beneficio appare a favore dell'intervento</p>	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input checked="" type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Non è stata trovata evidenza	La raccomandazione in favore del trattamento adiuvante con dabrafenib e trametinib in presenza di mutazione BRAF, potrebbe aumentare l'equità nel trattamento dei pazienti con melanoma ad alto rischio
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	No n è stata trovata evidenza	il trattamento con dabrafenib e trametinib sembra essere accettabile per i pazienti, i medici e gli altri portatori di interesse

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Non è stata trovata evidenza	Il trattamento è considerato fattibile

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so

GIUDIZI							
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>
---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib **dovrebbe** essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica

QUESITO 34

QUESTION

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the "solo practice model" be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?	
POPOLAZIONE:	Pazienti con tumore avanzato o metastatico
INTERVENTO:	<p>Cure palliative precoci integrate a trattamenti precoci</p> <p>Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.</p> <p>Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i pazienti in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.</p> <p>In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.</p>
CONFRONTO:	solo practice model
ESITI PRINCIPALI:	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
SETTING:	outpatients/inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	

CONFLITTI DI
INTERESSE:

Nessuno dichiarato

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	E'' prioritario diffondere su tutto il territorio nazionale un approccio integrato tra trattamenti antitumorali e cure palliative precoci, al fine di migliorare i sintomi, garantire il controllo del dolore, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicosociale, e assicurare la migliore qualità della vita, a tutti i pazienti.	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with solo model</th> <th>Risk with Early palliative care integrated with the oncology</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quality of life</td> <td>The mean quality of life was 0 SD</td> <td>SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher)^a</td> <td>-^a</td> <td>1190 (6 RCTs)^b</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{c,d,e,f,g}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology	Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	- ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments								
	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology																
Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	- ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}													

Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	- ^a	562 (4 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}	
Overall Survival (OS)	Study population		HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}	
	35 per 100	35 per 100 (28 to 43)				
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-	
<p>a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</p> <p>b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017</p> <p>c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>e. I²=67%</p> <p>f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal</p>						

	<p>GI cancer</p> <p>h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014</p> <p>j. Tattersall 2014 and Temel 2010</p> <p>k. I2=92%</p> <p>l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ● Non so 		<p>Eventuali effetti indesiderati dell'applicazione del modello integrato non sono stati al momento investigati negli studi presenti in letteratura e pertanto non possono essere valutati ma andranno monitorati.</p> <p>Basandosi sull'esperienza personale il gruppo ritiene che il controllo dei sintomi costituisce un elemento fondamentale per migliorare la qualità della vita dei pazienti e va pertanto perseguito. inoltre ove già applicato; tale modello ha ricevuto consensi positivi da parte dei pazienti.</p>
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di stime affette da rischi di bias e eterogeneità.</p>	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ● Nessuna importante incertezza o variabilità 		<p>Mantenere la migliore qualità della vita e l'obiettivo principale per il paziente in fase avanzata di malattia: Il panel pertanto ritiene che gli outcomes critici votati dal gruppo sono perfettamente in linea con l'obiettivo principale dei pazienti:</p>
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' a favore del confronto ○ Probabilmente a favore del confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ● Probabilmente favorisce l'intervento ○ E' a favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 	<p>Al momento le evidenze disponibili supportano una precoce integrazione delle cure palliative con le terapie oncologiche in pazienti con tumore del polmone non microcitoma, e tumori del tratto gastrointestinale. La mancata evidenza del vantaggio del modello integrato in alcuni studi randomizzati che hanno incluso altre patologie oncologiche, può essere dovuta a:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. limiti metodologici degli studi stessi; 2. timing scelto per valutare la differenza in qol nei due bracci (troppo precoce), 3. disegno statistico, 4. uso di scale diverse per la valutazione della qol ed intensità dei sintomi 5. disomogeneità della popolazione studiata con tipi diversi di tumori, disponibilità di trattamenti attivi, e storie naturali molto variabili 6. competenze degli oncologi nel controllo dei sintomi (buon controllo dei sintomi ottenuto nei bracci di controllo "solo practice model"). 	

Risorse necessarie		
Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ● Risparmi moderati ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so 	Nessuna prova trovata	<p>Si puo' ipotizzare nel breve termine, siano necessari investimenti per implementare la disponibilita' dei servizi di cure palliative in prossimita' ed integrazione con le u.o.c. di oncologia e radioterapia e per la formazione del personale, la revisione dei percorsi organizzativi-assistenziali, e l'attivazione di ambulatori dedicati.</p> <p>Nel medio e lungo termine si puo' tuttavia prevedere che l'attivazione sistematica delle cure palliative precoci e simultanee, possa ridurre il numero di accessi in ps, i ricoveri ospedalieri e la loro durata, i trattamenti oncologici a fine vita, aumentando l'accesso precoce alle cure palliative domiciliari e agli hospice, e di conseguenza riducendo i costi sia dell'assistenza, che della spesa farmaceutica.</p> <p>Negli ospedali di piccole dimensioni probabilmente il modello "embedded" puo' risultare applicabile con piu' difficolta' sia per l'allocazione delle risorse che degli spazi dedicati al team interdisciplinare di cure palliative.</p>
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 		<p>Al momento non ci sono studi che abbiano valutato questo specifico aspetto.</p> <p>Sulla base dell'esperienza consolidata delle cure palliative in fase terminale di malattia, e' noto che i costi delle cure palliative sono inferiori rispetto</p>

		all'ospedalizzazione del paziente e che il modello integrato garantisce una continuità assistenziale al paziente oncologico. di conseguenza dovrebbe ridurre i costi dell'assistenza dei pazienti in fase avanzata-metastatica. Anche dal punto di vista organizzativo il modello integrato, accreditato da esmo, una volta attivato, dovrebbe risultare anche economicamente vantaggioso.
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' a favore del confronto ○ Probabilmente a favore del confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ● Probabilmente favorisce l'intervento ○ E' a favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	La valutazione costo-efficacia del modello proposto richiede studi ad hoc (in corso).	I vantaggi a lungo termine per i pazienti e l'organizzazione superano i costi diretti iniziali richiesti per attivare il modello di integrazione
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumenta l'equità ● Aumenta l'equità ○ Varia ○ Non lo so 	Nessuna prova trovata	L'attivazione su tutto il territorio nazionale di ambulatori dedicati (in cui si realizza l'integrazione tra le cure palliative precoci e le terapie oncologiche), renderà omogeneo ed accessibile a tutti un servizio attualmente disponibile solo in alcuni centri. Esiste oggi infatti una disparità nelle varie regioni italiane, benché l'Italia detenga il

		<p>maggior numero di centri accreditati esmo (42), la maggior parte di questi e' concentrata al centro-nord.</p> <p>L'equita' dell'offerta di cure palliative precoci e simultanee sara' raggiunta quando su tutto il territorio nazionale sara' attuato il modello integrato.</p>
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessuna prova trovata	<p>Dalle singole esperienze si evince una buona accettazione da parte dei pazienti e dei familiari di questo tipo di servizio. l'ambulatorio integrato consente di sostenere ed aiutare il paziente nelle scelte terapeutiche e nella programmazione del percorso di cura, verificare e rafforzare la consapevolezza dello stato di malattia, accompagnare il paziente e la famiglia nell'accettazione della fase avanzata, consente inoltre una gestione flessibile del malato e dei suoi bisogni, con appropriati obiettivi in ogni singola situazione attraverso la valutazione, pianificazione, coordinamento, monitoraggio, selezione delle opzioni di cura e dei servizi.</p> <p>Le cure palliative precoci hanno inoltre dimostrato un impatto positivo anche sui caregivers, migliorando la qualità della vita, diminuendo i sintomi depressivi e consentendo un mantenimento della loro vitalità e funzionalità sociale.</p> <p>E' indispensabile la disponibilita' degli oncologi e dei radioterapisti a condividere il percorso di cura con il team di cure palliative, e a farsi promotori della attuazione del modello integrato.</p>

Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessuna prova trovata	<p>L'attuazione' di un ambulatorio integrato e' indispensabile per condividere il percorso di cura e le scelte decisionali integrato tra oncologo e team di cure palliative .</p> <p>Nella pratica clinica l'invio alle cure palliative è spesso ancora limitato alla fase terminale della malattia. e' auspicabile che si mettano in atto tutte le risorse per attivare il team di cure palliative in prossimità dei servizi di oncologia o radioterapia per permettere l'attivazione degli ambulatori integrati.</p> <p>E' altrettanto importante che l'oncologo medico, in assenza della disponibilita' di un team di cure palliative in prossimita' dell'u.o. di oncologia, continui in proprio, o tramite consulenze esterne, ad assicurare al paziente un adeguato controllo dei sintomi, del dolore, e di tutti gli altri aspetti che garantiscono la migliore QOL.</p>

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so

GIUDIZI							
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ●
--	---	--	---

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

CONCLUSIONI

Raccomandazione

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).**

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE. L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**)

Giustificazioni

Studi randomizzati hanno dimostrato il vantaggio sui parametri della qualità della vita dei pazienti in fase metastatica, di un approccio di cure palliative precoci e simultanee (concomitanti alle terapie oncologiche attive), specie nei pazienti con tumore del polmone non microcitoma (nslc) e in pazienti con tumore del tratto gastrointestinale.

Sulla base di questi studi, le linee guida internazionali (in particolare asco, esmo, nccn, e documento aiom-sicp), raccomandano una valutazione precoce del paziente in fase metastatica, in trattamento oncologico attivo, da parte di un team di cure palliative, sebbene al momento la letteratura non ne confermi il vantaggio per tutti i tipi di tumore.

Considerazioni su sottogruppi

E' necessario promuovere la diffusione del modello integrato ed i conseguenti percorsi e ambulatori condivisi, al fine di garantire a tutti i pazienti oncologici in fase metastatica, su tutto il territorio nazionale la migliore qualità della vita.

Considerazione sull'implementazione

Rimane da definire quando avviare il paziente alle cure palliative precoci. secondo il documento aiom-sicp, l'avvio del paziente deve considerare soprattutto l'attesa di vita (in particola è importante chiedersi: "saresti sorpreso se il paziente morisse entro 12 mesi?", se la domanda è no, questo è da solo un motivo valido per considerare il paziente candidabile alle cure palliative precoci e simultanee) il p.s., la presenza e intensità di sintomi, problemi psicologici o sociali, le prospettive di trattamento, età e presenza o meno di caregiver (consensus document of the italian association of medical oncology and the italian society of palliative care, on early palliative care. corsi d et al. tumori 2018, august 29 doi:101177/0300891618792478).

Compito delle cure palliative precoci è infatti : 1) controllo dei sintomi, del dolore, di problemi nutrizionali ; 2) discutere delle prospettive di cura e del realistico beneficio atteso; 3) affrontare il tema della prognosi; 4) costruire una relazione con il paziente ed i familiari per la presa in carico nel fine vita ; 5) valutare i desideri di fine vita; 6) coordinare altri eventuali figure che intervengono nel percorso di cura; 7) indirizzare il paziente, ove necessario, ad altri servizi (es. nucleo di cure palliative territoriali).

Monitoraggio e valutazioni

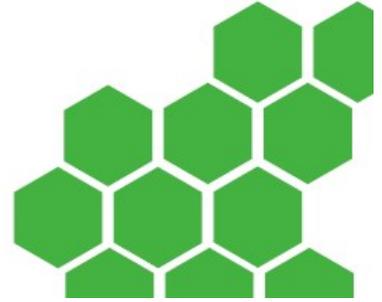
AIOM si impegna a monitorare l'implementazione e diffusione del modello integrato attraverso la verifica dell'accreditamento dei centri di oncologia al programma esmo, ed il riaccreditamento dei centri già accreditati.
L'efficacia del modello integrato, una volta diffuso a livello nazionale, potrà essere valutata attraverso survey ad hoc, e questionari da distribuire ai pazienti per valutarne anche l'indice di gradimento e di soddisfazione rispetto ai bisogni.

Priorità per la ricerca

E' auspicabile promuovere ulteriori studi prospettici che implementino le evidenze scientifiche al momento ancora molto scarse in questo settore.



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



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

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((((((((((((((((((((((("Melanoma/genetics"[Mesh]))) OR "Multiple primary melanomas (MPMs)"[Title/Abstract]))) AND (((("Genetic Counseling"[Mesh])) OR "genetic assessment"[Title/Abstract]))

Records 48

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp

#2 'multiple primary' NEXT/2 'melanoma'

#3 #1 OR #2

#4 'genetic screening'/exp

#5 'genetic screening' OR 'genetic testing':de,ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Records: 458

selezionati 1 record

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

(((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma[Title/Abstract])) AND (((((((familial[Title/Abstract] OR "Familial malignant"[Title/Abstract] OR family[Title/Abstract]))) OR (heritable[Title/Abstract] OR predisposition[Title/Abstract]))) AND ((("Genetic Testing"[Mesh]) OR ((("genetic screening"[Title/Abstract] OR "genetic testing"[Title/Abstract]))

Records 91

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 familial OR 'familial malignant' OR family OR heritable OR predisposition:de,ti,ab

#5 'genetic screening'/exp

#6 'genetic screening' OR 'genetic testing':de,ti,ab

#7 #5 OR #6
#8 #3 AND #4 AND #7
Records: 229

slezionati 2 record

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

(((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma[Title/Abstract])) AND ("sunscreening agents"[Pharmacological Action] OR "sunscreening agents"[MeSH Terms] OR "sunscreening"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "sunscreening agents"[All Fields] OR "sunscreens"[All Fields]) AND (((((((("Randomized Controlled Trial "[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract]) OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR "drug therapy "[Subheading])) NOT "Animals"[Mesh]) NOT (("Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))

Records: 65

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp
#2 'melanoma':de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'sunscreens'/exp
#5 sunscreen OR 'sunscreening agents' OR "sun exposure":de,ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

Records: 126

selezionati 1 record

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)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((("Melanoma/epidemiology"[Mesh] OR "Melanoma/etiology"[Mesh]))) OR melanoma[Title/Abstract] AND (((("Ultraviolet Rays/adverse effects"[Mesh] OR ("Ultra Violet Ray"[Title/Abstract] OR "Ultra-Violet Ray"[Title/Abstract] OR "UV Light"[Title/Abstract] OR "Ultraviolet Light"[Title/Abstract]))) AND (("sunbed"[Title/Abstract] OR "sunlamp"[Title/Abstract] OR "artificial UV"[Title/Abstract] OR "artificial light"[Title/Abstract] OR "solaria"[Title/Abstract] OR "solarium"[Title/Abstract] OR "indoor tanning"[Title/Abstract] OR "tanning bed"[Title/Abstract] OR "tanning parlour"[Title/Abstract] OR "tanning salon"[Title/Abstract] OR "tanning booth"[Title/Abstract])))

Records 130

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'radiation'/exp

#5 'ultra violet ray*' OR 'ultra-violet ray*' OR 'uv light' OR 'ultraviolet light':de,ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'sunbed' OR 'sunlamp' OR 'artificial uv' OR 'artificial light' OR 'solaria' OR 'solarium' OR 'indoor tanning' OR 'tanning bed' OR 'tanning parlour' OR 'tanning salon' OR 'tanning booth':de,ti,ab

#8 #3 AND #6 AND #7

Records: 186

selezionati 1 record

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((("Melanoma/diagnosis"[Mesh]) OR melanoma[Title/Abstract])) AND (((("Dermoscopy"[Mesh] OR ((Dermoscop*[Title/Abstract] OR Dermatoscopy[Title/Abstract] OR "Skin Surface Microscop*" [Title/Abstract] OR "Epiluminescence Microscop*" [Title/Abstract]))) OR Dermoscopy[Title/Abstract])) AND (((("Physical Examination"[Mesh]) OR ("visual inspection"[Title/Abstract] OR "naked eye examination"[Title/Abstract] OR "physical examination"[Title/Abstract]))) AND (((((((("systematic review"[Title] OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative

research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR (("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type])))

Records 10

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'epiluminescence microscopy'/exp

#5 dermoscop* OR dermatoscopy OR 'skin surface microscop*' OR 'epiluminescence microscop*' OR dermoscopy:de,ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'physical examination'/exp

#8 'visual inspection' OR 'naked eye examination' OR 'physical examination':de,ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9[cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim

Records: 12

selezionati 1 record

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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((((("Melanoma/diagnosis"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh] OR "Melanoma/surgery"[Mesh]))) OR melanoma[Title/Abstract]) AND (("primary cutaneous melanoma*" OR "primary melanoma*")))) AND (("Biopsy"[Mesh] OR ((Biopsy[Title/Abstract] OR "surgical approach"[Title/Abstract])))

Records: 803

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp/mj

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'primary cutaneous melanoma*' OR 'primary melanoma*':de,ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 'biopsy'/exp/mj
 #7 biopsy OR 'surgical approach':de,ti,ab
 #8 #6 OR #7
 #9 #3 AND #5 AND #8
Records: 1.339

selezionati 4 records

Q7: Nei pazienti con melanoma in stadio III o in stadio IV è indicata la determinazione dello stato mutazionale di BRAF?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

(((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract])) AND ((metastas*[Text Word] OR "stage III"[Text Word] OR "stage IV"[Text Word]))) OR "stage III/IV"[Text Word])) AND ("Mutation"[Mesh] OR ("BRAF V600 mutation*[Text Word])) OR ("BRAF V600 mutation*[Title/Abstract] OR "BRAF- mutation*[Title/Abstract] OR "Val600 BRAF-mutation*[Title/Abstract]")))) OR ("BRAF-Mutant"[Title/Abstract] OR "BRAF(V600E)"[Title/Abstract] OR "BRAFFV600E"[Title/Abstract] OR "V600E BRAF mutation"[Title/Abstract] OR "BRAF-mutant melanoma"[Title/Abstract] OR "BRAF-mutated melanoma"[Title/Abstract])))) AND "Clinical Trial" [Publication Type]
Records: 260

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp
 #2 'melanoma':de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 ('braf v600' OR "BRAF V600 mutation*" OR "BRAF- mutation*" OR "Val600 BRAF-mutation*" OR "BRAF-Mutant" OR "BRAF(V600E)" OR "BRAFFV600E" OR "V600E BRAF mutation" OR "BRAF-mutant melanoma" OR "BRAF-mutated melanoma") NEXT/2 mutat*
 #5 #3 AND #4
 #6 #crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #7 #5 AND #6
Records:367

selezionati 12 records

Q8: Nei pazienti con melanoma stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di NRAS?**MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)**

((((((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract])) AND ((metastas*[Text Word] OR "stage III"[Text Word] OR "stage IV"[Text Word]))) OR "stage III/IV"[Text Word]))) AND (((("Mutation"[Mesh])) OR (NRAS-mutant*[Text Word] OR NRAS-mutation*[Text Word] OR NRAS[Text Word]))) AND "Clinical Trial" [Publication Type])

Records: 181

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 ('nras mutant*' OR 'nras mutation*' OR nras) NEXT/2 mutat*

#5 #3 AND #4

#6 '#crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#7 #5 AND #6

Records: 53

selezionati 2 records

Q9: Nei pazienti con melanoma stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di c-KIT?**MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)**

((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract]) AND ((("c-Kit") [Text Word] OR KIT[Text Word] OR "c-KIT" OR) AND "Clinical Trial" [Publication Type])

Records: 35

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 (("c-Kit") OR KIT OR "c-KIT") NEXT/2 mutat*

#5 #3 AND #4

#6 #crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#7 #5 AND #6

Records: 34

selezionati 3 records

Q10: Nei pazienti con melanoma invasivo in stadio precoce dopo biopsia diagnostica è raccomandabile eseguire un allargamento con un margine adeguato allo spessore?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

(((((("Melanoma/surgery"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract]))) AND (("primary melanoma"[Text Word] OR "primary cutaneous melanoma"[Text Word]))) AND (("excision"[Title/Abstract] OR "margins of excision"[Title/Abstract] OR "excision"[Title/Abstract] OR "margins"[Title/Abstract] OR "surgical excision margins"[Title/Abstract])) AND (((((((("systematic review"[Title] OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title]) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type])))

Records: 103

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp/mj

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 primary NEAR/4 (melanoma OR 'cutaneous melanoma')

#5 excision NEAR/4 (surgical OR margins)

#6 #3 AND #4 AND #5

#7 #3 AND #4 AND #5 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [review]/lim

Records: 6

selezionati 3 record

Q11: Nei pazienti con melanoma in Stadio pT1b, pT2, pT3 e pT4 e senza evidenza di linfonodi clinicamente evidenti è indicata la biopsia del linfonodo sentinella?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2016)

((((((((((((melanoma thickness[Title/Abstract] OR pt1b melanomas[Title/Abstract] OR pT1b cutaneous melanoma[Title/Abstract] OR primary cutaneous melanomas pT1b[Title/Abstract] OR melanoma thick[Title/Abstract] OR primary melanoma >1mm thick[Title/Abstract] OR primary melanoma >2mm thick[Title/Abstract] OR primary melanoma >3mm thick[Title/Abstract] OR primary melanoma >4mm thick[Title/Abstract] OR melanoma thicker[Title/Abstract])))))) OR "Thin Cutaneous Melanoma"[Text Word])) AND (((("Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh] OR ("Sentinel Lymph Node Biopsy"[Text Word] OR "sentinel lymph node"[Text Word])) OR "sentinel-node biopsy"[Text Word]))

Records: 105

Embase (Embase.com) (1974 a a giugno 2016)

#1 'melanoma'/exp/mj

#2 'melanoma thickness':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pt1b melanoma*' OR 'pt1b cutaneous melanoma' OR 'primary cutaneous melanomas pt1b' OR 'melanoma thick' OR 'primary melanoma 1mm thick' OR 'primary melanoma 2mm thick' OR 'primary melanoma 3mm thick' OR 'primary melanoma 4mm thick' OR 'melanoma thicker':de,ti,ab

#5 #3 OR #4

#6 'sentinel lymph node biopsy'/exp/mj

#7 #5 AND #6

#8 #5 AND #6 AND 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti

Records: 335

Selezionati 2 records

Q12: Nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione > 75% è indicata la biopsia del Linfonodo Sentinella? (RCT si)

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

("Melanoma/mortality"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh] OR "Melanoma/surgery"[Mesh OR melanoma*[Title/Abstract] OR "thin melanoma*" [Title/Abstract])) AND regression)) AND (((("Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh] OR ("Sentinel node biopsy"[Title/Abstract] OR "Sentinel Lymph Node"[Title/Abstract])))

Records 282

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp/mj

#2 'melanoma' NEAR/2 thin

#3 melanoma NEAR/5 regression

#4 #1 OR #2

#5 #1 OR #3

#6 'sentinel lymph node biopsy'/exp

#7 ('sentinel lymph node' OR 'sentinel node') NEAR/4 biopsy

#8 #6 OR #7

#9 (#4 OR #5) AND #8

#10 (#4 OR #5) AND #8 AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 184**selezionati 3 records**

Q13: La ricerca del linfonodo sentinella può essere eseguita anche in corso di gravidanza, nei pazienti con melanoma in cui tale procedura trova indicazione?**MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)**

((((('Melanoma'[Mesh] OR melanoma*[Title/Abstract])) AND (('Pregnancy'[Mesh] OR pregnancy[Text Word]))) AND (((('Sentinel Lymph Node Biopsy'[Mesh] OR ('Sentinel node biopsy'[Title/Abstract] OR 'Sentinel Lymph Node'[Title/Abstract]))))))))

Records: 40**Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)**

#1 ('sentinel lymph node' OR 'sentinel node') NEAR/4 biopsy

#2 pregnancy NEAR/5 'melanoma'

#3 #1 AND #2

Records: 28**selezionati 3 records**

Q14: Nei pazienti con tumore di Spitz atipico è indicata la biopsia del linfonodo sentinella?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((((((((((((((((((("Melanoma/mortality"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh] OR "Melanoma/surgery"[Mesh])))))))) OR melanoma*[Title/Abstract]) OR "Skin Neoplasms/pathology"[Mesh]) AND ("Nevus, Epithelioid and Spindle Cell"[Mesh]) OR ("Spitz Nevus"[Title/Abstract] OR "Nevus, Spitz"[Title/Abstract] OR "Nevus, Spindle Cell"[Title/Abstract] AND Epithelioid"[Title/Abstract])) AND (((("Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh] OR ("Sentinel node biopsy"[Title/Abstract] OR "Sentinel Lymph Node"[Title/Abstract]))))))))

Records 73**Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)**

#1 'melanoma'/exp/mj
 #2 melanom*:de,ti,ab
 #3 'spitz nevus' OR 'nevus, spitz' OR 'nevus, spindle cell and epithelioid':de,ti,ab
 #4 'spitz nevus'/exp/mj
 #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
 #6 ('sentinel lymph node' OR 'sentinel node') NEAR/4 biopsy
 #7 #5 AND #6

Records: 132

selezionati 1 record

Q15: Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo è indicata la dissezione linfonodale di completamento?**MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)**

((((((((((((((((((("Melanoma/pathology"[Mesh] OR "Melanoma/surgery"[Mesh])) OR melanoma[Title/Abstract])))) AND (((((((("Lymph Node Excision"[Mesh] OR "lymph node excision"[Title/Abstract] OR "lymphadenectomy"[Title/Abstract] OR "lymph node dissection"[Title/Abstract] OR "lymphadenectomies"[Title/Abstract]) OR observation[Title/Abstract])))) OR (((((((("positive sentinel lymph node biopsy"[Title/Abstract] OR "positive sentinel node"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "drug therapy" [Subheading]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh] NOT "Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

Records: 1572**Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)**

#1 melanoma NEAR/9 (surgery OR 'excision')
#2 'sentinel lymphadenectomy'/exp/mj
#3 'lymph node excision' OR 'lymphadenectomy' OR 'lymph node dissection' OR 'lymphadenectomies' OR observation OR 'positive sentinel lymph node biopsy' OR 'positive sentinel node':de,ti,ab
#4 #6 OR #12 OR #13
#5 #11 AND #14
#6 #9 AND #15
Records: 383

Selezionati 3 records

Q16 Nei pazienti con metastasi linfonodali regionali clinicamente patologiche è indicata la linfadenectomia radicale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((((((((("Melanoma/mortality"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh] OR "Melanoma/surgery"[Mesh])))))))) OR melanoma*[Title/Abstract]) AND (((("Lymph Nodes/pathology"[Mesh] OR "Lymphatic Metastasis"[Mesh])) OR ("Lymph Nodes metastasis" OR "node metastasis" OR "lyphatic metastasis")))) AND ((("Lymph Node Excision/methods"[Mesh] OR (lymphadenectomy[Title/Abstract] OR "lymph node excision"[Title/Abstract] OR "lymph node dissection"[Title/Abstract]))

Records:1194

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp/mj
#2 'melanoma*':de,ti,ab
#3 'lymph node'/exp/mj
#4 'lymph node' NEAR/4 'metastasis'
#5 #27 OR #28
#6 #30 AND #31
#7 'lymph node' NEAR/4 (excision OR dissection)
#8 #5 AND #6
#9 #5 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
Records: 150

selezionati 2 records

Q16 Nei pazienti con metastasi linfonodali regionali clinicamente patologiche è indicata la linfadenectomia radicale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((((((((("Melanoma/mortality"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh] OR "Melanoma/surgery"[Mesh])))))))) OR melanoma*[Title/Abstract])) AND (((("Lymph Nodes/pathology"[Mesh] OR "Lymphatic Metastasis"[Mesh])) OR ("Lymph Nodes metastasis" OR "node metastasis" OR "lyphatic metastasis")))) AND (("Lymph Node Excision/methods"[Mesh] OR (lymphadenectomy[Title/Abstract] OR "lymph node excision"[Title/Abstract] OR "lymph node dissection"[Title/Abstract]))

Records: 1194

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp/mj

#2 'melanoma*':de,ti,ab

#3 'lymph node'/exp/mj

#4 'lymph node' NEAR/4 'metastasis'

#5 #27 OR #28

#6 #30 AND #31

#7 'lymph node' NEAR/4 (excision OR dissection)

#8 #5 AND #6

#9 #5 AND #6 AND [(cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 150

selezionati 2 records

Q17: È indicato eseguire una stadiazione strumentale nei pazienti con diagnosi di melanoma in base allo stadio?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((("Neoplasm Staging"[Mesh] OR (Staging[Title/Abstract] OR "early-stage"[Title/Abstract] OR stage[Title/Abstract])))) AND (((((((((("Melanoma/diagnosis"[Mesh] OR "Melanoma/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh]))) OR melanoma*[Title/Abstract])) OR "cutaneous malignant melanoma"[Title/Abstract])) OR "cutaneous melanoma"[Title/Abstract])) AND (((("Lymph Nodes/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Lymph Nodes/pathology"[Mesh]))) OR ("lymph node"[Title/Abstract] OR "sentinel node"[Title/Abstract] OR "sentinel node biopsy"[Title/Abstract]))))

Records: 3013

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp/mj
 #2 melanoma* OR 'cutaneous malignant melanoma' OR 'cutaneous melanoma':de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 melanoma NEAR/5 (staging OR 'early-stage' OR stage)
 #5 ('lymph nodes' OR 'sentinel node') NEAR/5 ('diagnostic imaging' OR biopsy)
 #6 #3 AND #4 AND #5
Records: 306

selezionati 3 records

Q18: 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?
Q19: 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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a

((((((("Melanoma"[Mesh] OR melanoma[Title/Abstract]))) AND (("stage IIIA"[Text Word] OR "stage IIIB"[Text Word] OR "stage IIIC"[Text Word] OR "stage IIA"[Text Word] OR "stage IIB"[Text Word] OR "stage IIC"[Text Word]))) AND ("Interferon-alpha"[Mesh] OR (((("interferon alpha"[Title/Abstract]) OR "interferon-alpha"[Title/Abstract]) OR "INF- α "[Title/Abstract])))))

Records: 70

Embase (Embase.com) (1974 a

#1 melanoma NEAR/8 ('stage iia' OR 'stage iib' OR 'stage iic' OR 'stage iiia' OR 'stage iiib' OR 'stage iiic')
 #2 alpha interferon'/exp/mj
 #3 'interferon alpha' OR 'interferon-alpha' OR 'inf- α ':de,ti,ab
 #4 #18 OR #19
 #5 #17 AND #20

Records: 27

Selezionati Q18: 8 records; Q19: 7 records

Q20: Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID, IV NED dovrebbe essere raccomandabile una terapia adiuvante con anti PD-1 rispetto al solo controllo?

MEDLINE (PubMed) (1966 ad aprile 2019)

(((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma[Title/Abstract])) AND ("stage IIIA" OR "stage IIIB" OR "stage IIIC" OR "stage IV NED")) AND ((("Chemoradiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ("chemoradiotherapy adjuvant" OR "adjuvant therapy" OR "anti-PD-1" OR "anti-PD1" OR "Anti-PD-1 monoclonal antibodies"))

Records: 45

Embase (Embase.com) (1974 ad aprile 2019)

#1 melanoma NEAR/8 ('stage iiiia' OR 'stage iiib' OR 'stage iiic' OR 'stage iv ned')

#2 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj

#3 'chemoradiotherapy adjuvant' OR 'adjuvant therapy' OR 'anti-pd-1' OR 'anti-pd1' OR 'anti-pd-1 monoclonal antibodies':de,ti,ab

#4 #23 OR #24

#5 #22 AND #25

Records: 117

Selezionati 1 record

Q21: Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID e mutazione BRAF V600, dovrebbe essere raccomandabile una terapia adiuvante con dabrafenib e trametinib rispetto al solo controllo?

MEDLINE (PubMed) (1966 a luglio 2019)

((((((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract]))) AND "BRAF V600 mutation"[Text Word])) OR ("BRAF V600 mutation"[Title/Abstract] OR "BRAF-mutation"[Title/Abstract] OR "Val600 BRAF-mutation"[Title/Abstract])) AND (((((Dabrafenib[Title/Abstract] OR Tafinlar[Title/Abstract]) OR ("dabrafenib"[Supplementary Concept]) OR ("Imidazoles/therapeutic use"[Mesh]) OR "Oximes/therapeutic use"[Mesh]))) AND (((("trametinib"[Supplementary Concept]) OR ("Pyridones/therapeutic use"[Mesh]) OR "Pyrimidinones/therapeutic use"[Mesh])) OR (trametinib[Title/Abstract] OR Mekinist[Title/Abstract]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))

Records: 518

Embase (Embase.com) (1974 a luglio 2019)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'braf v600' NEXT/2 mutat*

#5 #3 AND #4

#6 'dabrafenib'/exp

#7 'dabrafenib':de,ti,ab

#8 #6 OR #7

#9 'trametinib'/exp

#10 'trametinib':de,ti,ab

#11 #9 OR #10

#12 #8 AND #11

#13 #5 AND #11

#13 #5 AND #11 AND [embase]/lim AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 22

Selezionati 3 records

Q22: Nei pazienti con melanoma in stadio precoce e con linfonodi positivi a elevato rischio, è raccomandabile la radioterapia adiuvante?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((((("Melanoma/pathology"[Mesh] OR "Melanoma/radiotherapy"[Mesh]))) OR melanoma*[Title/Abstract])) AND (((("Lymph Node Excision"[Mesh]) OR ("Lymph Nodes/pathology"[Mesh] OR "Lymph Nodes/radiation effects"[Mesh]))) OR "lymph-node"[Title/Abstract])) AND (("Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ("Adjuvant Radiotherapy"[Title/Abstract] OR "Adjuvant Radiotherapies"[Title/Abstract]))

Aggiornata a Maggio 2019

Records: 176

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 melanoma NEAR/10 ('adjuvant radiotherapy' OR 'adjuvant radiotherapies')

#2 'lymph node*' NEAR/5 (radiation OR excision)

#3 'lymph node*' NEAR/5 'relapse'

#4 #2 OR #3

#5 #1 AND #4

Records: 13

selezionati 2 records

Q23: Nei pazienti con melanoma delle mucose del distretto cervico-facciale è indicata la radioterapia adiuvante?**MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)**

((((("Melanoma/pathology"[Mesh] OR "Melanoma/radiotherapy"[Mesh]))) OR melanoma*[Title/Abstract]) AND "Mucous Membrane/pathology"[Mesh] OR "mucosal melanoma"[Title/Abstract]) AND (("Head and Neck Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Head and Neck Neoplasms/radiotherapy"[Mesh]))) AND "adjuvant radiotherapy"[Title/Abstract]

Records: 22**Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)**

#1 melanoma NEAR/10 ('adjuvant radiotherapy' OR 'adjuvant radiotherapies')

#2 'head and neck' NEAR/5 'mucosal melanoma'

#3 #1 AND #2

Records: 6

selezionati 1 record

Q24: Nel paziente con melanoma resecato è indicato un follow-up adattato allo stadio di malattia?**MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)**

((((("Melanoma/diagnosis"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh] OR "Melanoma/secondary"[Mesh]))) OR ("cutaneous melanoma"[Title/Abstract] OR "malignant melanoma"[Title/Abstract] OR melanoma*[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasm Recurrence, Local/diagnosis"[Mesh]) OR "follow-up"[Title/Abstract]) OR "Late recurrence"[Title/Abstract]) AND (("Aftercare/methods"[Mesh]) OR ("Long-term survival"[Title/Abstract] OR prevalence[Title/Abstract] OR visit*[Title/Abstract])))

Aggiornata a Maggio 2019

Records: 517,**Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)**

#1 (melanoma OR 'primary cutaneous melanoma' OR 'cutaneous melanoma' OR 'malignant melanoma') NEAR/8 'follow-up'

#2 (melanoma OR 'primary cutaneous melanoma' OR 'cutaneous melanoma' OR 'malignant melanoma') NEAR/8 ('long-term survival' OR 'late recurrence')

#3 #1 AND #2

Records: 44

selezionati 2 records

Q25: 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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((("melanoma"[MeSH Terms]) OR (("cutaneous melanoma"[Title/Abstract] OR "malignant melanoma"[Title/Abstract] OR melanoma*[Title/Abstract]))) OR ("Visceral Melanoma"[Title/Abstract] OR "Abdominal Visceral Melanoma"[Title/Abstract] OR "cutaneous melanoma"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Neoplasm Staging"[Mesh]) OR "Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh])) OR ("advanced-stage"[Title/Abstract] OR "stage III"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR "phase III"[Title/Abstract] OR "phase IV"[Title/Abstract] OR "locoregional recurrence"[Title/Abstract] OR "distant recurrence"[Title/Abstract] OR metastatic[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR recurrence[Text Word])) AND (((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR ("Surgical Treatment"[Title/Abstract] OR "complete resection"[Title/Abstract] OR resection[Title/Abstract] OR metastasectomy[Title/Abstract])))

Records: 2771

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 melanoma NEAR/5 ('cutaneous melanoma' OR 'malignant melanoma' OR melanoma* OR 'visceral melanoma' OR 'abdominal visceral melanoma')
 #2 melanoma NEAR/5 ('advanced-stage' OR 'stage iii' OR 'stage iv' OR 'phase iii' OR 'phase iv' OR 'locoregional recurrence' OR 'distant recurrence' OR metastatic OR metasta*)
 #3 melanoma NEAR/5 ('surgical treatment' OR 'complete resection' OR resection OR metastasectomy)
 #4 #1 AND #2 AND #3

Records: 944

selezionati 3 records

Q26: Nei pazienti con diagnosi di satellitosis o metastasi in transit asportabile chirurgicamente può essere raccomandata la biopsia del linfonodo sentinella?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((((("Melanoma/pathology"[Mesh] OR "Melanoma/surgery"[Mesh]))) OR melanoma*[Title/Abstract])) AND ("recurrent melanoma"[Text Word] OR in-transit[Text Word] OR satellitosis[Text Word] OR metasta*[Text Word])) AND (("Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]) OR ("sentinel lymphnode"[Text Word] OR "Sentinel Lymph Node"[Text Word] OR "Sentinel Lymph Node Biopsy"[Text Word]))

Records: 2591

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 melanoma NEAR/9 (recurrent OR 'in transit' OR satellitosis)
 #2 'sentinel lymph node' NEAR/9 biopsy
 #3 #1 AND #2

Records: 151

selezionati 4 records

Q27: Nei pazienti con melanoma in stadio IV o III non operabile, in prima linea o linee successive, è raccomandabile il trattamento con anticorpi anti PD-1 rispetto all'ipilimumab o alla CT?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

```
((((((((((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma[Title/Abstract])) AND (stage IIIC OR stage IV)))))) OR "advance melanoma")))) AND (((("Nivolumab"[Mesh]) OR (Opdivo[Text Word] OR nivolumab[Text Word])) OR ((("Ipilimumab"[Mesh]) OR (Ipilimumab[Text Word] OR Yervoy[Text Word])) OR ((("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (Lambrolizumab[Text Word] OR Keytruda[Text Word] OR pembrolizumab[Text Word])))) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))
```

Records: 1534

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

```
#1 melanoma NEXT/4 ('stage iiic' OR 'stage iv' OR 'advance melanoma')  
#2 'ipilimumab'/exp/mj  
#3 'nivolumab'/exp/mj  
#4 'pembrolizumab'/exp/mj  
#5 #2 OR #3 OR #4  
#6 opdivo OR nivolumab OR ipilimumab OR yervoy OR pembrolizumab OR lambrolizumab OR keytruda:de,ti,ab  
#7 #5 OR #6  
#8 #1 AND #7
```

Records: 30

selezionati 13 records

Q28: Nei pazienti con melanoma in stadio IV o III non operabile è raccomandabile il trattamento con nivolumab+ipilimumab rispetto ad anti PD1 o ipilimumab?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((((((((((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma[Title/Abstract])) AND (stage IIIC OR stage IV)))))) OR "advance melanoma")))) AND (((("Nivolumab"[Mesh]) OR (Opdivo[Text Word] OR nivolumab[Text Word])) AND (("Ipilimumab"[Mesh]) OR (Ipilimumab[Text Word] OR Yervoy[Text Word]))))

Records: 136

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 melanoma NEAR/9 ('stage iiic' OR 'stage iv' OR 'advance melanoma')

#2 opdivo OR nivolumab:de,ti,ab

#3'nivolumab'/exp/mj

#4 #2 OR #3

#5 'ipilimumab'/exp/mj

#6 'ipilimumab'/exp/mj

#7 #5 OR #6

#8 #1 AND #4 AND #7

Records: 81

selezionati 7 records

Q29: Nei pazienti con melanoma in stadio IV e III non operabile e mutazione di BRAF V600, è raccomandabile il trattamento con BRAF e MEK inibitore, rispetto al trattamento con solo BRAF inibitore?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

((("Vemurafenib"[Mesh]) OR (Zelboraf[Text Word] OR Vemurafenib[Text Word])) AND (("GDC-0973" [Supplementary Concept]) OR (Cotellic[Text Word] OR cobimetinib[Text Word])) OR (((("trametinib" [Supplementary Concept]) OR (Mekinist[Text Word] OR trametinib[Text Word])) AND ("dabrafenib" [Supplementary Concept]) OR (Tafinlar[Text Word] OR dabrafenib[Text Word])))) AND (((((((((((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract])))) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups))))))

Records: 297+93

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'dabrafenib'/exp

#5 'dabrafenib' OR Tafinlar:de,ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'trametinib'/exp
 #8 'trametinib' OR Mekinist:de,ti,ab
 #11 #7 OR #8
 #12 #6 AND #11
 #13 'cobimetinib' OR cotellic:de,ti,ab
 #14 'cobimetinib'/exp
 #15 #13 OR #14
 #16 'vemurafenib' OR zelboraf:de,ti,ab
 #17 'vemurafenib'/exp
 #18 #16 OR #17
 #19 #15 AND #18
 #20 #12 OR #19
 #21 #5 AND #20
 #22 #5 AND #20 AND [embase]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
Records:200+93

selezionati 9 records

Q30: Nei pazienti con metastasi encefaliche da melanoma è indicata la radioterapia encefalica?

MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)

(((((brain[Title/Abstract] OR "brain neoplasms"[Title/Abstract] OR "brain metastas**"[Title/Abstract]))) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR ("brain radiation"[Title/Abstract] OR "Whole brain radiation"[Title/Abstract] OR "whole-brain radiotherapy"[Title/Abstract] OR "Stereotactic radiosurgery" OR)))) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups))))))

((((((((((((((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract]))) AND (((((brain[Title/Abstract] OR "brain neoplasms"[Title/Abstract] OR "brain metastas**"[Title/Abstract]))) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR ("brain radiation"[Title/Abstract] OR "Whole brain radiation"[Title/Abstract] OR "whole-brain radiotherapy"[Title/Abstract] OR "Stereotactic radiosurgery" OR))))))

Records: 3673+750

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'melanoma'/exp
 #2 'melanoma':de,ti,ab
 #3 #1 OR #2

Q32: Nei pazienti con metastasi encefaliche e con mutazione BRAF V600 è raccomandabile il trattamento con target therapy?**MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)**

((((((((((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract]))) AND "BRAF V600 mutation"*[Text Word])))) OR ("BRAF V600 mutation"*[Title/Abstract] OR "BRAF-mutation"*[Title/Abstract] OR "Val600 BRAF-mutation"*[Title/Abstract]))) AND "Molecular Targeted Therapy"[Mesh]) OR (((("Vemurafenib"[Mesh]) OR Zelboraf[Text Word] OR vemurafenib[Text Word])) OR (((("trametinib" [Supplementary Concept]) OR (Mekinist[Text Word] OR trametinib[Text Word])) OR ("dabrafenib" [Supplementary Concept]) OR (Tafinlar[Text Word] OR dabrafenib[Text Word]))))))))

Records: 3057**Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)**

#1 'melanoma'/exp
 #2 'melanoma':de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'braf v600' NEXT/2 mutat*
 #5 #3 AND #4
 #6 'dabrafenib'/exp
 #7 'dabrafenib' OR Tafinlar:de,ti,ab
 #7 #6 OR #7
 #8 'trametinib'/exp
 #9 'trametinib' OR Mekinist:de,ti,ab
 #10 #8 OR #9
 #11 'cobimetinib' OR cotellic:de,ti,ab
 #12 'cobimetinib'/exp
 #14 #11 OR #12
 #15 'vemurafenib' OR zelboraf:de,ti,ab
 #16 'vemurafenib'/exp
 #17 #15 OR #16
 #18 #7 OR #10 OR #14 OR #17
 #19 #5 AND #18
Records: 30

selezionati 4 records

Q33: Nei pazienti con melanoma uveale in stadio avanzato è raccomandabile il trattamento con immunoterapia?**MEDLINE (PubMed) (1966 a maggio 2019)**

("Uveal melanoma"[Supplementary Concept] OR "Uveal melanoma"[All Fields] OR "uveal melanoma"[All Fields]) AND ("immunotherapy"[MeSH Terms] OR "immunotherapy"[All Fields])

Records: 132

Embase (Embase.com) (1974 a maggio 2019)

#1 'immunotherapy'/exp
#2 'immunotherapy':de,ti,ab
#3 #46 OR #47
#4 #45 AND #48

Records: 352

selezionati 4 records

Q34: Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2017)

((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract]) AND (((((((("early integrated palliative care"[Title/Abstract] OR "early palliative care"[Title/Abstract] OR "simultaneous care"[Title/Abstract] OR "concurrent palliative care"[Title/Abstract] OR "standard oncology care"[Title/Abstract])))

Records: 150

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2017)

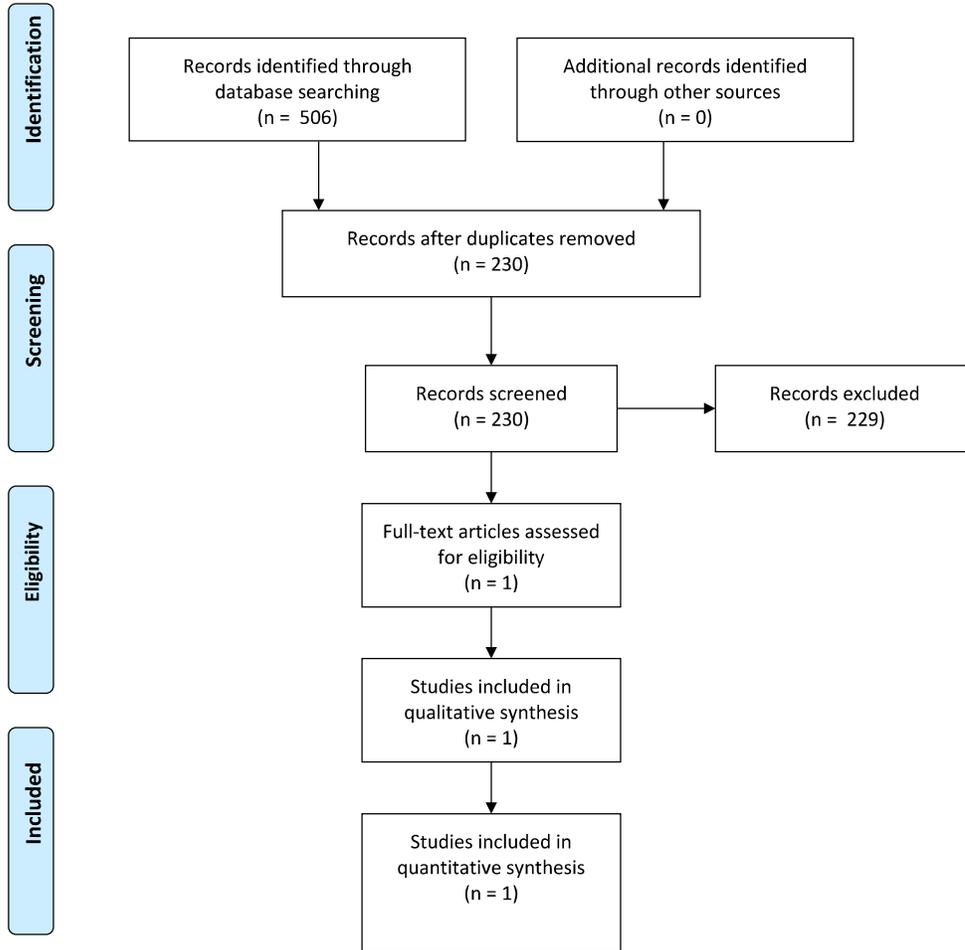
#1 'neoplasm'/exp
#2 'late stage' NEAR/2 cancer
#3 'late stage cancer'
#4 'stage iv' NEAR/2 'cancer'
#5 'stage iv'
#6 'stage iv':ti,ab
#7 'advanced cancer':ti,ab
#8 'metastatic cancer':ti,ab
#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10 'early integrated' NEXT/4 'palliative care'
#11 'early' NEXT/4 'palliative care'
#12 'early palliative care':ti,ab
#13 'simultaneous care':ti,ab
#14 'concurrent palliative care':ti,ab

#15 'standard oncology care'.ti,ab
#16 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17 #9 AND #16
Records: 590

selezionati 7 records

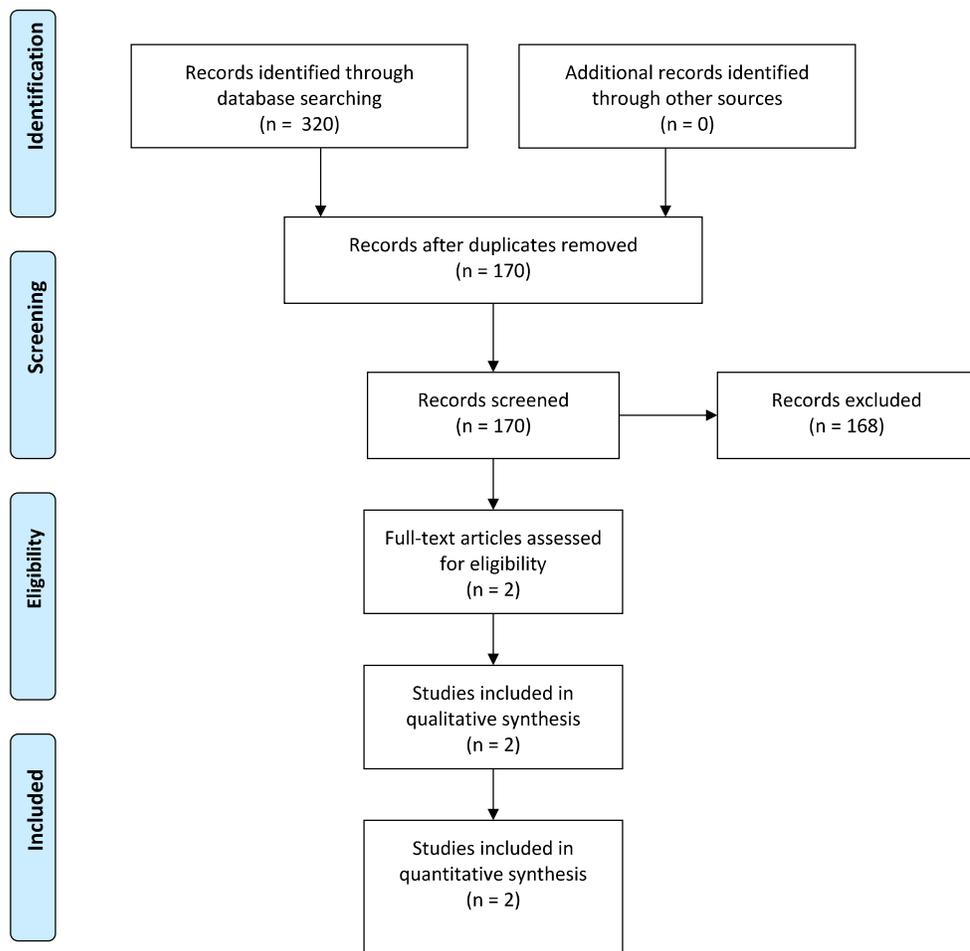


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: Nei pazienti con melanoma multiplo è indicato il test genetico?



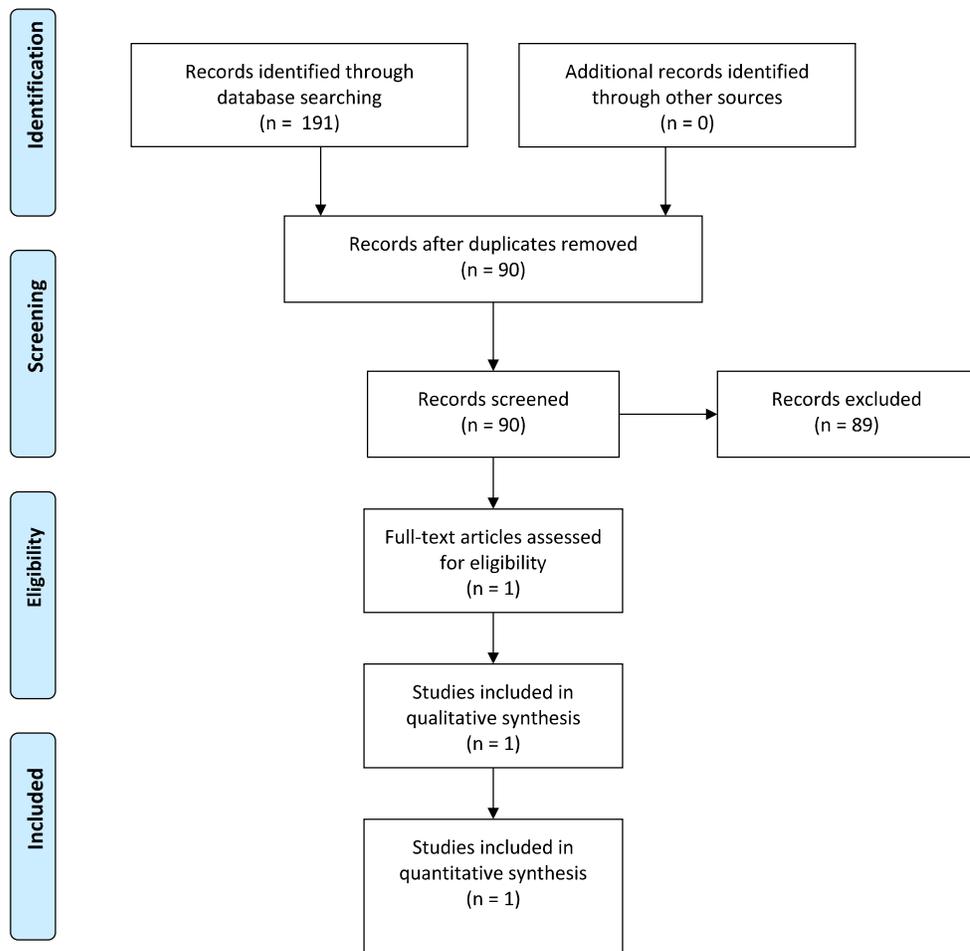


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2: Nei pazienti con familiarità per melanoma è indicato il test genetico?



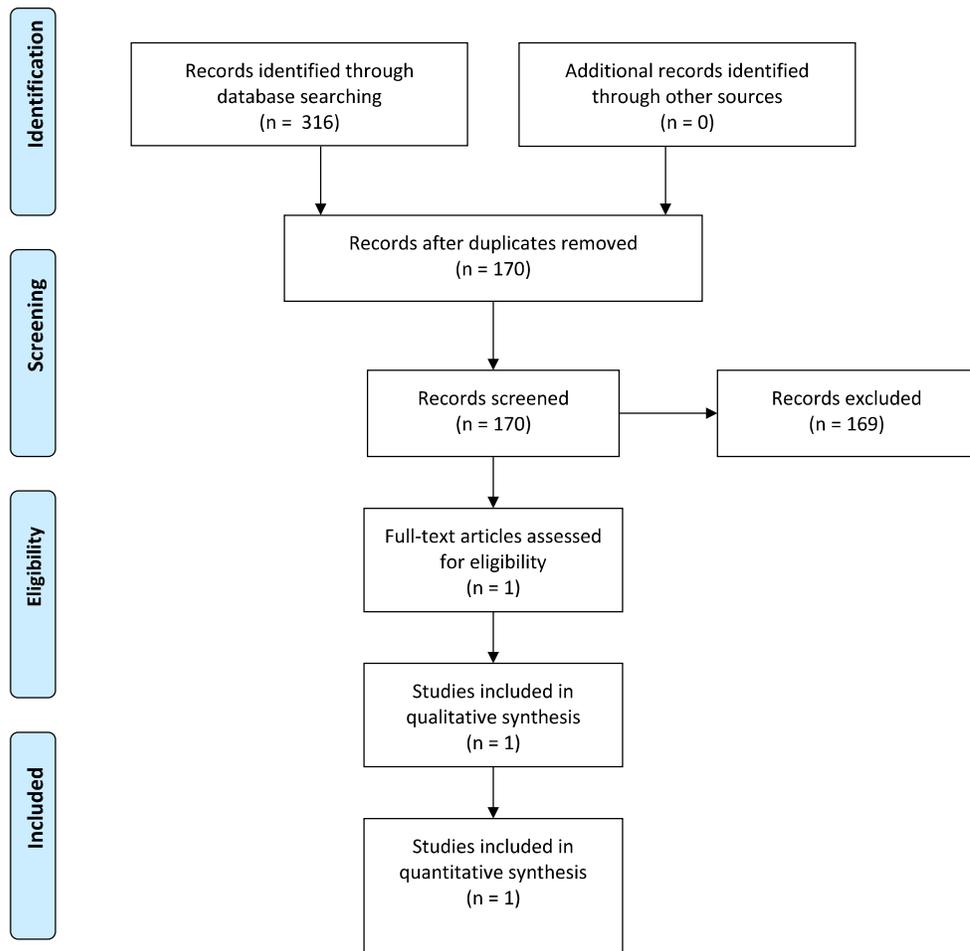


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3: Nelle persone esposte alla luce solare è raccomandabile l'utilizzo di filtri solari?



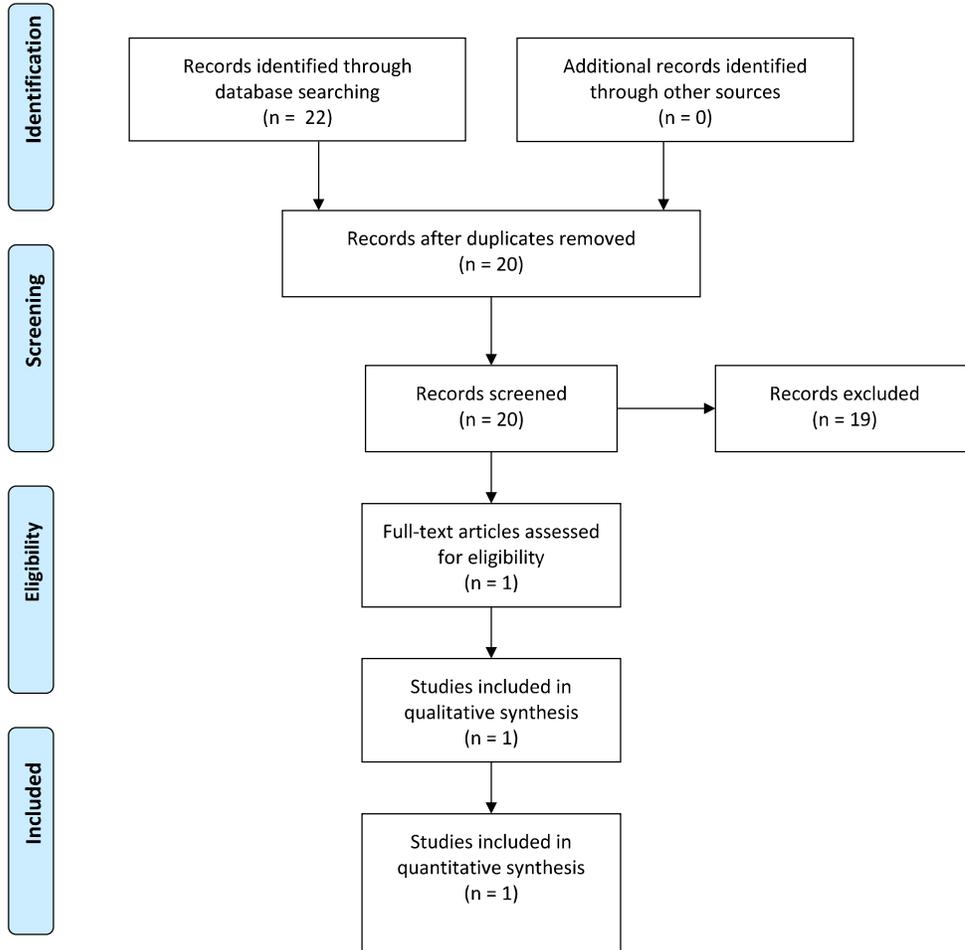


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4: Per tutte le persone, specialmente al di sotto dei 35 anni di età, e' raccomandabile non sottoporsi a fonti artificiali di raggi UV (es lettini abbronzanti o lampade solari)?



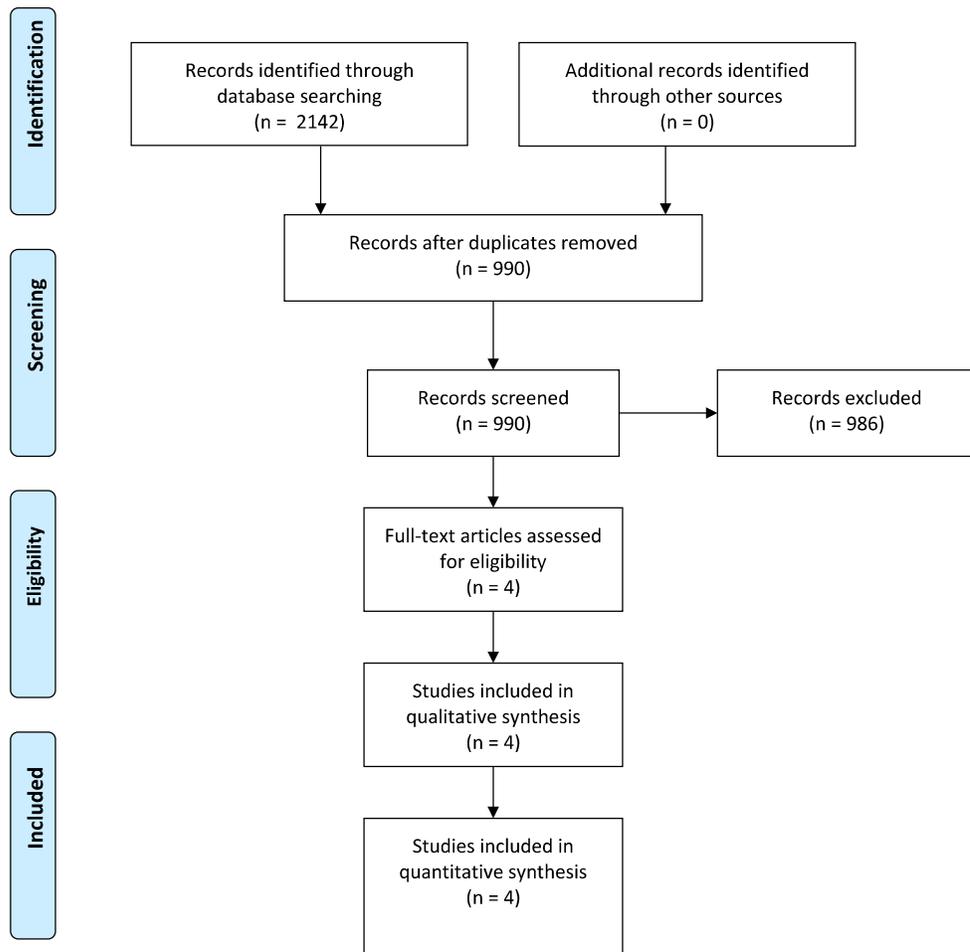


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5: Nei soggetti con lesioni cutanee sospette è indicato l'esame clinico combinato con dermatoscopia?



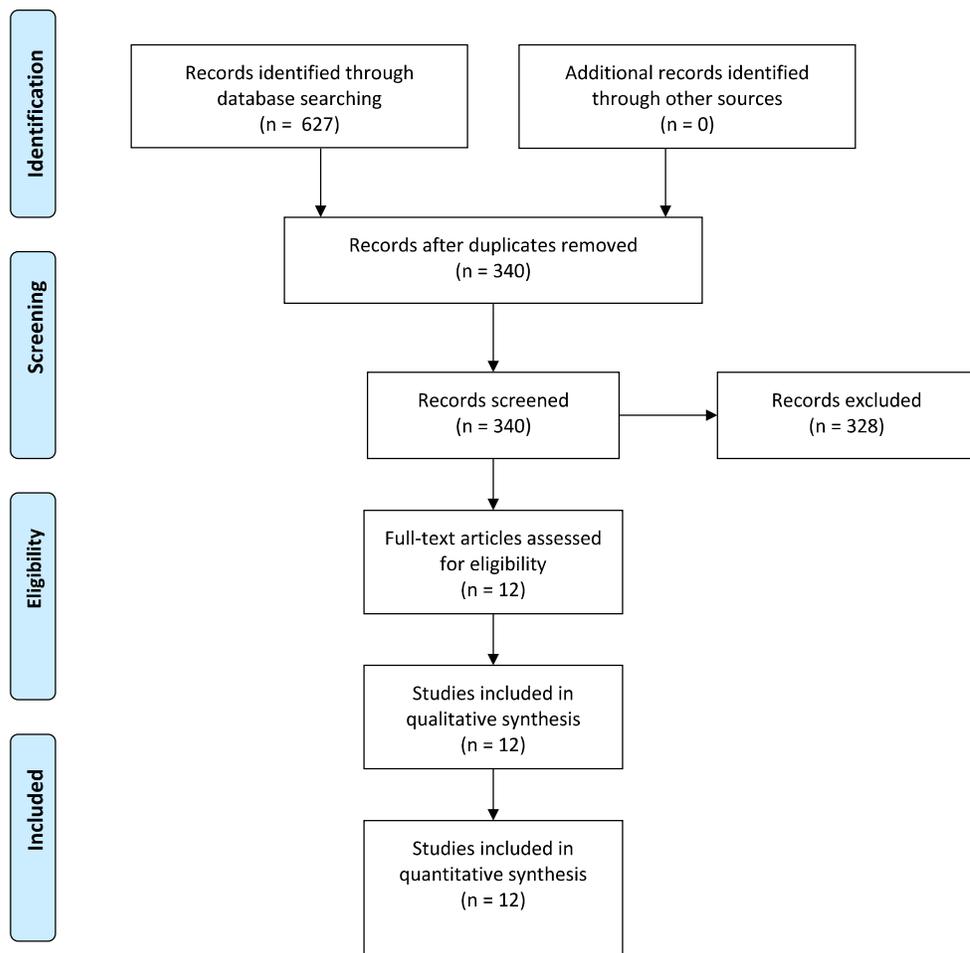


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6: Nei pazienti con lesioni cutanee giudicate sospette e candidati a biopsia escissionale diagnostica è indicata l'asportazione con minimo margine di tessuto sano e con esame istologico?



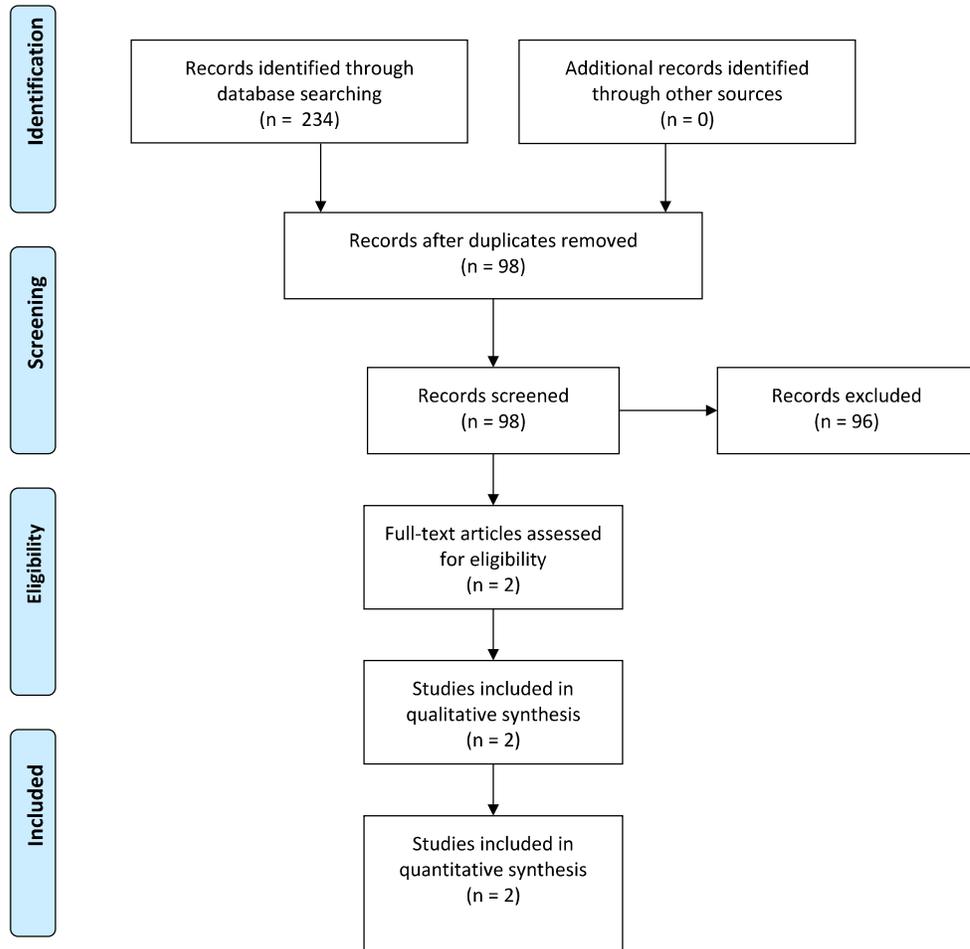


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7: Nei pazienti con melanoma in stadio III o in stadio IV è indicata la determinazione dello stato mutazionale di BRAF?



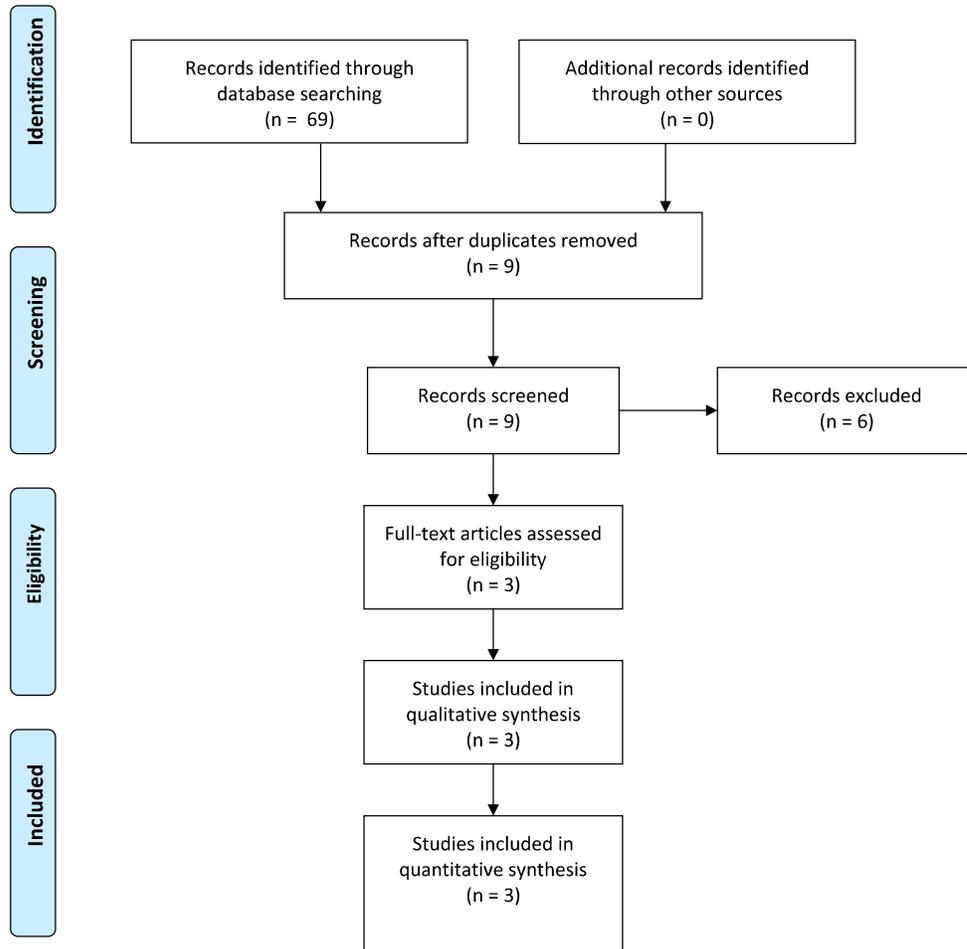


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8: Nei pazienti con melanoma stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di NRAS?



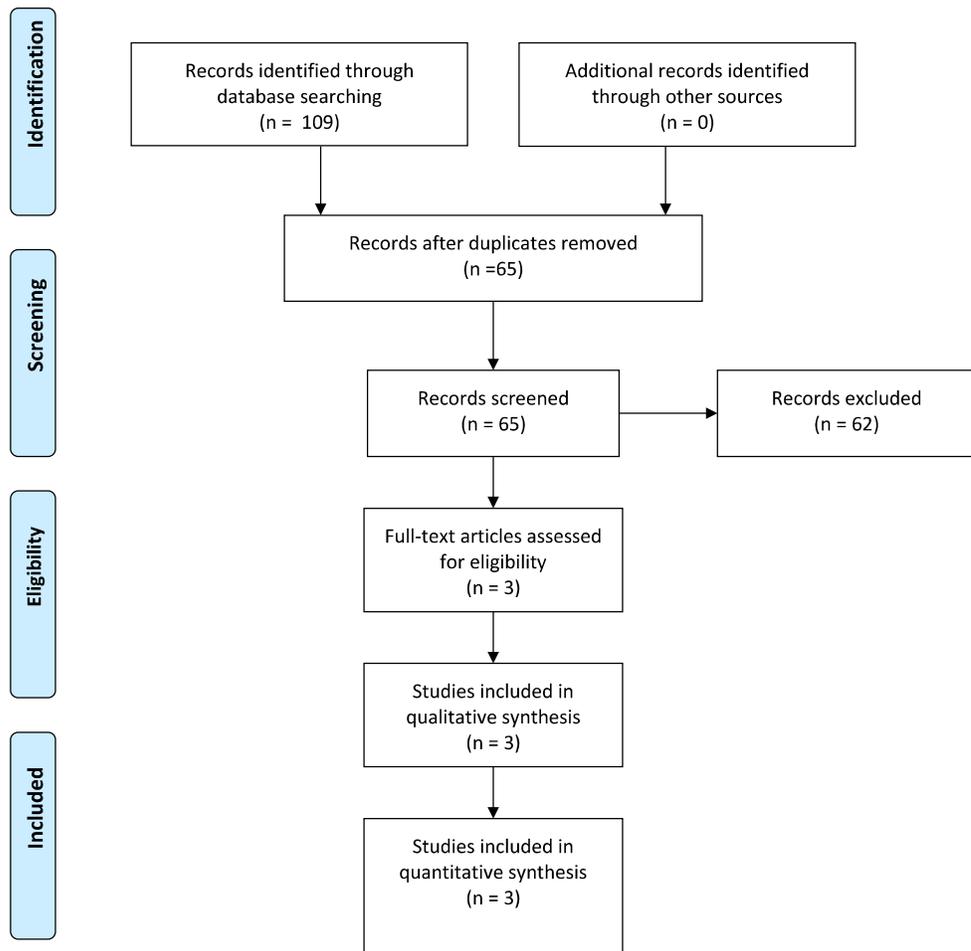


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9: Nei pazienti con melanoma stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di c-KIT?



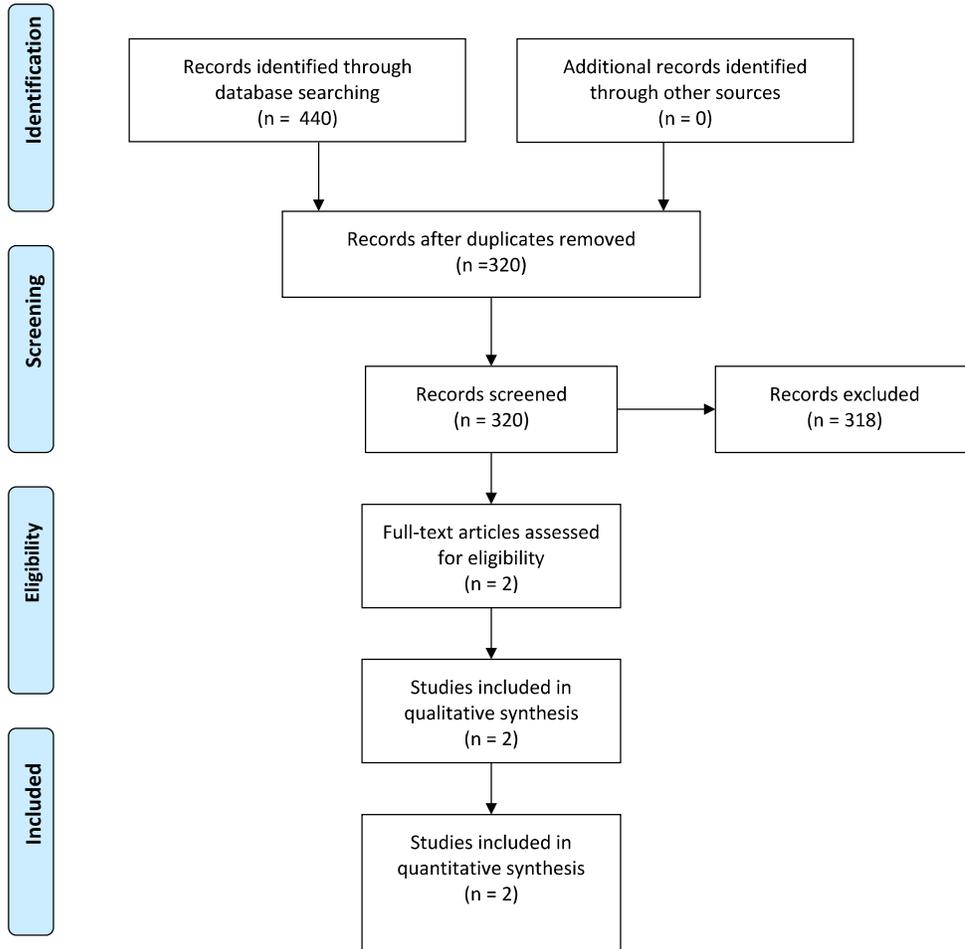


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10: Nei pazienti con melanoma invasivo in stadio precoce dopo biopsia diagnostica è raccomandabile eseguire un allargamento con un margine adeguato allo spessore?



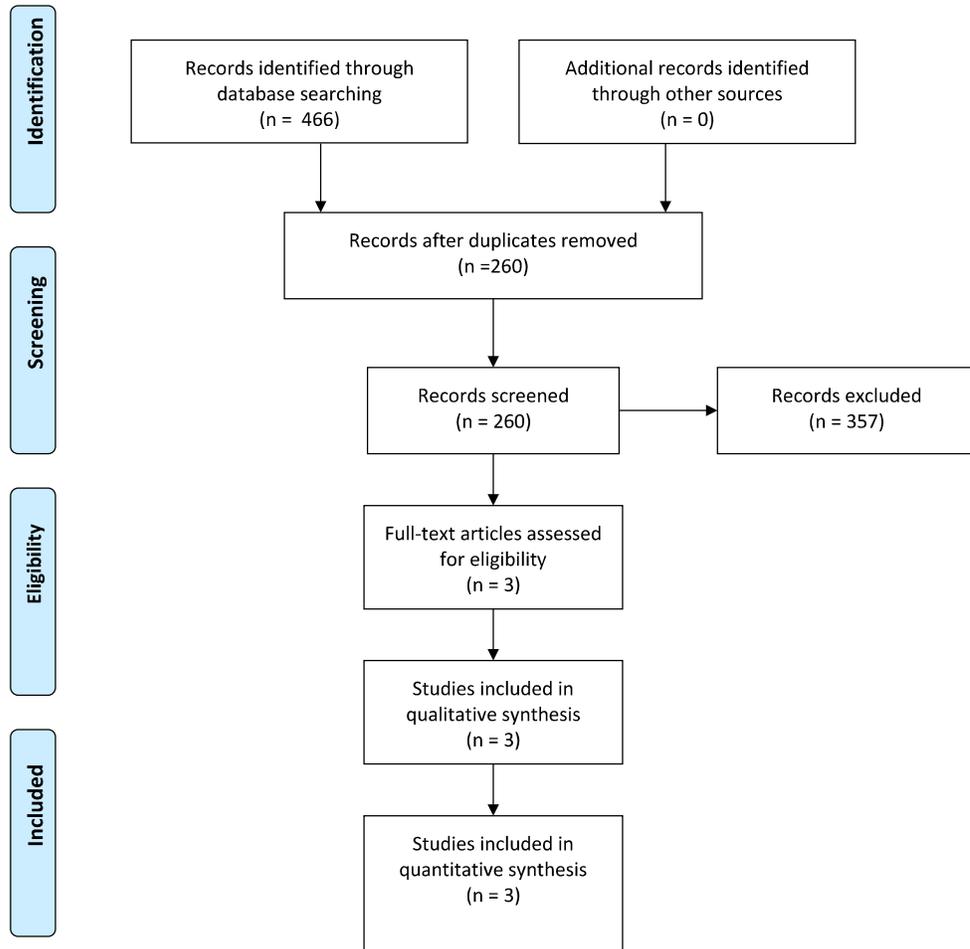


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11: Nei pazienti con melanoma in stadio pT1b, pT2, pT3 e pT4 e senza evidenza di linfonodi clinicamente evidenti è indicata la biopsia del linfonodo sentinella?



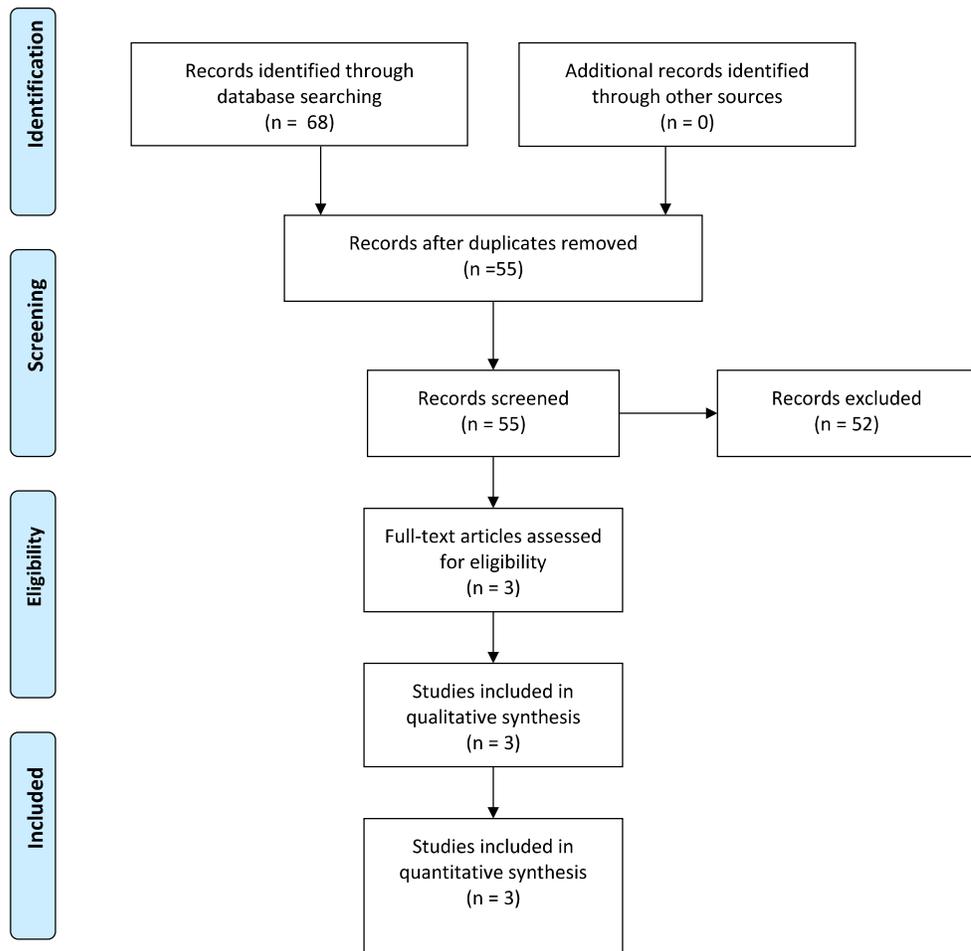


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12: Nei pazienti con melanoma pT1a e con regressione > 75% è indicata la biopsia del Linfonodo Sentinella?



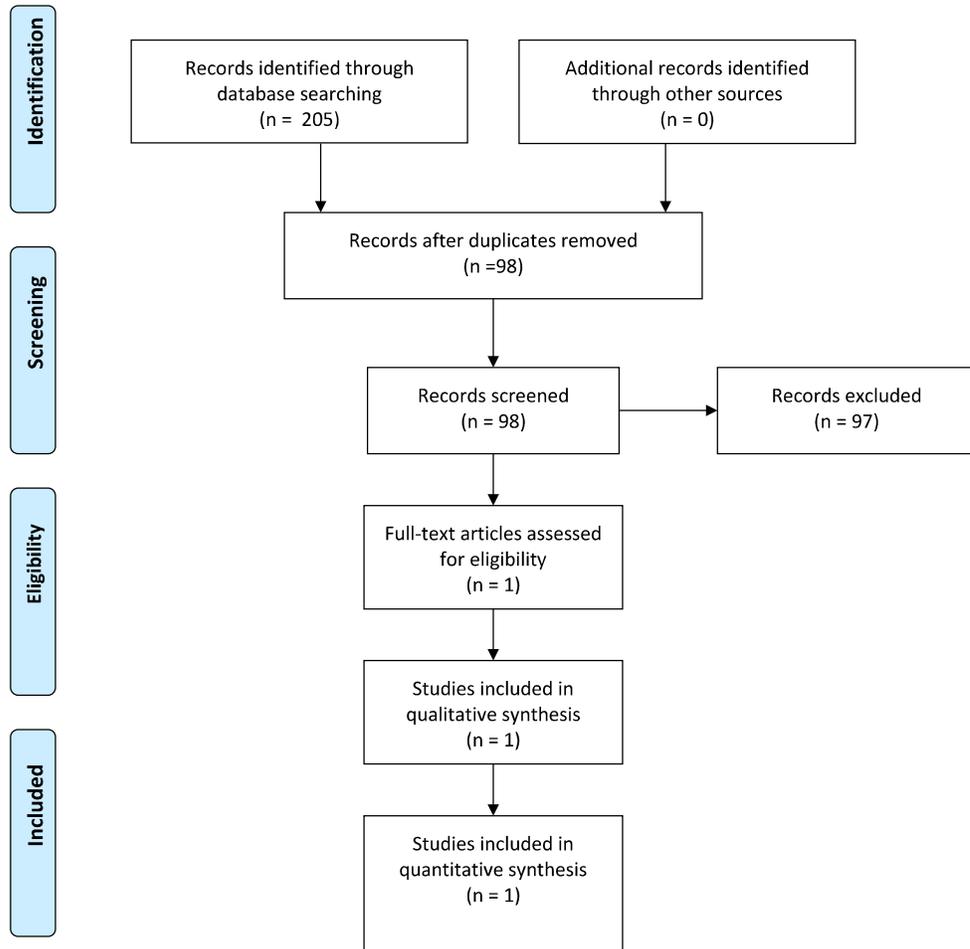


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13: La ricerca del linfonodo sentinella può essere eseguita anche in corso di gravidanza, nei pazienti con melanoma in cui tale procedura trova indicazione?



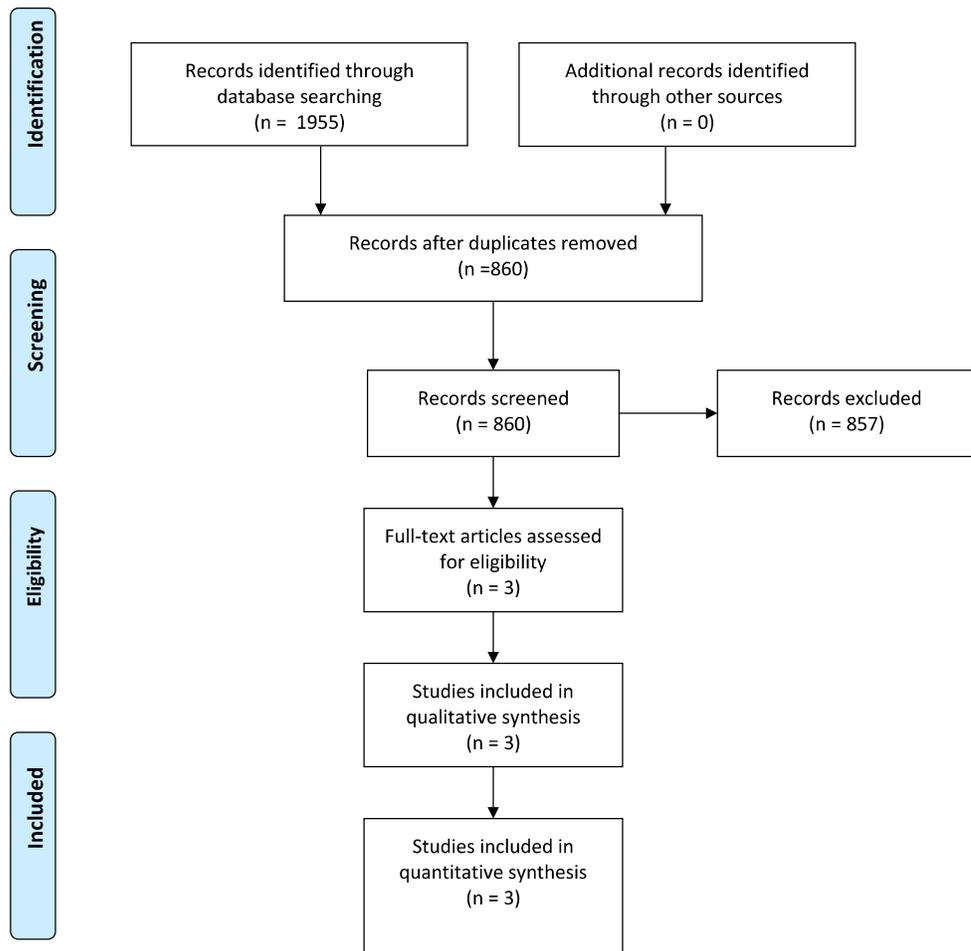


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14: Nei pazienti con tumore di Spitz atipico è indicata la biopsia del linfonodo sentinella?



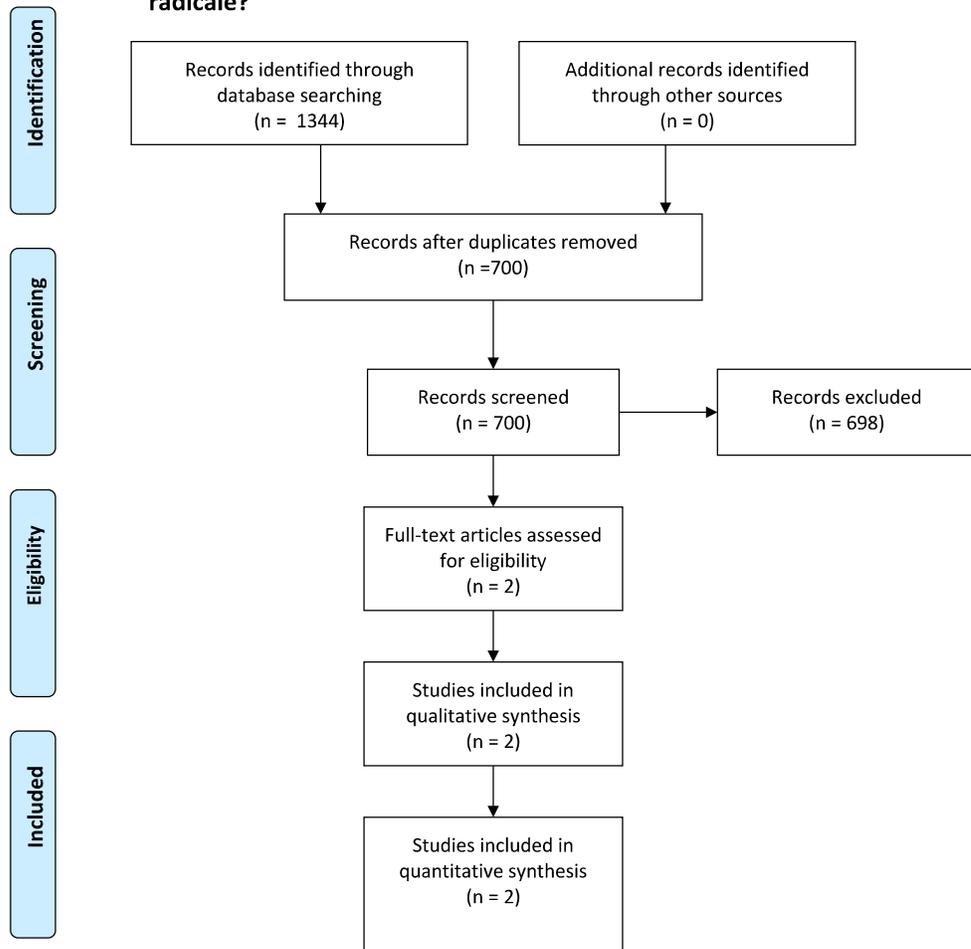


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15: Nei pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo è indicata la dissezione linfonodale di completamento?



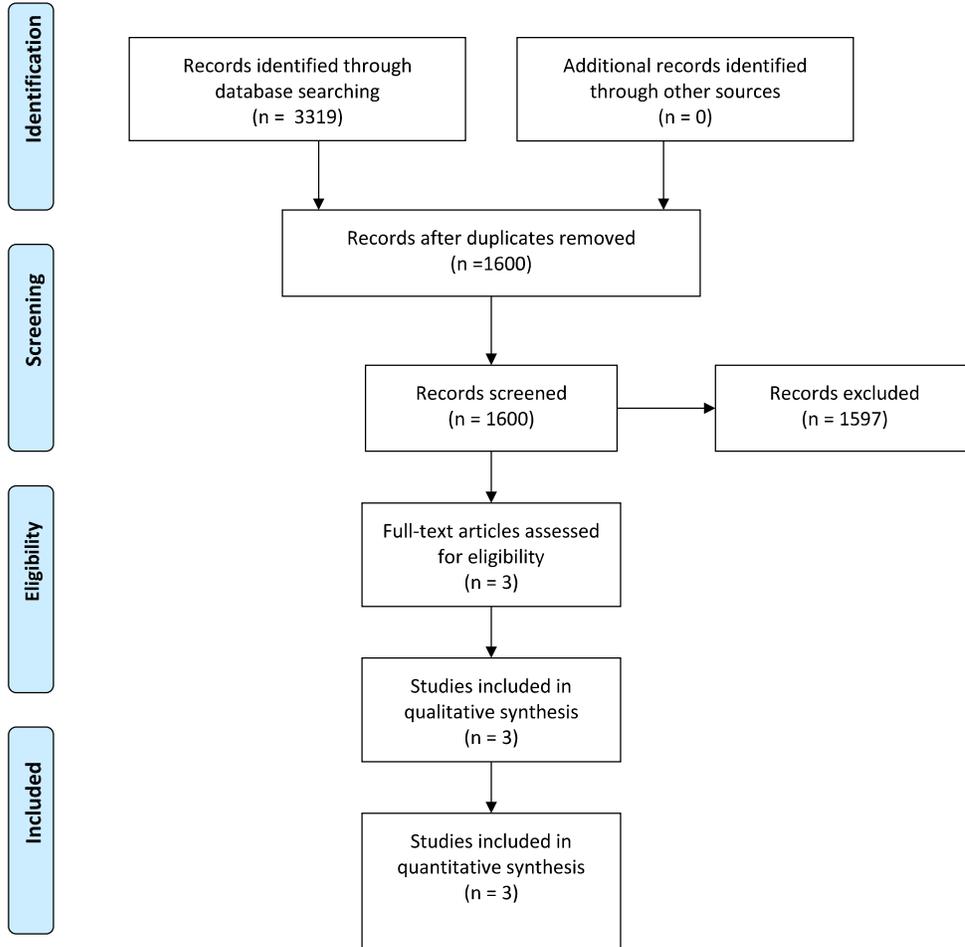


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16 Nei pazienti con metastasi linfonodali regionali clinicamente patologiche è indicata la linfadenectomia radicale?

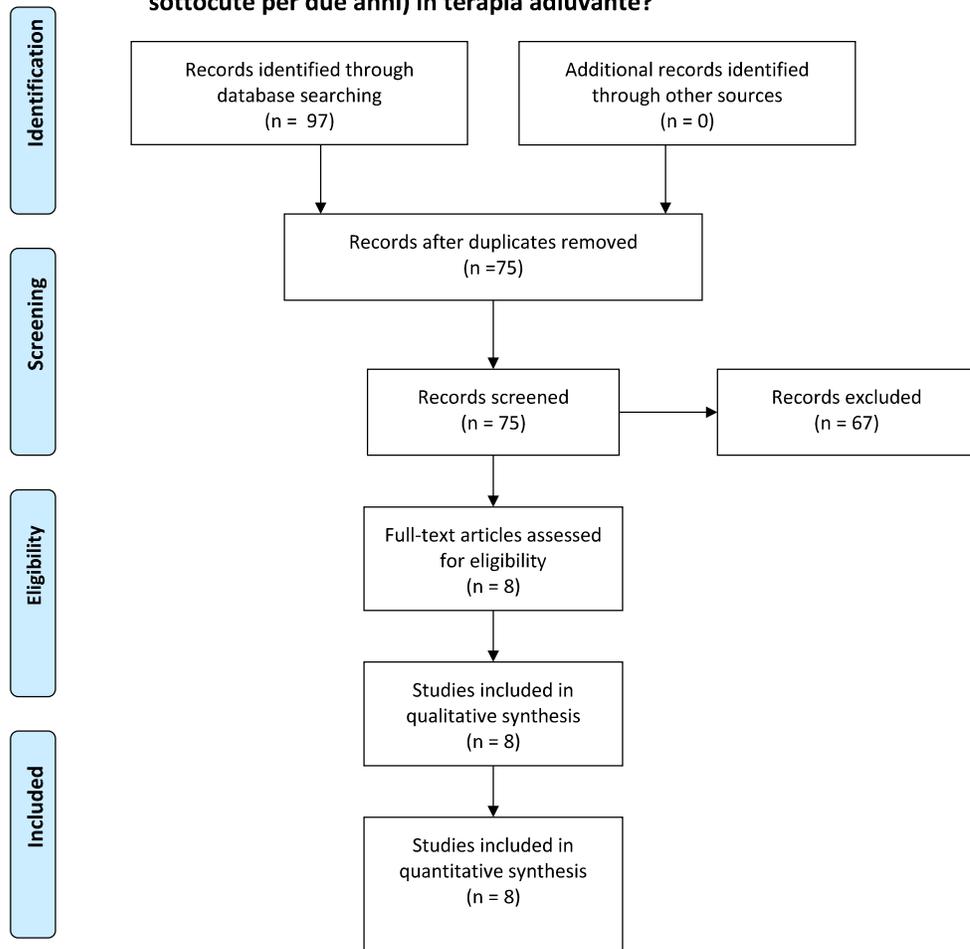




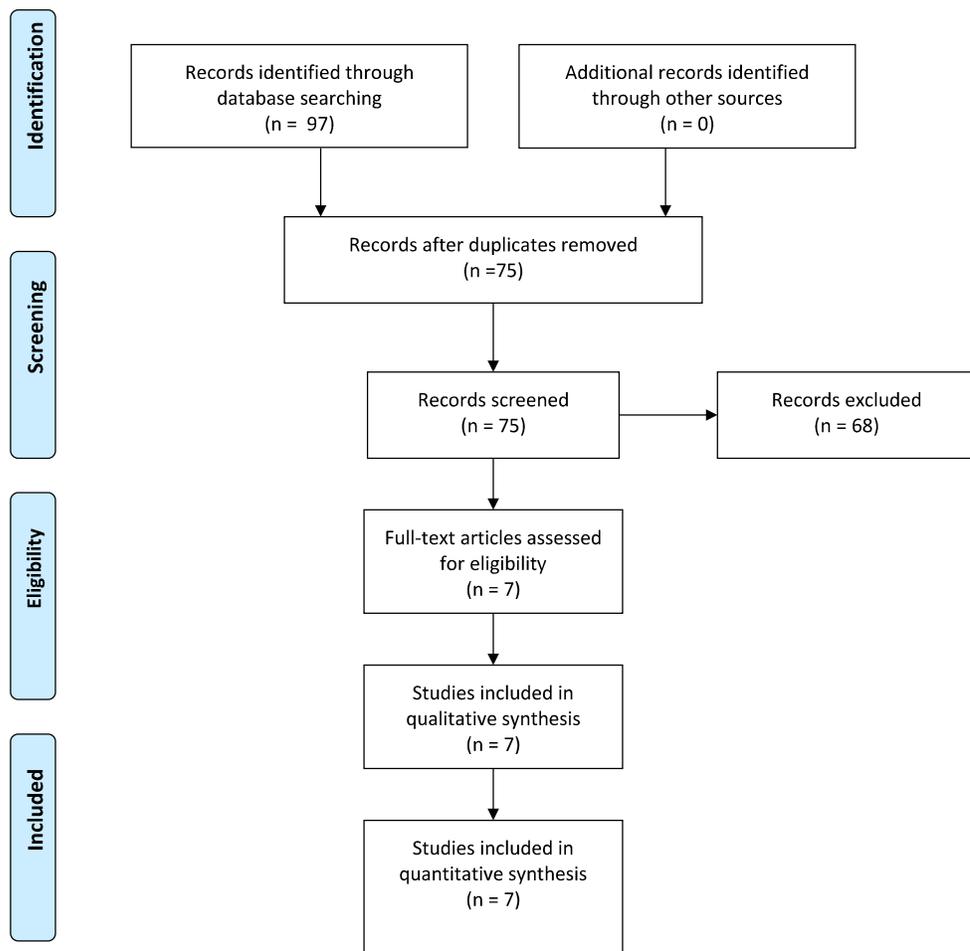
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q17: È indicato eseguire una stadiazione strumentale nei pazienti con diagnosi di melanoma in base allo stadio?



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q18: 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?

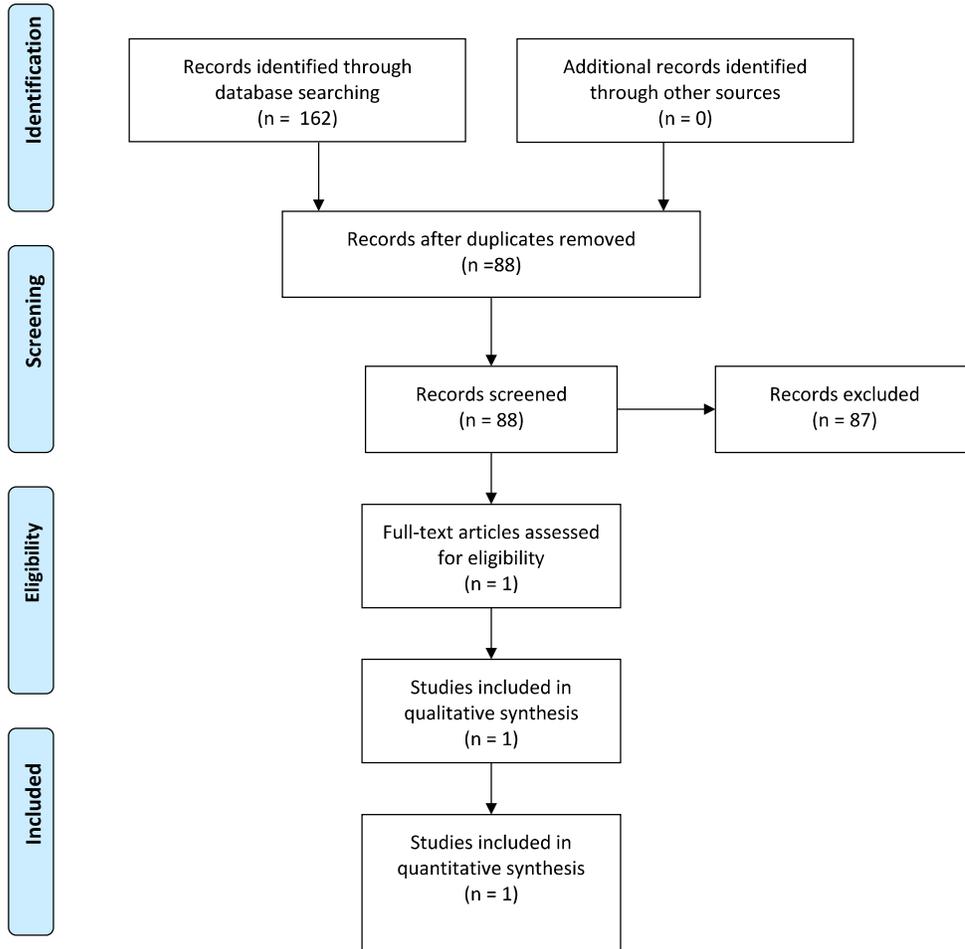


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q19: Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- α ad alte dosi (20MUI/m² e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MUI/m² sottocute TIW per 11 mesi) in terapia adiuvante?



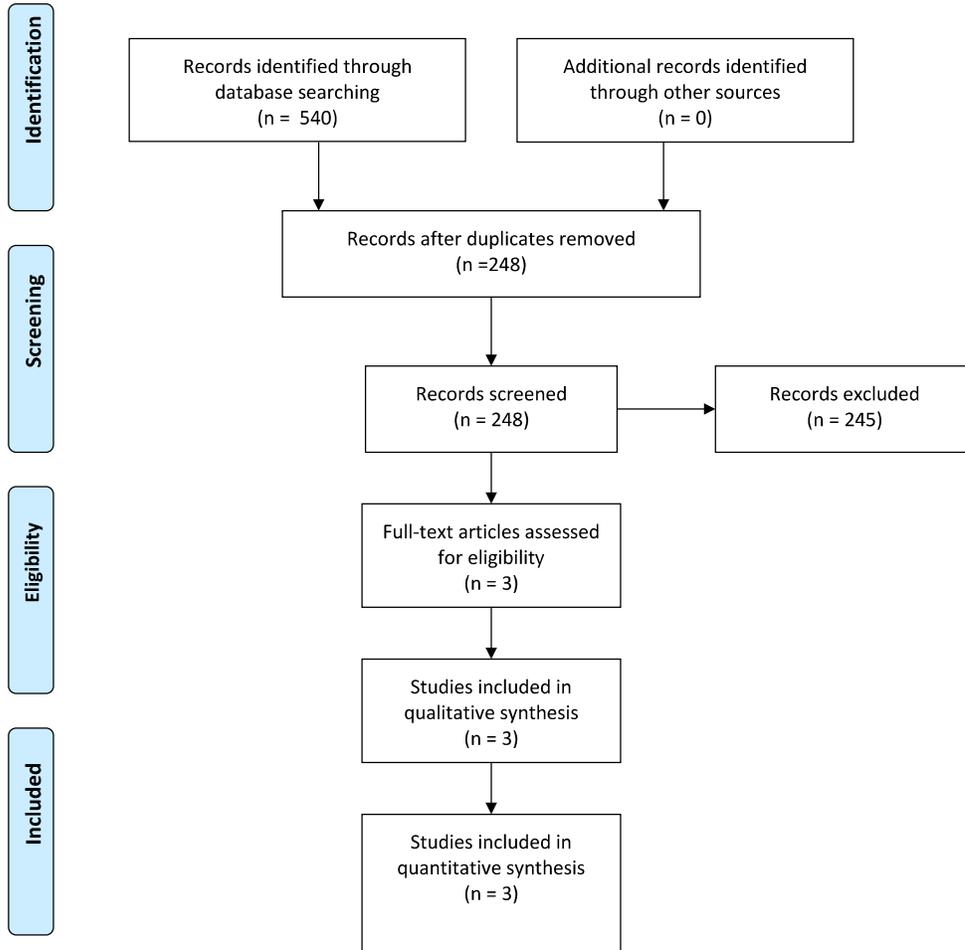


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q20: Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID, IV NED dovrebbe essere raccomandabile una terapia adiuvante con anti PD-1 rispetto al solo controllo?



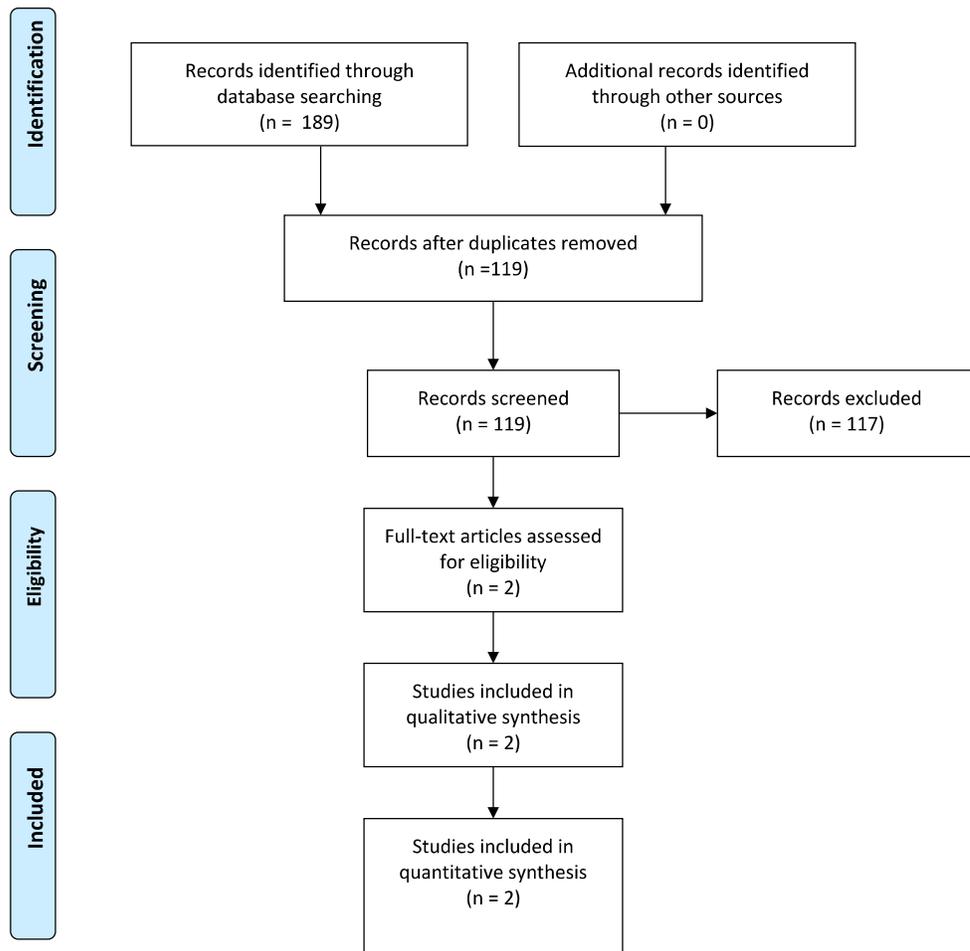


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q21: Nei pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC, IIID e mutazione BRAF V600, dovrebbe essere raccomandabile una terapia adiuvante con dabrafenib e trametinib rispetto al solo controllo?



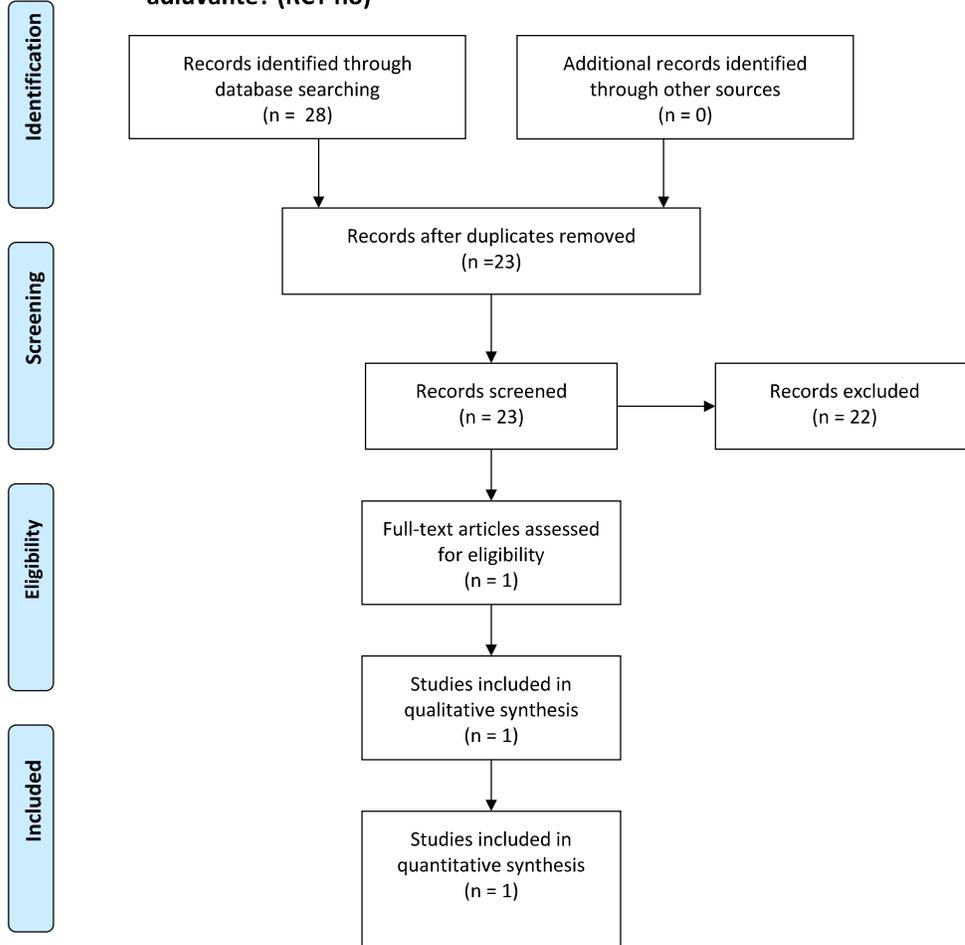


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q22: Nei pazienti con melanoma in stadio precoce e con linfonodi positivi a elevato rischio, è raccomandabile la radioterapia adiuvante?



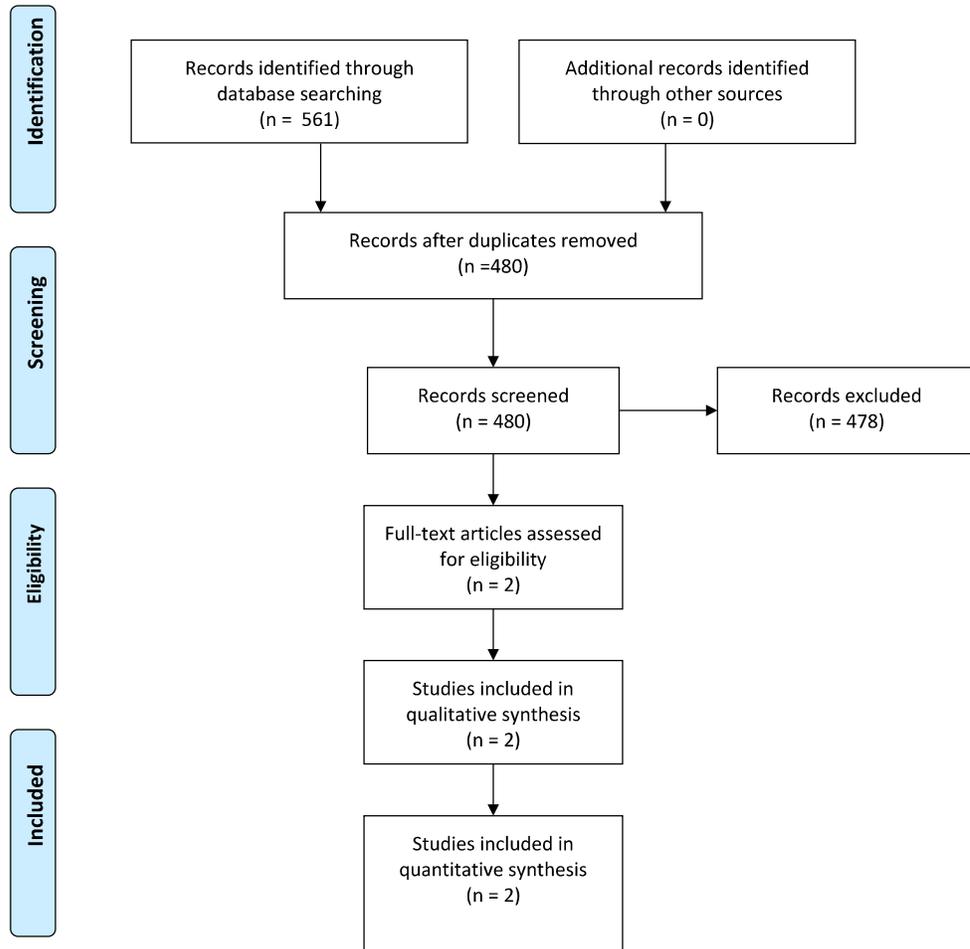


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q23: Nei pazienti con melanoma delle mucose del distretto cervico-facciale è indicata la radioterapia adiuvante? (RCT no)



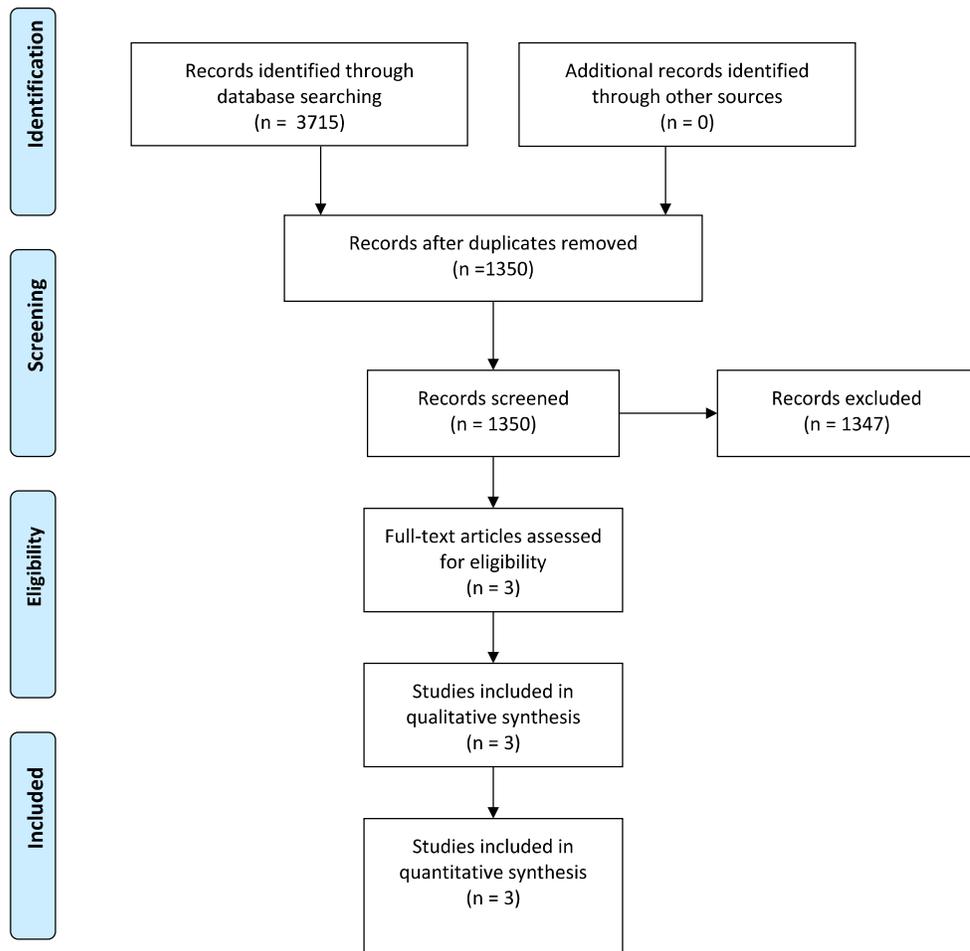


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q24: Nel paziente con melanoma resecato è indicato un follow-up adattato allo stadio di malattia?



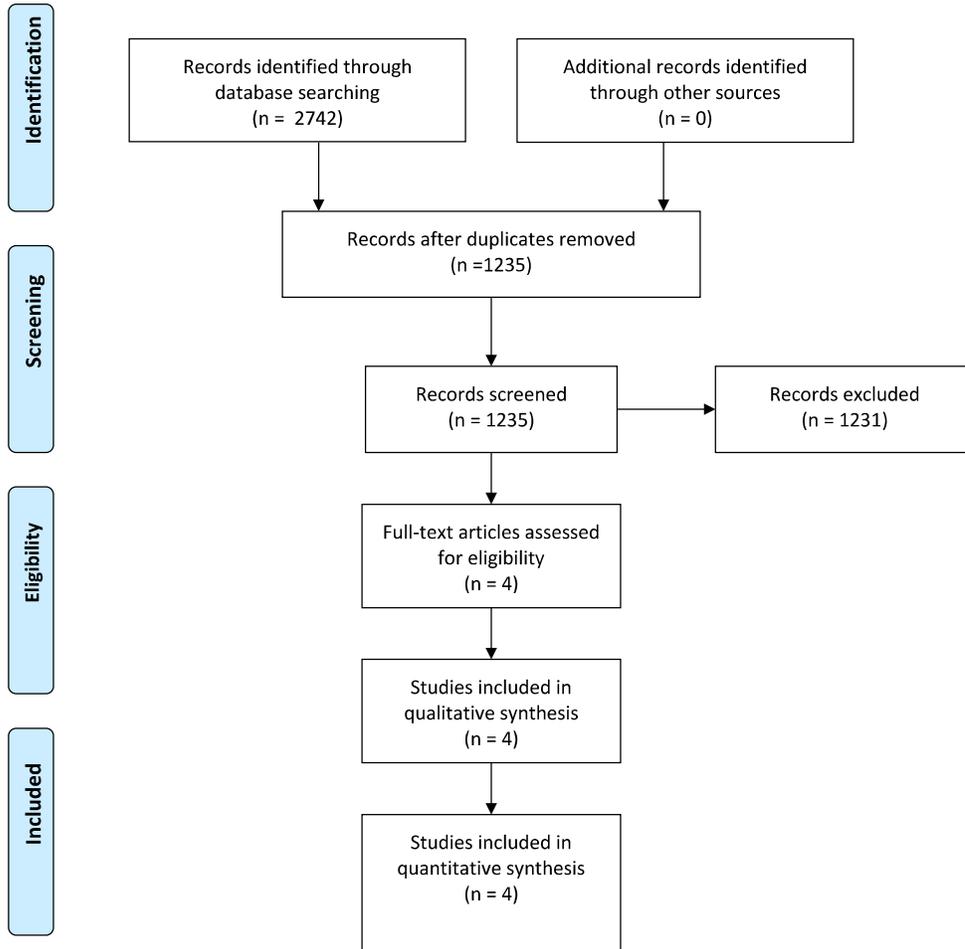


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q25: Nei pazienti con lesioni secondarie viscerali oligometastatici, qualora possibile un trattamento con finalità radicale, è raccomandabile l'exeresi chirurgica rispetto al solo trattamento medico sistemico?



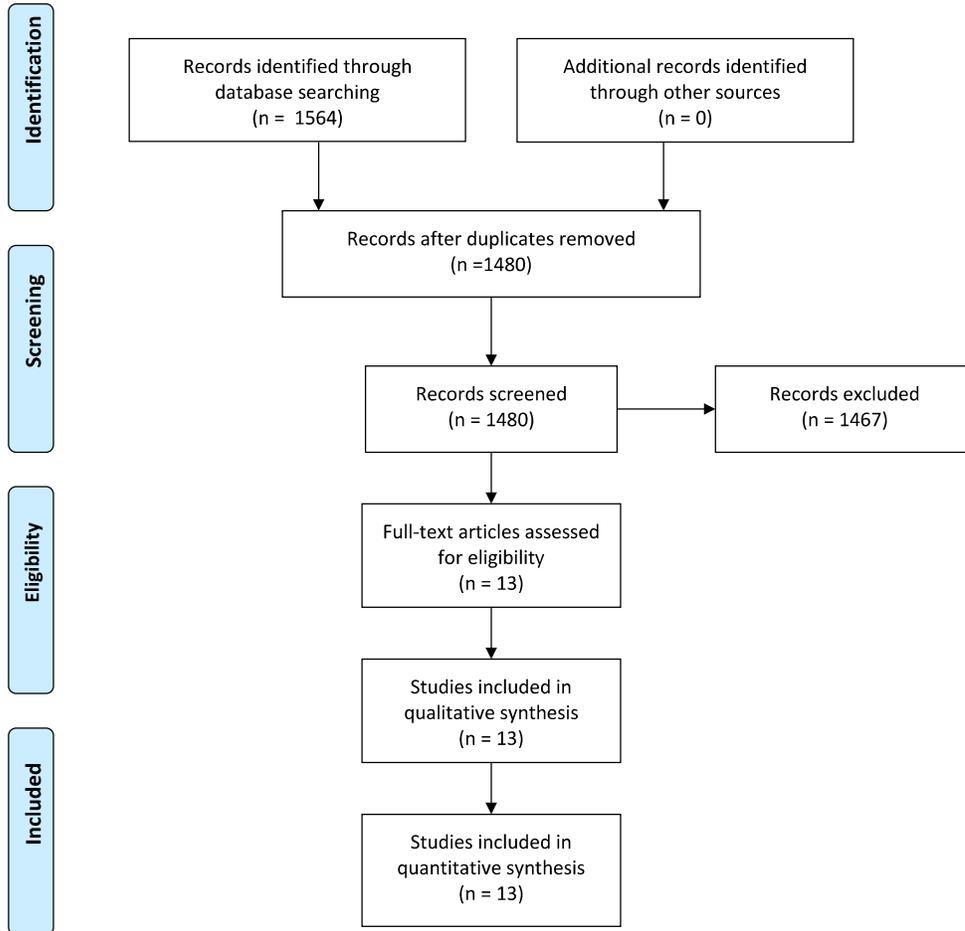


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q26: Nei pazienti con diagnosi di satellitosi o metastasi in transit asportabile chirurgicamente può essere raccomandata la biopsia del linfonodo sentinella?



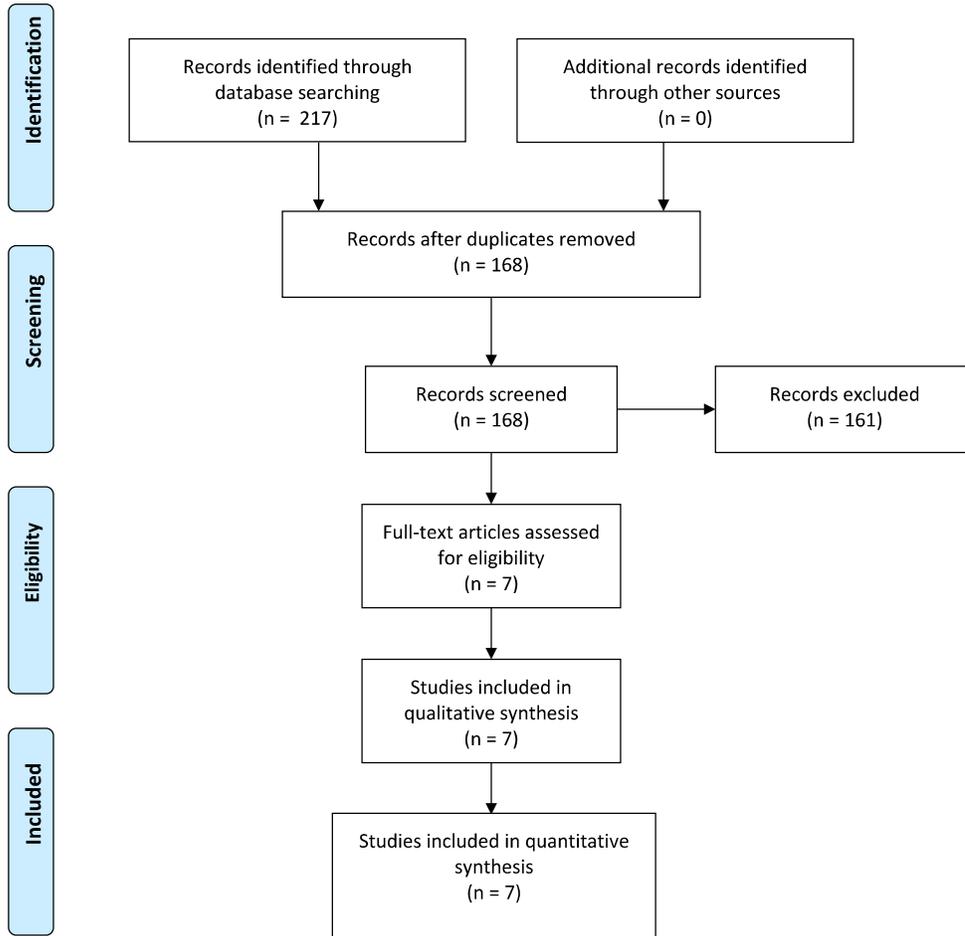


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q27: Nei pazienti con melanoma in stadio IV o III non operabile, in prima linea o linee successive, è raccomandabile il trattamento con anticorpi anti PD-1 rispetto all'ipilimumab o alla CT?



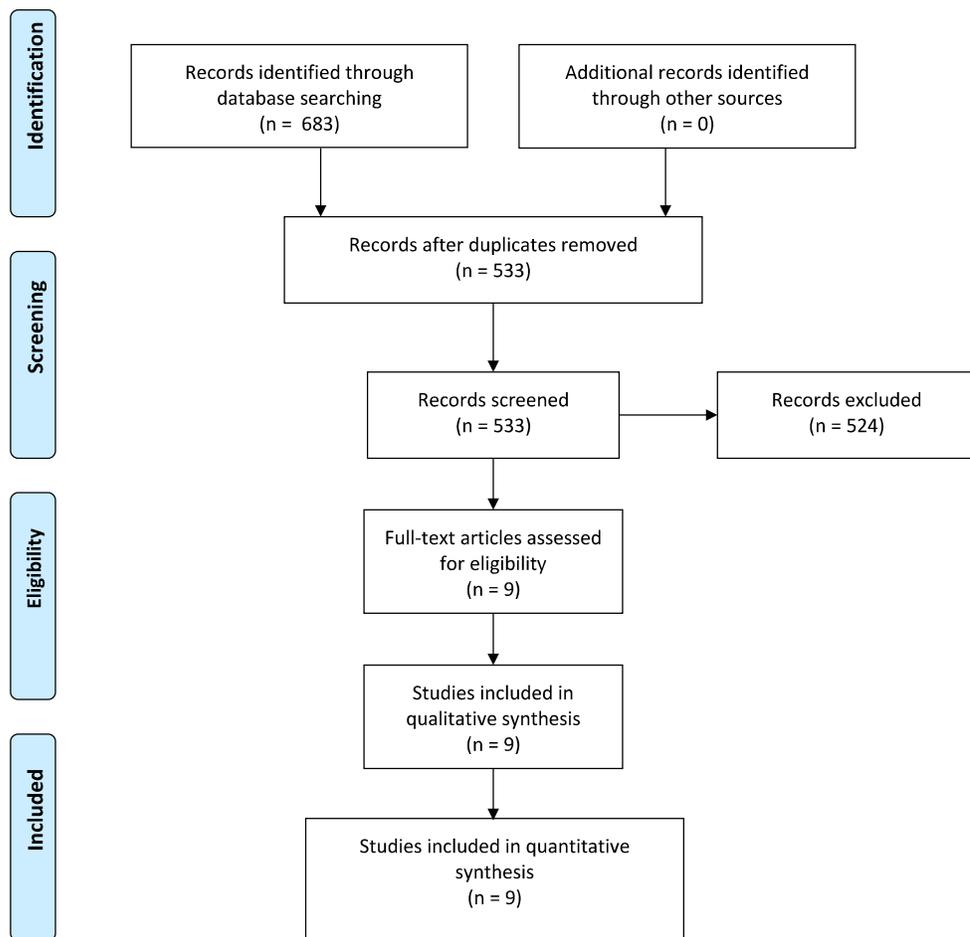


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q28: Nei pazienti con melanoma in stadio IV o III non operabile è raccomandabile il trattamento con nivolumab+ipilimumab rispetto ad anti PD1 o ipilimumab?



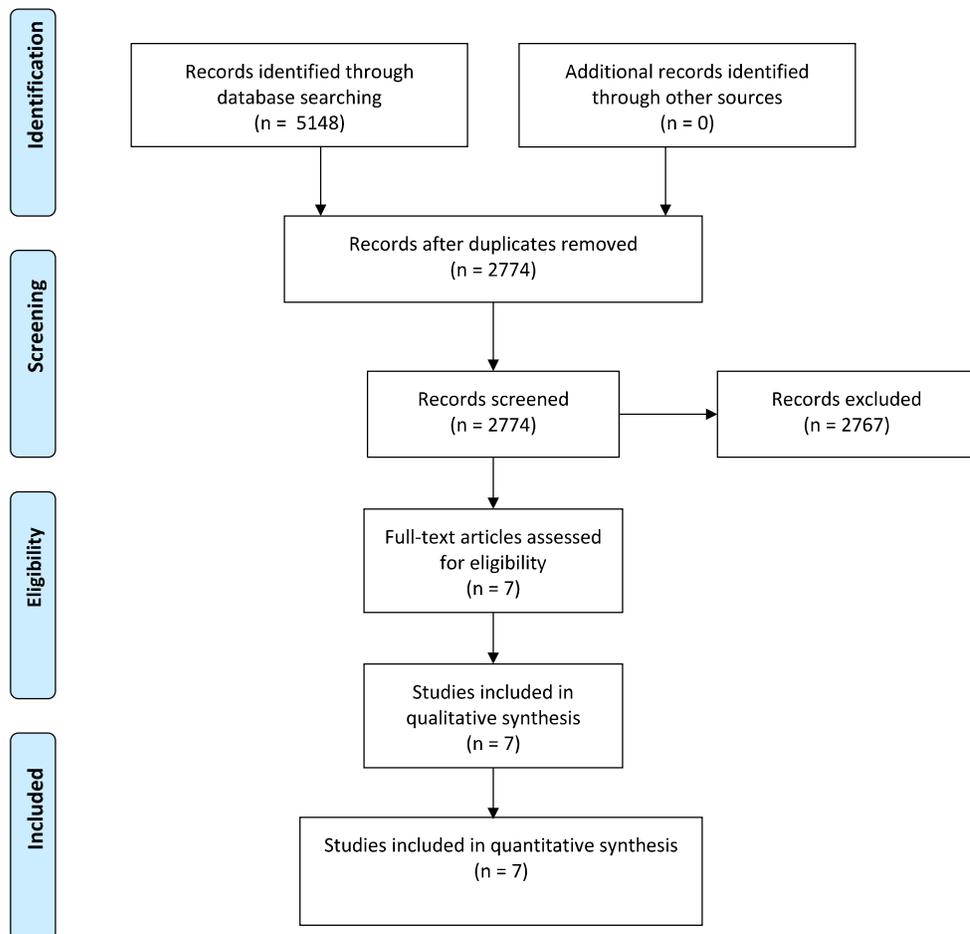


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q29: Nei pazienti con melanoma in stadio IV e III non operabile e mutazione di BRAF V600, è raccomandabile il trattamento con BRAF e MEK inibitore, rispetto al trattamento con solo BRAF inibitore?



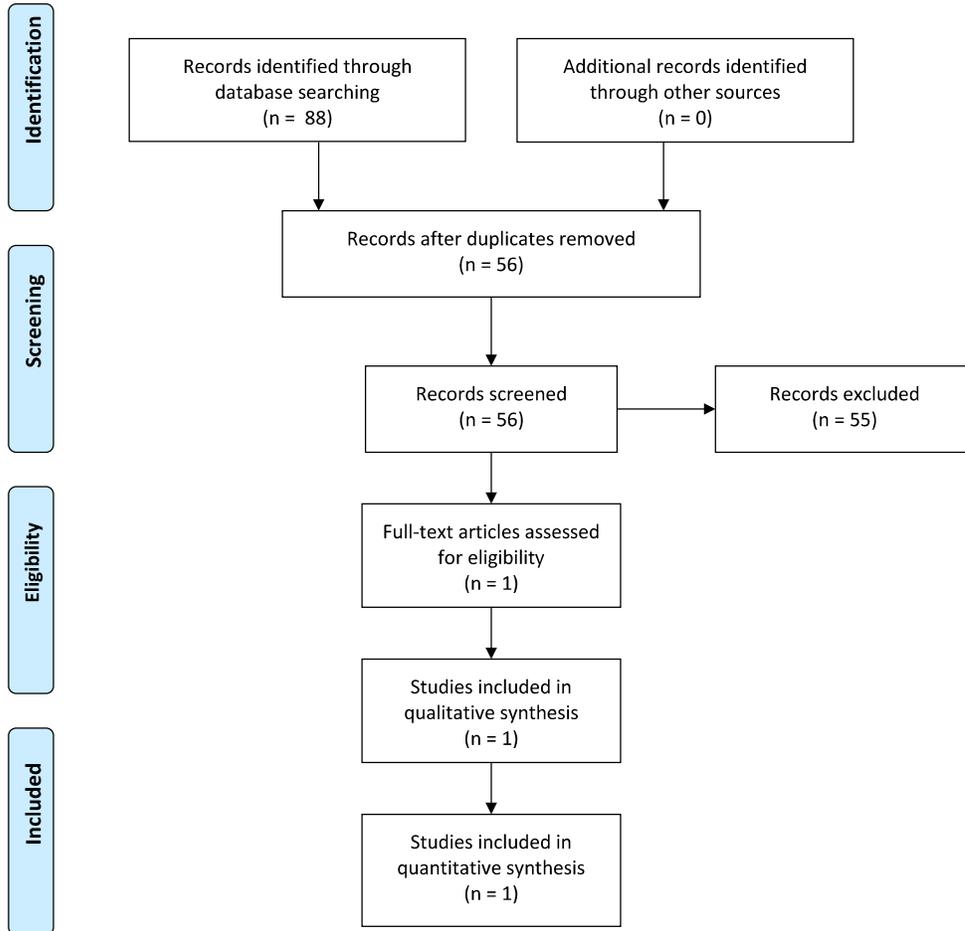


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q30: Nei pazienti con metastasi encefaliche da melanoma è indicata la radioterapia encefalica?



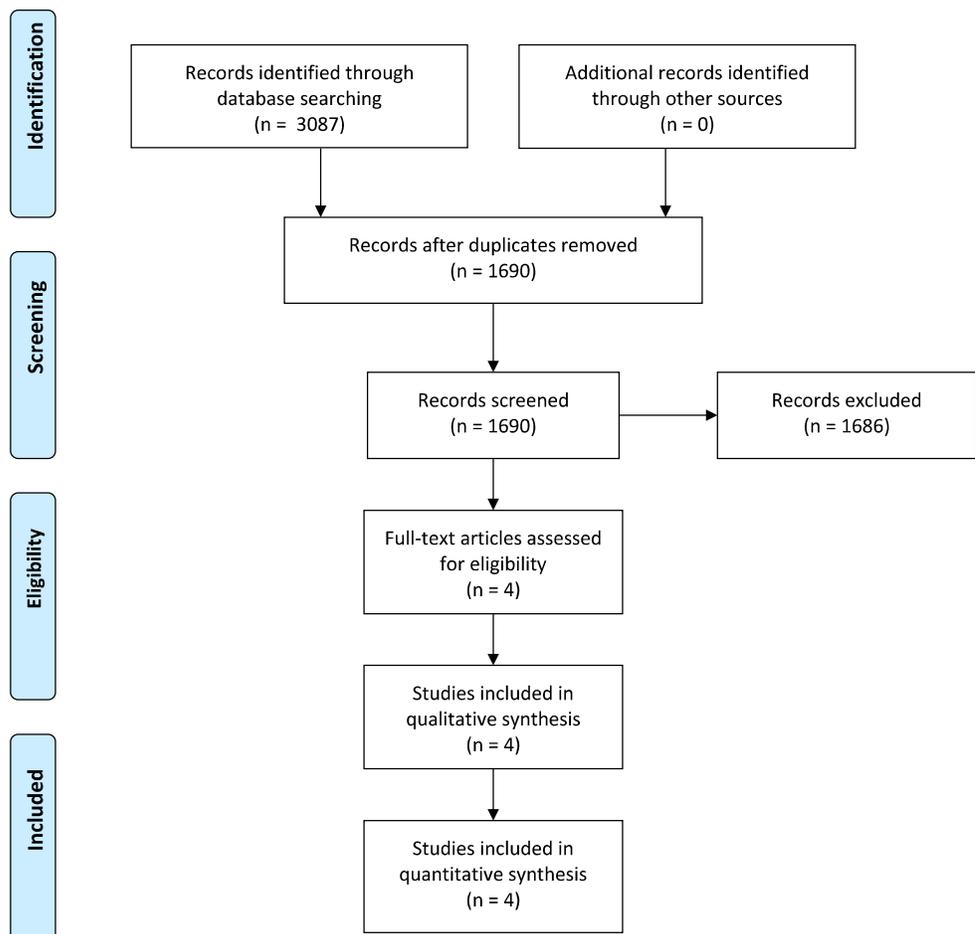


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q31: Nei pazienti con metastasi encefaliche è raccomandabile l'integrazione di immunoterapia e radioterapia rispetto a immunoterapia da sola o radioterapia da sola?



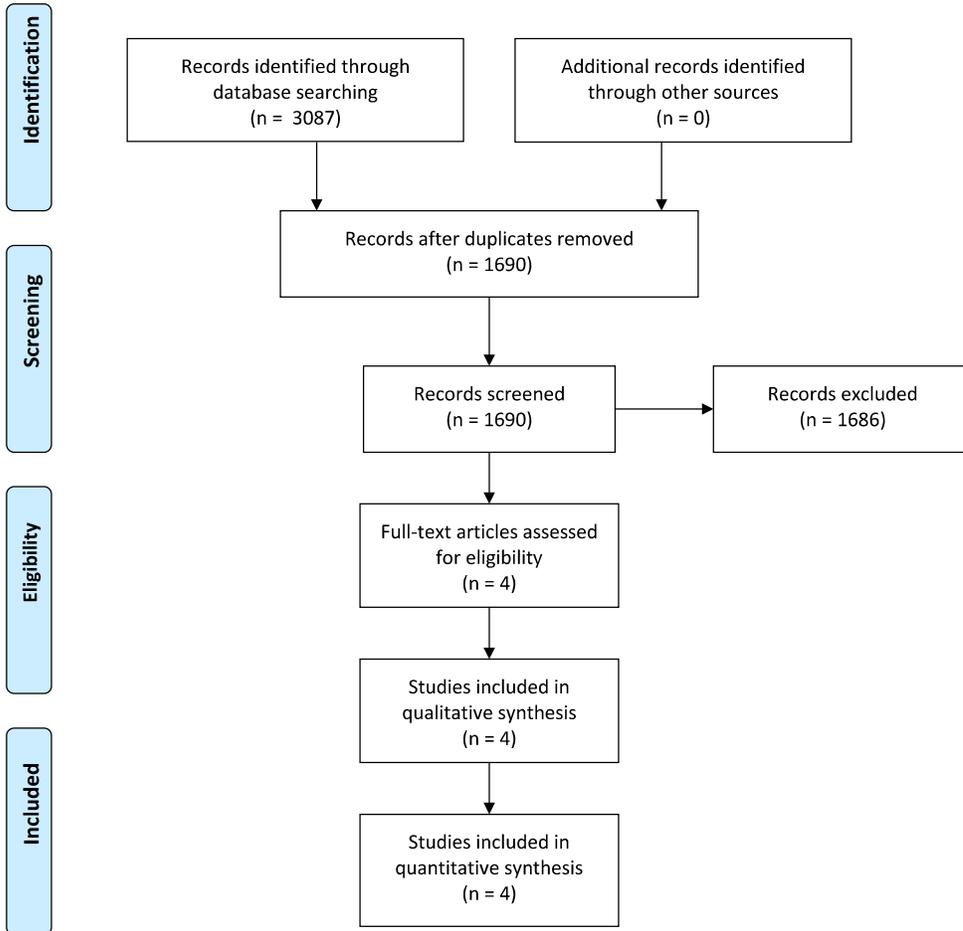


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q32: Nei pazienti con metastasi encefaliche e con mutazione BRAF V600 è raccomandabile il trattamento con target therapy?



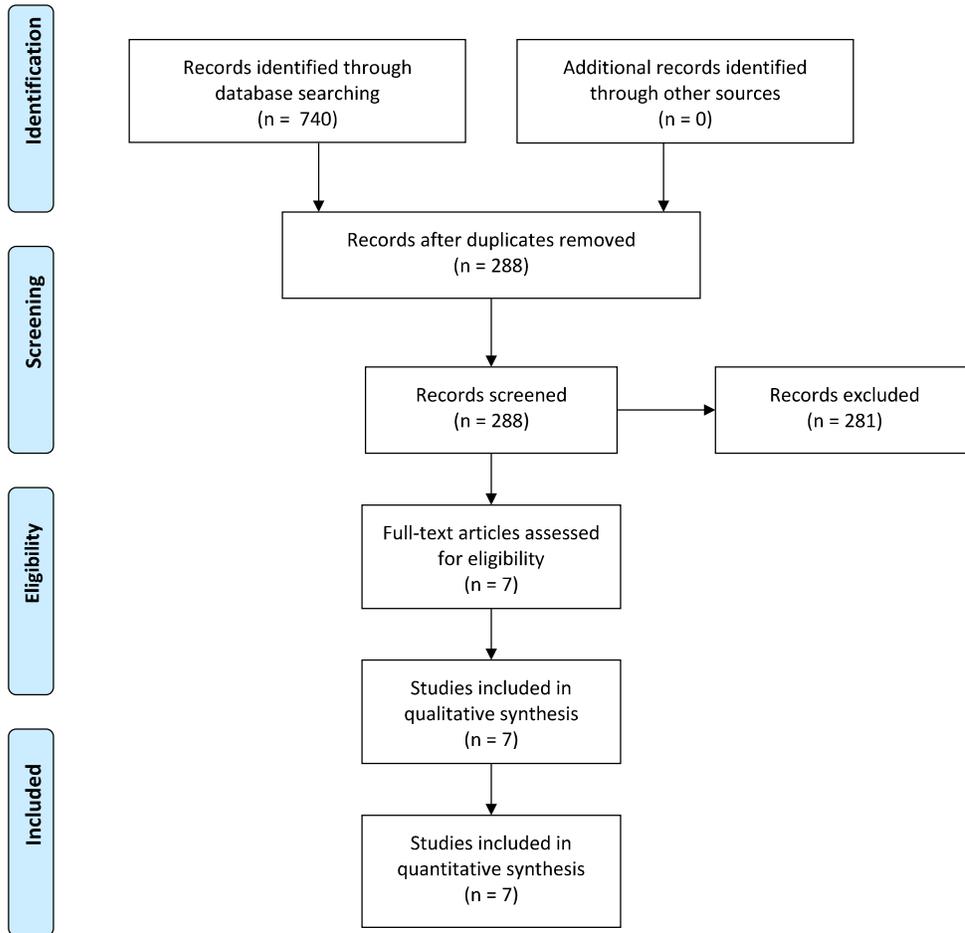


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q33: Nei pazienti con melanoma uveale in stadio avanzato è raccomandabile il trattamento con immunoterapia?





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q34: Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?





Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2019.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

17 gennaio 2019

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	294
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET.....	294
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	294
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA.....	294
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG.....	295
C. METODOLOGIA.....	295
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI.....	297
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE.....	298
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO.....	298
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM.....	298
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE.....	298
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI.....	299
4. BIBLIOGRAFIA.....	301
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM.....	302
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	302
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	302
2.1. Formulazione del Quesito Clinico.....	302
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche.....	303
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche..	304
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso.....	304
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015.....	305
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”.....	306
2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE).....	308
2.4.1. Bilancio tra benefici e danni.....	310
3. Raccomandazioni cliniche.....	311
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche.....	312
3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno.....	314
4. CRITICAL APPRAISAL.....	315
5. Voci bibliografiche.....	318

LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Stefania Gori, Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti, Valter Torri

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza e rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

E' inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 39 e la maggior parte è ancora composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In 6 Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2017, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con *(menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.)*

I: il trattamento con *(descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)*

C: è suscettibile di impiego in alternativa a *(descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)*

O: con riferimento agli **outcome di beneficio e di danno** *(elencare i parametri clinico-laboratoristici - misure di effetto, outcome - ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica)"*

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di un bibliometrista esperto.

- Il **panel indipendentemente dal Gruppo Metodologico** identifica gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 5/7 della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- Il **gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basa su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui manchino evidenze o una raccomandazione fosse per lo più basata sulle opinioni del panel, anche questo verrà esplicitato nel box della raccomandazione come di seguito: “* giudizio espresso dal panel” e la qualità delle evidenze sarà indicata con un asterisco (*).
- Inoltre alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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 (<i>criteri di selezione</i>) 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)

Negativa Debole	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” **non** si intende un invito a somministrare un trattamento, **ma** a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc) e alle sue preferenze/attese/valori. L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I panelisti si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

E' inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

E' prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Linee Guida AIOM
Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2, Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Questi clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Per GRADE: Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	Per GRADE: criteri di inclusione/esclusione evidenze esplicitati in corso d'opera; quasi mai a priori (quesiti a volte poco chiari)
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	Escludendo i quesiti risolti con GRADE, poche LG si attengono alla valutazione metodologica del corpo delle evidenze come espresso nel manuale operativo
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze)
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	√	Escludendo il GRADE, le raccomandazioni espresse raramente rispecchiano quanto descritto nel testo
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili			Richiesto ma non implementato dalla quasi totalità delle LG
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica			
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

	AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1 Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2 Questiti clinici chiaramente definiti	√*	√		√	NA
3 Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente	NR	NR	NR	√	NR

	espressa					
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√*	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√*	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	NR	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√*	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√*	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√*	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√*	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√*	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Explicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

*Solo per il processo GRADE;*solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo, Valter Torri

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (panelisti) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "criticiper poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei panelisti, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I panelisti che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc, seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca deve essere esplicitata, disponibile (in appendice o *on demand*) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti.

La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG.

Durante il processo di produzione di raccomandazioni con **il metodo GRADE**, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare

la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

E' auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti che ancora non saranno affrontati con metodologia GRADE, rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (+,+,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

¹ descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

2.3.2. **Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015**

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*), (-), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

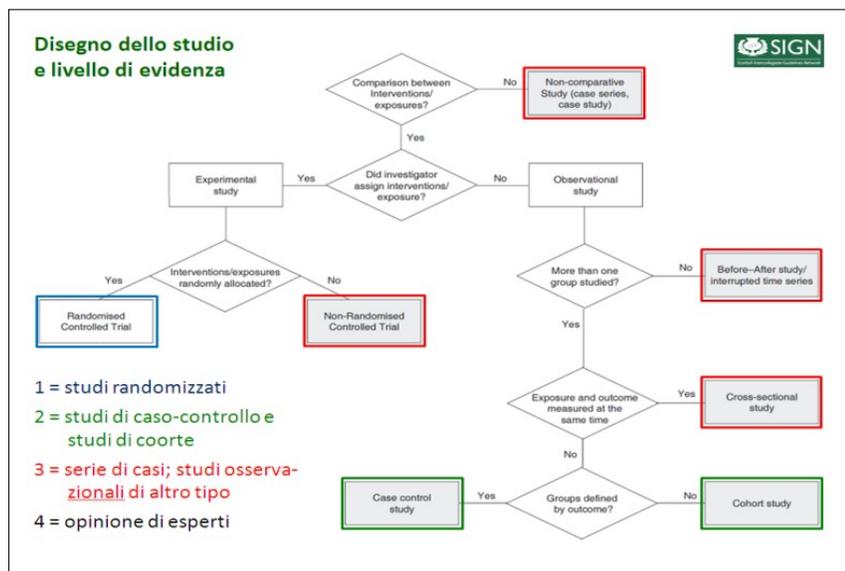


Fig.1
Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.

2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

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+

2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- differenze di etnia
- etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A2** a **B3**.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- ✓ **Consistency** – valuta la *coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio;

si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).

- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
 - Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come “importante”, costruendo tabelle sintetiche dette “*evidence profile o evidence table o ToEs*” che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta Studio osservazionale = bassa Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da “alta” a “moderata”)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da “bassa” a “moderata”)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.4.1. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole

2.4.2. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica"	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), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Negativa Debole	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica"	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 (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione"	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “debole”.
 - le raccomandazioni “deboli” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “debole” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione debole, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenz a SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Positiva debole

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
--------------------------------	-------------------------	-------------------------------------

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Positiva forte
------	--	----------------

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è arancione **(Tab.9)**.

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endo-crina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preso in considerazione, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato.	Positiva debole

A fine capitolo verrà inserita la tabella sinottica delle decisioni del panel nel merito della forza della raccomandazione e del rapporto tra benefici e danni.

3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE

1

QUESITO 1: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con **Nivolumab** può essere preso in considerazione in alternativa a un ritrattamento con inibitore di VEGF/VEGFr o un inibitore di mTOR?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Nivolumab dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Forte**

Qualità delle Evidenze (confronto vs Everolimus): **Bassa**.

Outcome di beneficio: Bassa; *Outcome* di danno: Bassa

Motivazioni/Commenti al rapporto Beneficio/Danno (Confronto vs Everolimus):

Outcome di beneficio: 27% riduzione relativa del rischio di decesso, 22% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento dei parametri di qualità della vita, della stomatite, della nausea e della anemia rispetto ad Everolimus.

Outcome di danno: maggiore incidenza di prurito (14%) rispetto ad everolimus (9.8%). Fatigue sovrapponibile

Votazione rapporto Beneficio/Danno

Favorevole	Incerto (favorevole)	Incerto (sfavorevole)	Sfavorevole
8	0	0	0

Votazione Forza della Raccomandazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
8	0	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di uno studio randomizzato vs Axitimb a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreertrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
E' presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	

Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc). Tuttavia queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETERogeneità DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	

Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguatezza percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org> . Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

E' preferibile utilizzare il metodo "Vancouver" (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.