

Linee guida

DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology

Edizione 2022

In collaborazione con AIOM



Diagnosi istopatologica e molecolare delle lesioni melanocitarie

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 8 aprile 2022

In collaborazione con AIOM

Coordinatore

Daniela Massi (SIAPEC-IAP), Università degli Studi di Firenze e Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi – Anatomo-Patologo

Segretario

Antonio Marchetti (SIAPEC-IAP), Università degli Studi “G. d’Annunzio” Chieti – Pescara, Chieti – Anatomo-Patologo

Membri del Panel di esperti

Anatomia-Patologica

Massimo Barberis (SIAPEC-IAP), Istituto Europeo di Oncologia (IEO), Milano – Anatomo-Patologo

Angelo Cassisa (SIAPEC-IAP), Azienda USL Toscana Centro, Firenze – Anatomo-Patologo

Claudio Clemente (SIAPEC-IAP), Policlinico San Donato, Milano – Anatomo-Patologo

Guido Collina (SIAPEC-IAP), ASUR Marche Area Vasta 5 – Anatomo-Patologo

Umberto Malapelle (SIAPEC-IAP), Università degli Studi di Napoli, Federico II – Biologo Ricercatore

Stefania Staibano (SIAPEC-IAP), Università degli Studi di Napoli Federico II – Anatomo-Patologo

Giancarlo Troncone (SIAPEC-IAP), Università degli Studi di Napoli, Federico II – Anatomo-Patologo

Altre discipline

Paolo Ascierto (AIOM), Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli – Oncologo Medico

Mario Mandalà (AIOM), Università degli Studi di Perugia – Oncologo Medico

Alessandro Marco Minisini (AIOM), Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, Udine – Oncologo Medico

Giuseppe Palmieri (IMI), Università degli Studi di Sassari – Oncologo Medico

Roberto I. Patuzzo (SICO), Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano – Chirurgo Generale

Elisabetta Pennacchioli (SICO), Istituto Europeo di Oncologia, Milano – Chirurgo Generale

Teresa Ragazzini (AITIC), Ospedale Bellaria, Bologna – Tecnico di Laboratorio Biomedico

Licia Rivoltini (IMI), Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano – Immunologo e Oncologo Medico

Ignazio Stanganelli (IMI), Università degli Studi di Parma e IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori - Dermatologo

Rappresentanti dei pazienti

Monica Forchetta (APaIM – Associazione Pazienti Italia Melanoma)

Chiara Puri Purini (MiO – Melanoma Italia Onlus)

Revisori

Gerardo Botti (SIAPEC-IAP), Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale, Napoli – Anatomo-Patologo

Rebecca Senetta (SIAPEC-IAP e IMI), Università degli Studi di Torino – Anatomo-Patologo

Barbara Valeri (SIAPEC-IAP), Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano – Anatomo-Patologo

Vincenzo De Giorgi (IMI), Azienda USL Toscana Centro, Firenze - Dermatologo

Ketty Peris (SIDEMAST), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma – Dermatologo

Michele Maio (NIBIT), Università degli Studi di Siena – Oncologo Medico

Paola Queirolo (AIOM), Istituto Europeo di Oncologia, Milano – Oncologo Medico

Evidence review team

Michela Cinquini	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano valutazione e sintesi delle evidenze
Marta Monteforte	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano valutazione e sintesi delle evidenze
Marien Gonzalez Lorenzo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano valutazione e sintesi delle evidenze
Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano ricerca bibliografica

Finanziamento

Questo manuale è stato prodotto nell'ambito del progetto finanziato da SIAPEC e Università degli Studi di Firenze. Esercizio finanziario 2020-2021.

Indice

Scopo e obiettivi della linea guida.....	5
1. Elenco raccomandazioni	7
2. Metodologia.....	11
3. La diagnosi delle lesioni melanocitarie della cute.....	17
3.1 Tipologie di prelievo, esame macroscopico e campionamento	17
3.2 Criteri diagnostici istopatologici.....	19
3.3 Indagini immunoistochimiche	24
4. La refertazione delle lesioni melanocitarie ambigue.....	35
5. La refertazione del melanoma cutaneo.....	39
5.1 Il modello di refertazione consigliato dal Panel.....	40
5.2 Parametri istopatologici.....	40
6. La refertazione del linfonodo sentinella.....	67
6.1 Il protocollo di allestimento	67
6.2 Il modello di refertazione consigliato dal Panel.....	70
7. Stadiazione.....	74
8. Indagini molecolari con implicazioni cliniche.....	78
8.1 La preparazione del campione.....	86
8.2 Le metodiche molecolari.....	86
9. Bibliografia.....	103
Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework	130
(solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)	
Appendice 2: Strategia di ricerca e Flow di selezione degli studi.....	156
Appendice 3: Commenti revisori esterni.....	175
Appendice 4: Conflitti di interesse.....	178

Scopo e obiettivi della linea guida

Le finalità delle Linee Guida (LG) SIAPEC-IAP sono:

- Migliorare “la pratica clinica” della diagnosi delle lesioni melanocitarie della cute
- Standardizzare e rendere più riproducibile la refertazione strutturata istopatologica e molecolare dei tumori melanocitari alla luce delle evidenze della letteratura internazionale.
- Definire le variabili istopatologiche utili al monitoraggio della qualità dell’assistenza sanitaria nell’ambito dei flussi informativi.
- Ridurre sprechi evitabili nell’utilizzo di marcatori immunoistochimici e molecolari nella diagnosi delle lesioni melanocitarie (focus appropriatezza diagnostica).
- Presentare in modo chiaro e trasparente quali siano i test molecolari che possono apportare benefici ai pazienti affetti da melanoma.
- Offrire al paziente affetto da tumore melanocitario della cute sull’intero territorio nazionale la possibilità della diagnosi più accurata e quindi migliore terapia.
- Garantire una documentazione di riferimento inerente i biomarcatori per i trattamenti a bersaglio molecolare ed immunoterapia in pratica clinica nel melanoma basata sulle evidenze utile per medici e stakeholders nell’ambito di istituzioni nazionali e regionali
- Fornire una documentazione utile al fine dell’implementazione della ricerca traslazionale sul melanoma.

Attualmente le LG SIAPEC-IAP sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Saranno disponibili da novembre 2022 nel sito di SIAPEC-IAP opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche LG formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la LG 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.

Le LG SIAPEC-IAP “*La diagnosi istopatologica e molecolare delle lesioni melanocitarie*” hanno lo scopo di formulare raccomandazioni in particolare per quanto riguarda: la modalità di campionamento e la diagnosi istopatologica dei tumori melanocitari della cute (capitolo 3), la refertazione delle lesioni melanocitarie ambigue (capitolo 4), la refertazione del melanoma cutaneo (capitolo 5), la refertazione del linfonodo sentinella (capitolo 6) e le indagini molecolari con implicazioni cliniche (capitolo 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 tumore melanocitario della cute e soggetti con diagnosi di melanoma senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche.

1. Elenco raccomandazioni

Quesito 1: Nei pazienti con melanoma confermato istologicamente è indicata la valutazione immunoistochimica con anticorpo VE1 come metodica di screening per la valutazione dello stato mutazionale di BRAFV600E?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce che la valutazione immunoistochimica con anticorpo VE1 può essere considerata come metodica di screening per la valutazione dello stato mutazionale di BRAFV600E seguita da un test di tipo molecolare. **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **condizionata a favore**.

Quesito 2: Nei pazienti affetti da melanoma avanzato candidati a monoterapia con immunocheckpoint inibitori è indicata la valutazione immunoistochimica di PD-L1 per la decisione terapeutica?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di non utilizzare l'analisi immunoistochimica con PD-L1 nei pazienti affetti da melanoma avanzato candidati a immunocheckpoint inibitori in monoterapia. **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **condizionata a sfavore**.

Quesito 3: Nei pazienti con tumore cutaneo melanocitario ambiguo o sospetto melanoma è indicata la valutazione immunoistochimica di p16 a fini diagnostici?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di utilizzare la valutazione immunoistochimica di p16 nella valutazione delle lesioni melanocitarie ambigue. **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **condizionata a favore**.

Quesito 4 GRADE: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere il numero di mitosi/mm2 a fini prognostici?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di inserire nel referto il numero di mitosi/mm2 nella diagnosi istopatologica del melanoma invasivo. **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **condizionata a favore**.

Quesito 5: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere la valutazione dei TILs a fini prognostici?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di inserire nel referto del melanoma primitivo la valutazione dei TIL in fase di crescita verticale in base alle categorie "assenti", presente "non brisk", presente "brisk". **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **condizionata a favore**.

Quesito 6: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere l'estensione della regressione ove presente ai fini di discutere eventuale biopsia del linfonodo sentinella?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di riportare nel referto del melanoma primitivo l'estensione della regressione sec. il protocollo CAP 2021 assente vs presente <75% vs presente ≥75%. **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **condizionata a favore**.

Quesito 7: Nei pazienti con melanoma è indicata la valutazione intraoperatoria in associazione a chirurgia micrografica di Mohs a fini diagnostici?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC raccomanda di non eseguire la valutazione intraoperatoria in associazione a chirurgia micrografica di Mohs nel melanoma. **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **forte a sfavore**.

Quesito 8: Nei pazienti con melanoma è raccomandato l'utilizzo del protocollo EORTC per la diagnosi istopatologica del linfonodo sentinella?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC raccomanda di utilizzare il protocollo EORTC per l'esame del linfonodo sentinella in pazienti affetti da melanoma. **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **forte a favore**.

Quesito 9 GRADE: Nei pazienti con melanoma sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella è indicata la valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella a fini prognostici?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di effettuare la valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella nei pazienti con melanoma. **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **condizionata a favore**.

Quesito 10: Nei pazienti affetti da melanoma in stadio III o in stadio IV è indicata la determinazione dello stato mutazionale di BRAF a fini predittivi?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC raccomanda di determinare lo stato mutazionale di BRAF nei pazienti con melanomi in Stadio III o IV. **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **forte a favore**.

Quesito 11: Nei pazienti affetti da melanoma in stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di NRAS a fini predittivi?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC raccomanda di non utilizzare la determinazione dello stato di NRAS nei pazienti con melanoma in Stadio III inoperabile o Stadio IV. Tuttavia, nei pazienti con melanoma in Stadio III inoperabile o Stadio IV ed assenza di mutazioni BRAF, il panel ritiene che possa essere presa in considerazione la determinazione dello stato mutazionale di NRAS solo nel contesto di studi clinici. **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **condizionata a sfavore**.

Quesito 12: Nei pazienti affetti da melanoma acrale o mucosale in stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di c-KIT a fini predittivi?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di considerare la determinazione dello stato mutazionale di c-KIT nei pazienti con melanoma acrale o mucosale in stadio IV o III non operabile ed in assenza di mutazioni BRAF. **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **condizionata a favore**.

Quesito 13: Nei pazienti affetti da melanoma è indicato il test 31-GEP (genetic expression profiling) su tessuto del tumore primitivo a fini prognostici?

Raccomandazione:

Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di non utilizzare la valutazione mediante 31-GEP melanoma primitivo a fini prognostici. **La forza della raccomandazione** è stata definita come: **condizionata a sfavore**.

2. Metodologia

Queste LG suggeriscono raccomandazioni per la buona pratica clinica informate dalle prove di efficacia e sicurezza della letteratura più recente.

Sviluppo del quesito clinico

I quesiti affrontati in questa LG sono stati formulati dal Panel seguendo l'acronimo **PICO (Popolazione, Intervento, Confronto e Outcome)**.

Per i quesiti affrontati con metodo GRADE (quesito n° 4 e n° 9), il Panel ha individuato più esiti di interesse e ha stilato una lista, stabilendo poi l'importanza relativa di ciascun esito incluso nella lista, classificandoli in termini di rilevanza mediante votazione (Guyatt 2008, Guyatt 2011):

- esiti importanti ed essenziali (anche indicati come “critici”);
- esiti importanti ma non essenziali;
- esiti non importanti.

Sono stati quindi considerati nella revisione della letteratura, e successivamente nella formulazione delle raccomandazioni, solo gli esiti classificati come “critici” e/o “importanti”, secondo i criteri riportati nella **Tabella 1**. In questa fase sono stati individuati sia gli esiti desiderabili sia quelli indesiderabili.

Tabella 1 – Classificazione degli esiti proposta dal metodo GRADE		
Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
da 7 a 9	esiti critici	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: SÌ
da 4 a 6	esiti importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: NO
da 1 a 3	esiti non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Per gli altri quesiti clinici sviluppati nelle LG non è stata effettuata una formale votazione degli esiti da parte del Panel.

Ricerca bibliografica e selezione della letteratura

Per tutti i quesiti clinici la ricerca bibliografica ha cercato prove relative alla efficacia e sicurezza dei trattamenti e sono state selezionate in prima battuta le revisioni sistematiche e gli studi primari pubblicati fino ad aprile 2021.

Per i quesiti affrontati con metodo GRADE (quesito n° 4 e n° 9), è stata sviluppata una ricerca bibliografica *ad hoc* volta ad individuare sia gli studi primari relativi alla efficacia e sicurezza dei trattamenti, sia gli studi relativi ai valori e alle preferenze dei pazienti, equità, accettabilità e fattibilità.

L'uso di risorse e i costi non sono stati presi in considerazione da questa LG.

Valutazione della qualità delle prove

Il rischio di bias degli studi controllati randomizzati è stato valutato utilizzando i criteri Cochrane (Higgins 2011).

La qualità degli studi osservazionali è stata valutata utilizzando e adattando la New Castle Ottawa Scale (Wells 2011).

Per ogni esito considerato in ciascun quesito clinico, l'Evidence review team ha quindi valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di *bias*, imprecisione, inconsistenza, *indirectness*, *bias* di pubblicazione) (Guyatt 2008), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa). Da tale grado di fiducia nelle prove deriva la conseguente fiducia che l'applicazione della raccomandazione possa produrre gli effetti attesi sul paziente (**Tabella 2**).

Tabella 2 – Graduazione della certezza delle prove		
Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato

Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato
-------------	---	---

Sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni

L'Evidence review team ha riassunto le prove di efficacia e sicurezza degli interventi in tabelle sinottiche che riportano le caratteristiche generali degli studi, la sintesi dei risultati e la qualità delle prove.

Il Panel ha poi voluto approfondire la valutazione di due quesiti (quesito n°4 e n°9) che riguardavano una particolare area di incertezza, applicando la metodologia GRADE (Guyatt 2008) che prevede la valutazione complessiva del rapporto fra le conseguenze desiderabili e indesiderabili attraverso l'utilizzo del "*Evidence to Decision Framework*", strumento decisionale che considera anche le dimensioni di valori e preferenze, costi, accettabilità, fattibilità ed equità per formulare le raccomandazioni. Per questi quesiti, la formulazione della raccomandazione e l'indicazione della sua forza è avvenuta seguendo il processo formale previsto dall'utilizzo dell'*Evidence to Decision Framework* (è stata eseguita anche una fase di pre-voting).

Per i quesiti clinici in cui ci si è limitati alla ricerca delle prove di efficacia e sicurezza, le raccomandazioni e l'indicazione della relativa forza sono state formulate attraverso il consenso informale tra i membri del Panel. Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata) si è seguito il metodo GRADE. In accordo con questo metodo si è arrivati alla formulazione di raccomandazioni "forti" e "condizionate" (a favore o a sfavore), per le quali si è concordato di usare espressioni standard quali:

- Il Panel raccomanda di utilizzare (raccomandazione "forte a favore")
- Il Panel suggerisce di utilizzare (raccomandazione "condizionata a favore")
- Il Panel suggerisce di non utilizzare (raccomandazione "condizionata a sfavore")
- Il Panel raccomanda di non utilizzare (raccomandazione "forte a sfavore").

Infine, il Panel ha fornito la giustificazione per ogni raccomandazione. Le raccomandazioni includono anche rilevanti considerazioni sui sottogruppi di popolazione, sull'implementazione, sugli indicatori di monitoraggio e valutazione e sulle priorità per la ricerca.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni paradigmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate in Tabella 3.

Tabella 3. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

Situazione	Certezza nelle prove		Benefici vs danni	Giudizi su valori e preferenze	Considerazioni sulle risorse	Tipo di raccomandazione
	Benefici	Danni				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

Implicazioni sulle risorse

In questa LG non vengono tenuti in considerazioni gli aspetti economici.

Indicatori per il monitoraggio

È previsto che SIAPEC-IAP somministri un questionario a livello nazionale per valutare la frequenza nell'impiego di un referto sinottico strutturato del melanoma cutaneo, prima e dopo la pubblicazione delle LG.

Ente finanziatore

SIAPEC-IAP e Università degli Studi di Firenze hanno finanziato la realizzazione del documento solo supportando le spese relative alla revisione sistematica, valutazione e sintesi della letteratura effettuate dall'Evidence review team dell'Istituto Mario Negri di Milano. Pertanto, SIAPEC-IAP e Università di Firenze dichiarano di non aver influenzato in alcun modo il contenuto della linea guida.

Conflitti di interesse

I membri del Panel hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse.

I membri del Panel 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 titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame.

Revisione esterna del documento

Il documento in fase avanzata di stesura, previa approvazione del Panel, è stato inviato ad esperti esterni per una revisione del contenuto e dell'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni.

Sulla base della loro esperienza, pratica clinica ed eventuali pubblicazioni sul tema oggetto della LG e sulla base della loro disponibilità, sono stati identificati 7 revisori tra cui 3 anatomopatologi, 2 dermatologi e 2 oncologi medici, più due rappresentanti di associazione di pazienti. I revisori hanno risposto in tempo utile inviando i loro commenti e le loro proposte di modifica. Quanto suggerito dai revisori esterni è stato poi revisionato dal Panel e, quando ritenuto opportuno, incluso nel documento finale. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Aggiornamento

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche e della conseguente disponibilità di letteratura di interesse, l'aggiornamento del documento è previsto entro 2 anni (Dicembre 2024).

In particolare, le ricerche bibliografiche saranno aggiornate dalla data dell'ultima ricerca fino alla data del previsto aggiornamento, e si cercheranno e valuteranno per l'inclusione i lavori nuovi reperiti e pertinenti ai singoli quesiti.

Applicabilità

Le raccomandazioni di questa LG sono state elaborate e formulate per rendere direttamente applicabili alla popolazione italiana le evidenze scientifiche sulla diagnosi morfologica e molecolare e sulla refertazione delle lesioni melanocitarie della cute. Il Panel segnala la presenza di fattori potenzialmente ostacolanti la mancanza di un percorso ultraspecialistico formalizzato che prepari l'anatomo-patologo sulla diagnosi morfo-molecolare delle lesioni melanocitarie ed una disomogeneità sul territorio nazionale sulla refertazione delle lesioni melanocitarie atipiche, del melanoma e del linfonodo sentinella in pazienti affetti da melanoma. Questa LG si propone come punto di partenza per il superamento di questi limiti verso una maggiore standardizzazione della diagnostica dermatopatologica delle lesioni melanocitarie della cute e della formazione del patologo su tale ambito in Italia.

3. La diagnosi delle lesioni melanocitari della cute

3.1 Tipologie di prelievo, esame macroscopico e campionamento

Tipologie di prelievo

La biopsia cutanea è una tecnica chirurgica che consiste nella rimozione di una lesione cutanea (o di una porzione di questa) a fini diagnostici e/o terapeutici. Esistono diverse tipologie di biopsia cutanea:

- I. Biopsia escissionale: la lesione cutanea è escissa nella sua interezza per diagnosi ed eventuale trattamento;
- II. Biopsia incisionale: solo una parte della lesione è asportata per soli fini diagnostici;
- III. Biopsia tangenziale o “shave”: la lesione è rimossa mediante bisturi, forbice o lama ricurva (rasoio) con taglio orizzontale per diagnosi e/o trattamento;
- IV. Biopsia punch: si asporta un cilindro di cute di dimensioni variabile da 2 a 8 mm per la diagnosi (ad esempio lesioni con dimensioni esigue, asportazione di una parte di lesioni neoplastiche, processi infiammatori); una punch biopsy è essenzialmente una biopsia incisionale con l'unica differenza che il punch è circolare e non ellittico;
- V. Biopsia per *curettage* (raschiamento): viene eseguita con una lama rotonda di una *curette* e consente di asportare frammenti superficiali di una lesione cutanea;
- VI. Agoaspirato: mediante l’inserimento di un ago sottile direttamente nella lesione con prelievo seguito da esame citologico. È una metodica utilizzata per la diagnosi di lesione sospette metastatiche cutanee, linfonodali o viscerali.

La biopsia escissionale di una lesione melanocitaria sospetta è effettuata con margini in cute sana non inferiori ai 2 mm, al fine di poter effettuare una completa e accurata diagnosi istopatologica. La biopsia escissionale del melanoma consente di valutare i parametri prognostici necessari alla Stadiazione patologica ed alla pianificazione della successiva strategia terapeutica (Ng 2010). La biopsia escissionale è effettuata tenendo in considerazione la sede della lesione per permettere di operare secondo le linee di Langer cutanee, tenendo presente l’eventuale successivo intervento definitivo (allargamento ed eventuale biopsia del linfonodo sentinella). Biopsie shave, laser, diatermocoagulazioni non sono di norma eseguite per sospetto melanoma in quanto non permettono una valutazione completa della lesione ed uno staging patologico

accurato. Tuttavia, la biopsia incisionale mirata o “punch biopsy”, preferibilmente guidata dalla dermatoscopia e/o dalla microscopia laser confocale, può trovare indicazione per selezionate lesioni melanocitarie estese (tipo lentigo maligna o nevi congeniti giganti) e/o con localizzazioni particolari quali volto, cuoio capelluto, regione palmo-plantare e sedi sub-ungueali.

Per permettere un’idonea valutazione istologica, in fase di prelievo è opportuno evitare che il frammento cutaneo contenente la lesione subisca discontinuità tessutale da pinzettatura, danni tissutali da fenomeni di elettrocuzione, artefatti di stiramento o distorsione.

Esame macroscopico e campionamento

Per la valutazione istopatologica ottimale la losanga cutanea contenente il tumore primitivo deve essere asportata nella sua interezza e pervenire al servizio di Anatomia Patologica posta in contenitori di dimensioni idonee per evitarne la distorsione, e in adeguato liquido fissativo (formalina tamponata al 10%) in proporzione di 1:20. Il tempo di fissazione medio deve essere di 24 ore.

Il contenitore deve riportare nome e cognome del paziente o barcode; in caso di più campioni deve essere presente anche un identificativo (numero/lettera) o la descrizione del suo contenuto coerentemente con quanto riportato sulla richiesta nel campo materiale inviato.

Si raccomanda l’invio del campione cutaneo insieme alle seguenti informazioni:

Tempo di comparsa della lesione (alla nascita, infanzia, adolescenza, età adulta)

Sede della lesione

Dimensioni cliniche della lesione

Eventuali modificazioni della lesione che hanno portato all’esame clinico ed asportazione (cambiamento nelle dimensioni o nel colore, comparsa di ulcerazione, sanguinamento)

Disponibilità di immagini cliniche e/o dermatoscopiche

Orientamento diagnostico clinico ed eventuali diagnosi differenziali

Eventuali precedenti esami istopatologici

Nel referto macroscopico devono essere riportati:

- le 3 dimensioni del campione tissutale in esame;
- le 2 dimensioni della lesione;

- le caratteristiche macroscopiche della lesione (forma, pigmentazione, caratteristiche dei margini, presenza di eventuale ulcerazione macroscopica, presenza di aree di regressione, evidenza di noduli satelliti);
- la distanza minima della lesione dai margini di exeresi, misurata in mm.

In caso di sospetto melanoma o tumore melanocitario, la lesione deve essere inclusa nella sua totalità (campionamento *in toto*). Si consiglia di effettuare sezioni seriate e prelievi della lesione lungo l'asse maggiore e di porre le due emisezioni nella stessa biocassetta. Qualora l'asse minore della lesione fosse >6 mm si consiglia di eseguire sezioni parallele a distanza di 3 mm l'una dalle altre e di porle in un numero congruo di biocassette. In casi particolari, preferibilmente per lesioni in sede palmo-plantare, si può procedere all'esecuzione di prelievi lungo l'asse minore della lesione con il vantaggio di poter valutare in modo accurato la distanza minima dal margine. Si consiglia quando si prepara la sezione istologica al microtomo di posizionare l'inclusione in paraffina in modo tale che l'asse maggiore della losanga sia perpendicolare alla lama.

Dopo l'inclusione in paraffina, la colorazione con ematossilina-eosina è la procedura diagnostica standard. L'esame intraoperatorio al microtomo congelatore per la diagnosi di tumori melanocitari cutanei è sconsigliato. La citologia nella diagnosi di melanoma primitivo ha un ruolo secondario; si possono ottenere preparati per apposizione in caso di melanomi ulcerati, centrifugati o thin-prep da liquido pleurico, peritoneale o cerebrospinale per la ricerca di cellule neoplastiche.

3.2 Criteri diagnostici istopatologici

La diagnosi istopatologica dei tumori melanocitari si basa sulla valutazione morfologica di parametri cito-architetturali, talora integrata con indagini ancillari immunoistochimiche e molecolari.

Nella valutazione istopatologica di una proliferazione melanocitaria, i criteri 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. In generale, oltre ad alcune caratteristiche cliniche, i più frequenti parametri architetturali e citologici da considerare sono i seguenti (Mooi & Krausz 2007):

- Dimensioni della lesione: la maggior parte dei melanomi diagnosticati clinicamente ha un diametro di almeno 4 mm. Generalmente, un diametro maggiore è a favore di una diagnosi di melanoma, ma esistono numerose eccezioni.
- Asimmetria nella distribuzione dei melanociti (per le lesioni dermo-epidermiche): la simmetria di una proliferazione melanocitaria viene valutata dopo aver tracciato una linea ideale che divida a metà la lesione, e paragonando la densità e il pattern di distribuzione dei melanociti ai due lati della linea. Una proliferazione melanocitaria asimmetrica depone maggiormente per una diagnosi di melanoma piuttosto che di nevo melanocitico.
- Circostrizione della lesione: una proliferazione melanocitaria è definita “ben circoscritta” se termina lateralmente con una teca di melanociti, anziché con melanociti singoli. La maggior parte dei nevi melanocitici ha limiti ben demarcati mentre i melanomi tendono ad avere margini indistinti.
- Architettura della lesione: valutazione se la proliferazione di melanociti è in singole unità piuttosto che in teche. Inoltre da valutare è anche la presenza di confluenza di melanociti in aggregati anisodimensionali.
- Distribuzione del pigmento: valutazione se distribuzione asimmetrica e disomogenea del pigmento nel contesto della lesione.
- Fronte di crescita della lesione: profilo infiltrante del fronte di crescita in profondità.
- Risalita di melanociti al di sopra della giunzione dermo-epidermica (crescita pagetoide): la risalita pagetoide di melanociti nelle porzioni più superficiali dell’epidermide è un importante criterio a favore di melanoma. Tuttavia, si deve tener presente che anche nei nevi melanocitici in sede acrale, oppure di altra sede ma sottoposti a traumatismi, escoriazioni, abrasioni o esposizione a raggi UV, si possono osservare aspetti di pagetoidismo.
- Configurazione dell’epidermide: l’alterazione epidermica più comunemente osservata nei melanomi è l’atrofia.
- Citologia dei melanociti: valutazione di presenza di pleomorfismo, ipercromasia, nucleoli prominenti.
- Assenza di maturazione: la progressiva diminuzione nella dimensione dei nuclei dei melanociti nelle porzioni profonde della lesione, fenomeno conosciuto con il termine di “maturazione”, è più comunemente osservata nei nevi melanocitici piuttosto che nei melanomi.

- Attività mitotica: la presenza di mitosi nelle porzioni profonde di una proliferazione melanocitaria, soprattutto se atipiche, depone maggiormente per una diagnosi di melanoma.
- Danno attinico: la presenza di marcato danno attinico osservato nel derma circostante la lesione depone maggiormente per una diagnosi di melanoma.

Classificazione morfo-molecolare dei tumori melanocitari

I tumori melanocitari devono essere classificati in base alla Classificazione dei Tumori della Cute della Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization – WHO/IARC*) (Elder 2018, Elder 2020) (Tabella 1). Sono descritti nove *pathways* o categorie che testimoniano l'introduzione di un approccio multidimensionale alla classificazione del melanoma, che integra il ruolo etiopatogenetico dell'esposizione alle radiazioni ultraviolette (c.d. danno solare cumulativo), la cellula di origine (melanocita associato all'epitelio e melanocita non associato all'epitelio) e le più caratteristiche alterazioni genetico-molecolari (Bastian 2014).

L'esposizione alle radiazioni ultraviolette è testimoniata dalla presenza di elastosi solare del derma circostante la lesione in esame, surrogato istomorfologico del danno solare cumulativo.

I melanomi che insorgono su cute fotoesposta comprendono i *pathways* I, II e III.

Pathway I: melanoma che insorge su cute con basso danno solare cumulativo (elastosi solare di grado lieve/moderato); rappresenta circa il 70% di tutti i melanomi cutanei e comprende il melanoma a diffusione superficiale ed il melanoma nodulare.

Il melanoma a diffusione superficiale insorge più comunemente sul tronco degli uomini (dorso e spalle) e sulle gambe delle donne; la lesione evolve lentamente nel corso di mesi o anni trasformandosi da macula pigmentata (quando *in situ*), a papula o placca quando il melanoma diventa invasivo. Da un punto di vista istopatologico, queste due fasi corrispondono rispettivamente alla fase di crescita radiale iniziale, ovvero con una proliferazione melanocitaria confinata all'epidermide e/o al derma papillare superficiale, ed alla successiva fase di crescita verticale.

Il melanoma nodulare si presenta come un nodulo o placca, a rapida crescita, più frequentemente localizzato al tronco, di colore blu-nerastro, può essere amelanotico, spesso ulcerato; clinicamente può simulare un emangioma, un carcinoma basocellulare o un granuloma piogenico. Per definizione è un melanoma

tumorigenico, quindi in fase di crescita verticale *ab initio*, in assenza di precedente crescita radiale apprezzabile. Il pagetoidismo è inusuale e l'epidermide adiacente al tumore non è coinvolta.

Pathway II: melanoma che insorge su cute con elevato danno solare cumulativo (elastosi solare di grado severo); comprende la lentigo maligna.

La lentigo maligna (cosiddetta lentigo di Hutchinson) insorge tipicamente nella regione testa-collo di soggetti anziani ed è una forma di melanoma *in situ* con una fase prolungata di crescita radiale, che può evolvere col tempo a melanoma invasivo (melanoma invasivo su lentigo maligna, c.d. lentigo maligna melanoma). Istologicamente si osserva quasi sempre un coinvolgimento degli annessi (annessotropismo).

Pathway III: comprende il melanoma desmoplastico. Insorge tipicamente su cute cronicamente fotoesposta, specialmente nella regione testa-collo di soggetti anziani, presentandosi clinicamente come una placca non dolorosa o area simil-cicatriziale, spesso non pigmentata. Istologicamente è una variante di melanoma a cellule fusate, che appaiono isolate o aggregate in fascetti, separate da fibre collagene sclerotiche. Aggregati linfoidi sono tipicamente presenti in sede intra e peritumorale e si osservano frequentemente campi di neurotropismo.

I melanomi che insorgono su cute non fotoesposta o che non mostrano associazione etiopatogenetica con l'esposizione alle radiazioni ultraviolette sono inclusi nei *pathways* IV, V, VI, VII, VIII e IX.

Pathway IV: comprende il tumore di Spitz maligno (melanoma Spitz) che rappresenta la controparte maligna del nevo di Spitz. Si presenta tendenzialmente in una fascia d'età più giovane e mostra decorso clinico più favorevole rispetto al melanoma convenzionale.

Pathway V: comprende il melanoma acrale che insorge in sede acrale (palmo delle mani, pianta dei piedi, regione subungueale). È l'istotipo più comune nella popolazione asiatica, ispanica ed africana e tende ad insorgere in pazienti più anziani rispetto agli altri istotipi di melanomi. Una storia di trauma e di stress meccanico potrebbero esercitare un ruolo nella etiopatogenesi. Istologicamente nella fase iniziale si osserva un pattern di crescita lentiginoso con una estesa fase di crescita radiale. La fase di crescita verticale può essere composta da cellule fusate oppure può avere aspetti di desmoplasia.

Pathway VI: comprende il melanoma delle mucose che coinvolge più frequentemente la regione testa-collo (mucosa del cavo orale, congiuntiva, cavità nasali), seguita dalla mucosa della regione ano-rettale e vulvo-

vaginale. In considerazione delle sedi di insorgenza la diagnosi risulta spesso tardiva e, quindi, la malattia viene diagnosticata in fase avanzata.

Pathway VII: comprende il melanoma che insorge su nevo congenito. Nel soggetto in età prepubere l'epicentro della lesione è dermico o sottocutaneo, mentre nel soggetto adulto il melanoma di solito insorge in corrispondenza della giunzione dermo-epidermica come occorre nella maggior parte dei melanomi che insorgono su nevi acquisiti (WHO 2018).

Pathway VIII: comprende il melanoma che insorge su un pre-esistente nevo blu che può essere istologicamente riconosciuto alla periferia del tumore.

Pathway IX: comprende il melanoma uveale che origina dai melanociti dell'iride, del corpo ciliare o della coroide. Istologicamente viene assegnato un grado 1 (G1) se è costituito da oltre il 90% di melanociti fusati, un grado 2 (G2) con una componente epitelioida maggiore del 10% e fusata minore del 90% e un grado 3 (G3) se le cellule epitelioidi rappresentano più del 90% della lesione.

Tabella 1. La Classificazione WHO dei Tumori Melanocitari della Cute (Elder 2018)

Melanocytic tumours in intermittently sun-exposed skin
Low-CSD melanoma (superficial spreading melanoma)
Simple lentigo and lentiginous melanocytic naevus
Junctional naevus
Compound naevus
Dermal naevus
Naevus spilus
Special-site naevi (of the breast, axilla, scalp, and ear)
Halo naevus
Meyerson naevus
Recurrent naevus
Dysplastic naevus
Deep penetrating naevus
Pigmented epithelioid melanocytoma
Combined naevus, including combined BAP1-inactivated naevus / melanocytoma
Melanocytic tumours in chronically sun-exposed skin
Lentigo maligna melanoma
Desmoplastic melanoma
Spitz tumours
Malignant Spitz tumour (Spitz melanoma)
Spitz naevus
Pigmented spindle cell naevus (Reed naevus)
Melanocytic tumours in acral skin

Acral melanoma
Acral naevus
Genital and mucosal melanocytic tumours
Mucosal melanomas (genital, oral, sinonasal)
Mucosal lentiginous melanoma
Mucosal nodular melanoma
Genital naevus
Melanocytic tumours arising in blue naevus
Melanoma arising in blue naevus
Blue naevus NOS
Cellular blue naevus
Mongolian spot
Naevus of Ito
Naevus of Ota
Melanocytic tumours arising in congenital naevi
Melanoma arising in giant congenital naevus
Congenital melanocytic naevus
Proliferative nodules in congenital melanocytic naevus
Ocular melanocytic tumours
Uveal melanoma
Epithelioid cell melanoma
Spindle cell melanoma, type A
Spindle cell melanoma, type B
Conjunctival melanoma
Epithelioid cell melanoma
Conjunctival primary acquired melanosis with atypia / Melanoma in situ
Conjunctival naevus
Nodular, naevoid, and metastatic melanomas
Nodular melanoma
Naevoid melanoma
Metastatic melanoma

3.3. Le indagini immunoistochimiche

Le indagini immunoistochimiche possono essere di supporto alla diagnosi istopatologica di una lesione melanocitaria, sia nella diagnosi differenziale di specifiche entità di tumori melanocitari della cute (Elder 2018, Elder 2020) che nella risoluzione di quesiti diagnostici mirati.

Il panel di anticorpi più utilizzato comprende: pS100, HMB-45; SOX10; MART-1, MiTF, tirosinasi, P16, Ki-67/MIB1, BRAF V600E, ALK1, ROS1, BAP1, Beta-catenina e PRAME (Ohsie 2008; Ordóñez 2014; Lezcano 2020; de la Fouchardiere 2021). L'uso di ulteriori anticorpi utili per la definizione di tumori

melanocitari della cute rari e di particolare complessità, tra i quali, anti-PRKAR1A, NRAS Q61R, NTRK1, Pan-TRK, MET, e P21 è riservato a laboratori specializzati (de la Fouchardiere 2021).

Quesito 1: Nei pazienti con melanoma confermato istologicamente è indicata la valutazione immunoistochimica con anticorpo VE1 come metodica di screening per la valutazione dello stato mutazionale di BRAFV600E?

Recentemente è stato generato l'anticorpo monoclonale VE1 (anti-BRAFV600E) che consente di identificare nei tessuti l'espressione della proteina mutata BRAFV600E, evidenziata con una colorazione citoplasmatica. I principali vantaggi della metodica immunoistochimica sono associati alla sua diffusione ampia e capillare nei Servizi di Anatomia Patologica, ai bassi costi, alla rapidità di esecuzione ed alla possibilità di confrontare con la morfologia ovvero di poter osservare direttamente al microscopio in quali cellule siano presenti le mutazioni a carico dell'esone 15 p.V600E (di particolare rilevanza nel caso di melanomi associati a nevo). Inoltre, tale metodica può essere utilizzata con successo anche su campioni tissutali contenenti rare cellule tumorali (quali linfonodi sentinella con basso carico di malattia). D'altra parte, i suoi principali svantaggi sono correlati alla possibilità di risultati falsi negativi dovuti all'eterogeneità o alla bassa concentrazione dell'esone 15 p.V600E di BRAF e all'impossibilità di identificare mutazioni diverse dalle mutazioni a carico dell'esone 15 p.V600E, quali la mutazione rara p.V600K o altre varianti rare.

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce che la valutazione immunoistochimica con anticorpo VE1 può essere considerata come metodica di screening per la valutazione dello stato mutazionale di BRAFV600E seguita da un test di tipo molecolare.

COI: A. Minisini, U. Malapelle.

La forza della raccomandazione è stata definita come: condizionata a favore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 331 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Inoltre, 11 referenze sono state trovate attraverso altre fonti. Sono stati valutati in full text 60 studi. Un totale di 46 studi è stato escluso per le seguenti motivazioni: non esito di interesse (n=5), non intervento di interesse (n=16), non popolazione di interesse (n=10), non confronto di interesse (n=4), non disegno di interesse (n=3) e presentazione a congressi (n=8). Infine, 14 studi sono stati inclusi.

Tabella descrizione degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno dello studio	Campione	Criteri di selezione dei partecipanti	Index test	Reference standard	Sensibilità	Specificità	Tasso di concordanza	Valore predittivo positivo	Valore Predittivo Negativo
Anwar (2016)	Meta-analisi (21 studi inclusi)	1687 melanomi primitivi o metastatici	Studi che confrontano l'IHC con l'analisi molecolare per l'individuazione di BRAFV600E in pazienti con melanoma	IHC BRAF-V600E (VE1) (diversi anticorpi)	Analisi molecolari (Sanger Sequencing, Pyrosequencing, MassArray, Real-time PCR, NGS)	Pooled sensitivity : 0.96	1.00	Determinazione di BRAF 600E è comparabile con quella dei test genetici	Il valore indicato nel lavoro è: Positive likelihood ratio: 194.2, CI 95% (37.6-1003.3)	Il valore indicato nel lavoro è: Negative likelihood ratio: 0.04, CI 95% (0.02-0.07)
Bisschop (2018)	Studio di coorte / Replacement	39 pazienti con melanoma avanzato	39 pazienti con stato mutazionale di BRAF noto sono stati selezionati per questo studio. Lo stato mutazionale di BRAF è stato determinato dall'usuale metodo di pratica clinica HRM	IHC BRAF-VE1 anticorpo monoclonale	Successivo sequenziamento Sanger dei casi HRM positivi	94% per BRAF-V600E-casi positivi	95% per BRAF-V600E-casi positivi	35/37 campioni, l'espressione di BRAF-VE1 in concordanza con HRM/Sanger sequencing data (95% concordanza 95%)	ND	ND
Etienne (2018)	Studio di coorte retrospettivo	228 campioni MM primitivi e secondari da 206 pazienti	Pazienti con melanoma primitivo	IHC BRAF-V600E	qPCR	100%	99,25%	Solo un campione era discordante tra questi due metodi (positivo in IHC, negativo in BM)	ND	ND
Fatnassi-Mersni (2020)	Studio di coorte	28 melanomi primitivi	Pazienti con melanoma primitivo (diversi istotipi: SSM, NM, ALM,	IHC BRAF V600E (VE1) monoclonale (Spring	PCR e Sequenziamento	100%	100%	Concordanza completa (7 casi con mutazione BRAF 600E positivi con IHC e risultato	ND	ND

			LMM)	Bioscience s, CA)				sovrapponibile con analisi del DNA. Tutti casi WT o con mutazioni differenti da V600E erano negativi con IHC.		
Fitchford (2019)	Studio di coorte / Replacement	5 microarrays di MM primitivi e 4 di MM metastatici	ND	IHC BRAF- VE1 anticorpo monoclonale	Pirosequenziamento	Coorte primaria: 5,91% Coorte metastatica: 86,59%	Coorte primaria: 91,94% Coorte metastatica: 98,35%	ND	ND	ND
Ito (2019)	Studio di coorte	31 melanoma acrali e corrisponde nti metastasi	Pazienti con melanomi acrali	IHC BRAF- VE1 anticorpo monoclonale	RT-PCR	100%	100%	ND	ND	ND
Lo (2016)	Studio di coorte	219 casi da 214 pazienti con melanoma	Pazienti con AJCC stage III/IV eccetto 1	IHC BRAF- VE1 anticorpo monoclonale	Cobas, Sequencing, pirosequenziamento	94,4%	95,4%	Tasso di concordanza 95%	IHC 93,3%	For ICH 96,1%
Long (2015)	Studio di coorte	228 melanomi (40 primitivi e 188 metastatici)	8% IIb; 20% IIc; 72% IV	IHC BRAF- VE1 anticorpo monoclonale	Pirosequenziamento	100%	100%	91/188 campioni concordanza nell'identificazione della mutazione tra pirosequenziamento e IHC. 9/188 (5%) IHC+ve/biomol- ve	ND	ND
O'Brien (2017)	Studio di coorte	122 melanomi	melanoma metastatico	IHC BRAF- VE1 anticorpo monoclonale	Cobas 4800 BRAV600 test	86,1%	96,9%	132 con analisi molecolare 38 +ve e 94 -ve 29 casi ICH +ve (5 casi +ve PCR sono -ve con ICH) 88 -ve PCR sono -ve con ICH eccetto un caso-	96,9%	94,4%
Schiro i (2016)	Studio di coorte	64 pazienti	Stadio I 1,6%; stadio II 30,1%; stadio III 41,3 %, Stadio IV 27%	IHC BRAF- VE1 anticorpo monoclonale	Cobas, Sanger, pirosequenziamento	89,2%	96,2%	33/34 casi IHC+ sono risultati mutati per BRAF V600E (97,1%)	97,1%	86,2%
Tetzlaff (2015)	Studio di coorte	154 pazienti	49 melanomi primitivi 105 melanomi metastatici	IHC BRAF- VE1 anticorpo monoclonale	NGS	98%	96%	56 IHC + 52 NGS+ (4 NGS-) Su 98 ICH - 1 caso NGS +	99%	96%
Vallée (2019)	Studio di coorte	65 pazienti	65 pazienti consecutivi con melanoma metastatico	IHC BRAF- VE1 anticorpo monoclonale	Allele specific amplification, sequenziamento Sanger, Idylla assay	93%	100%	Discordanze: 3 falsi negativi IHC + 1 non conclusivo	100%	93%
Yaman (2016)	Studio di coorte	48 pazienti con melanoma primitivo o metastatico	48 pazienti con melanoma e relative metastasi	IHC BRAF- VE1 anticorpo monoclonale	Pirosequenziamento	93,3%	97,2%	56/60 mutati BRAF-V600E sono risultati IHC+ VE1	98,2%	89,7%

Zhang (2017)	Studio di coorte	90 melanomi cutanei	NA	IHC BRAF-VE1 anticorpo monoclonale	ARMS_PCR	100%	96,8%	27/90 (30%) mutati e tutti i casi sono risultati IHC +; dei 63 casi negativi con PCR 2 erano debolmente positivi alla IHC. Uno si è confermato negativo (sequenziamento) e l'altro è risultato mutato BRAFG593 V	93,1%	100%
--------------	------------------	---------------------	----	------------------------------------	----------	------	-------	--	-------	------

ND: Non disponibile

Sintesi dei risultati degli studi.

Sono stati inclusi 14 studi di cui 1 meta-analisi e 13 studi di coorte. Sono stati valutati melanomi primitivi o metastatici mediante analisi immunoistochimica (con anticorpo VE1) e diverse indagini di biologia molecolare. Nella meta-analisi, la sensibilità dell'analisi immunoistochimica con VE1 risultata del 96% e la specificità del 100%. Negli studi di coorte la sensibilità è risultata compresa tra 65,91% e 100%, mentre il range della specificità oscillava tra il 91,94% e il 100%. Nella meta-analisi (Anwar 2016) il *positive likelihood* è risultato del 194,2 CI 95% (37.6-1003.3) mentre il *negative likelihood ratio* è risultato del 0.04, CI 95% (0.02-0.07) negli altri 13 studi, in 6 casi PPV e NPV non sono stati valutati, mentre negli altri studi il valore di PPV variava dal 93,1% al 100% e il valore NPV oscillava tra 86,2% e il 100%. In conclusione, si può affermare che la valutazione immunoistochimica dello stato mutazionale del BRAFV600E sia affidabile nei casi positivi, mentre il risultato negativo deve essere confermato da studi molecolari.

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE:

Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata BASSA.

- ❖ **Rischio di bias:** Non importante
- ❖ **Inconsistenza:** Non importante
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Non importante
- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** Non rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

In pratica clinica, lo screening dei tessuti di melanoma con metodica immunoistochimica mediante anticorpo VE1 consente di identificare la mutazione BRAFV600E e rappresenta pertanto una metodica a basso costo, rapida esecuzione, accessibile anche a laboratori non specializzati, che può essere utilizzata prima dell'indagine molecolare (metodica standard di riferimento obbligatoria). Nel caso di discordanza tra il test IHC ed il test molecolare, un'ulteriore analisi con una metodica molecolare aggiuntiva può essere dirimente. I rischi del test immunoistochimico sono rappresentati dal fatto che i risultati dell'analisi dipendono dalle condizioni pre-analitiche (quali condizione ottimale di fissazione) e possono mostrare una certa variabilità interlaboratorio. Complessivamente, il bilancio beneficio/rischio dell'esecuzione del test appare favorevole.

Quesito 2: Nei pazienti affetti da melanoma avanzato candidati a monoterapia con immunocheckpoint inibitori è indicata la valutazione immunoistochimica di PD-L1 per la decisione terapeutica?

Nel corso degli ultimi anni, numerose evidenze hanno progressivamente condotto ad una migliore comprensione delle interazioni tra cellule tumorali e sistema immunitario evidenziando il ruolo chiave del sistema immunitario nell'impedire la progressione dei tumori. Dati recenti in particolare hanno indicato che l'immunoterapia in monoterapia (anticorpi anti-CTLA-4 e/o anti-PD-1) rappresenta un'importante opzione terapeutica per i pazienti affetti da melanoma ed è oggi prioritario il riconoscimento di marcatori predittivi che consentano di identificare i pazienti che possano trarre beneficio dall'immunoterapia ed in quest'ottica comprendere se il test immunoistochimico per valutare l'espressione di PD-L1 nei tessuti possa essere utile in funzione della selezione dei pazienti da destinare a farmaci anti-PD1 in monoterapia.

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di non utilizzare l'analisi immunoistochimica con PD-L1 nei pazienti affetti da melanoma avanzato candidati a monoterapia con immunocheckpoint inibitori.

COI: A. Minisini, U. Malapelle.

La forza della raccomandazione è stata definita come condizionata a sfavore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 122 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Inoltre, 27 referenze sono state trovate attraverso altre fonti. Sono stati valutati in full text 74 studi di cui 70 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: non esito di interesse (n=17), non intervento di interesse (n=26), no popolazione (n=16), non confronto di interesse (2), e non disegno di interesse (n=8) e presentazione a congressi (n=1). Infine, 4 studi sono stati inclusi.

Tabella descrizione degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Campione	N° studi (solo se meta-analisi o revisione sistematica)	Criteri di selezione dei partecipanti	Trattamento sperimentale	Trattamento di controllo	Overall Survival	Progression Free Survival	Objective response rate
Daud (2016)	Studio osservazionale (open-label, fase I)	451 pazienti con melanoma avanzato e non resecabile	NA	Pazienti > 18 anni con melanoma avanzato e non resecabile, ECOG pari a 0 o 1. Biopsia prelevata nei 60 giorni precedenti la prima dose di pembrolizumab	Casi PDL-1+ (344) IHC assay (anticorpo 22C3)	Casi PDL-1- (107)	PD-L1+ (n = 344) HR: 0.76 (95% CI, 0.69 to 0.83) Mediana, mesi (95% CI): 29,9 (24,6 a NR) 12-mesi OS rate: 70,1% 24-mesi OS rate: 57,2% PD-L1- (n = 107) HR: 0,50 (95% CI, 0,37 to 0,67) Mediana, mesi (95% CI): 12,6 (7,6 to 18,5) 12-mesi OS rate: 50,3% 24-mesi PFS rate: 32,6% Elevato MEL score per espressione di PD-L1 correla con OS (HR, 0.76; 95% CI, 0.69 to 0.83) (P, .001).	PD-L1+ (n = 344) HR: 0.76 (95% CI, 0,71 to 0,82) Mediana, mesi (95% CI): 5,6 (4,4 to 8,1) 12-mesi PFS rate: 39,5% 24-mesi PFS rate: 29,5% PD-L1-(n = 107) HR: 0,51 (95% CI, 0,40 to 0,65) Mediana, mesi (95% CI): 2,8 (2,7 to 2,8) 12-mesi PFS rate: 16,3% 24-mesi PFS rate: 8,9% Elevato MEL score per espressione di PD-L1 correla con PFS (HR, 0.76; 95% CI, 0.71 to 0.82) (P, .001).	ORR negativo 8-12%: PD-L1-: 0-1 0: 8% 1: 12% ORR positivo 22-57% 2: 22% 3: 43% 4: 57% 5: 53% Associazion e tra elevato MEL score per espressione di PD-L1 e più ORR più elevato.

Gandini (2016)	Meta-analisi	4230 pazienti con melanoma metastatico (MM)	5 studi in MM in trials di fase I, 2 studi in fase II e 4 studi in trials di fase III. 3 studi terapia anti-PD-1 e anti-CTLA-4 Ipilimumab.	Tutti i trials hanno incluso pazienti con MM in terapia con Nivolumab eccetto 3 che hanno valutato Pembrolizumab.	Casi PDL-L1+ (diversi assays IHC)	Casi PD-L1-	Pazienti con MM PD-L1+ hanno mostrato una significativa riduzione del rischio di mortalità del 53% vs. casi PD-L1-.	ND	SORRs (Summary Objective Response Rate) è risultato 45% e 27% nei casi rispettivamente PD-L1+ e PD-L1-. L'espressione di PD-L1 è significativamente associata ad un aumentato tasso di risposta clinica a terapia con anti-PD1 (SOR 1,89; 95%CI: 1,35, 2,64) ma non con altri trattamenti (SOR 0,96; 95%CI: 0,5, 1,87).
Long (2017)	Studio osservazionale (open-label, fase1b)	153 pazienti con melanoma avanzato	NA	Pazienti in trattamento con pembrolizumab in monoterapia o pembrolizumab + ipilimumab	Casi PD-L1+ (n=127) IHC assay (anticorpo 22C33)	Casi PD-L1- (n=24)	La mediana di sopravvivenza globale non è stata raggiunta; la percentuale stimata di pazienti vivi a 12 mesi era dell'89% (95% CI 83-93) OS in base all'espressione di PD-L1 non riportata.	PD-L1+ 41/127 (32%) PD-L1- 11/24 (46%) PFS Totale 52/153 (34%)	PD-L1+ 79/127 (62%) PD-L1- 12/24 (50%) ORR Totale 93/153 (61%) La proporzione dei pazienti con ORR è risultata simile nei due gruppi (PD-L1+ vs. PD-L1-).
Tang (2020)	Studio osservazionale (fase II)	128 pazienti con MM	NA	Pazienti con melanoma (compresi 50 acrali and 22	Casi PD-L1+ IHC assay (anticorpo	Casi PD-L1-	Pazienti PD-L1+ hanno mostrato un vantaggio	Pazienti PD-L1+ hanno mostrato un significativo	Pazienti PD-L1+ hanno mostrato una migliore

				mucosali) in terapia con Toripalimab fino a progressione o tossicità non accettabile	SP142)		significativo di sopravvivenza globale rispetto a pazienti PD-L1-, non raggiunto versus 14,4 mesi [HR 0,35 (95% CI, 0,19–0,63); P 0,0005]	vantaggio in PFS rispetto a pazienti PD-L1-, 7,7 mesi versus 2,7 mesi [HR 0,53 (95% CI, 0,32–0,88); P 0,013].	risposta a Toripalimab rispetto ai pazienti PD-L1- sia in termini di ORR (38,5% vs. 11,9%, P 0,0065) che DCR (80,8% vs. 48,8%, P 0,006)
--	--	--	--	--	--------	--	---	---	---

ND: Non disponibile

Sintesi dei risultati degli studi.

Sono stati analizzati 3 studi osservazionali ed 1 meta-analisi comprensiva di 5 studi con pazienti affetti da MM arruolati in trials di fase I, 2 studi su pazienti in trials in fase II e 4 studi su pazienti in fase III per un totale di 4962 pazienti in trattamento con Pembrolizumab monoterapia, Pembrolizumab+Ipilimumab, Nivolumab, Toripalimab. L'espressione di PD-L1 è stata valutata su campioni bioptici con utilizzo di diversi anticorpi. La meta-analisi (Gandini 2016) ha mostrato che rispetto ai casi PD-L1-, l'espressione di PD-L1 è associata ad una significativa riduzione del rischio di mortalità (53%) mentre il tasso di risposta obiettiva è risultato 45% nei casi PD-L1+ e 27% nei casi PD-L1-, rispettivamente. In 2/3 degli altri studi analizzati, l'espressione di PD-L1 è risultata correlata significativamente ad un tasso di risposta più elevato (Daud 2016, Tang 2020) mentre in un ulteriore studio la proporzione dei pazienti con ORR è risultata simile nei due gruppi (PD-L1+ vs. PD-L1) (Long 2017). In termini di PFS e OS, emerge una correlazione significativa con l'espressione di PD-L1 in 2/3 studi (Daud 2016, Tang 2020). Complessivamente, dall'analisi degli studi emerge che PD-L1 sia un biomarker di correlazione e non predittivo. Pertanto, la terapia con monoterapia anti-PD-1 non può essere limitata solo ai pazienti con melanomi PD-L1 positivi.

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE:

Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa rischio di distorsione.

- ❖ **Rischio di bias:** Abbassata di un livello la certezza nelle prove per alto rischio di distorsione (Alto rischio di bias di selezione, mancanza di gruppo di confronto in alcuni studi)
- ❖ **Inconsistenza:** Non importante
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Non importante

- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** Non rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Attualmente il test immunoistochimico con anti-PD-L1 in pazienti con melanoma non ha impatto clinico nei pazienti in monoterapia con anti-PD-1 quindi la monoterapia con anti-PD-1 non può essere limitata solo ai pazienti con melanoma PD-L1 positivo. Diversi studi hanno mostrato che tale marcatore ha importanti limiti di eterogeneità di espressione e di variabilità spazio-temporale, che possono determinare valutazioni falso positive o negative e l'interpretazione su campioni esigui è di difficile valutazione dovuta alla commistione di elementi infiammatori con quelli tumorali ed eterogeneità di espressione. I risultati del test sono associati a variabilità inter-laboratorio e l'esecuzione del test è scarsamente standardizzata pertanto il bilancio benefici/rischi è considerato non favorevole.

Tuttavia, nell'ambito dello studio di Fase 3 Checkmate 067 (Wolchok 2022), i pazienti trattati con immunoterapia con anti-CTLA4 e anti-PD-1 in combinazione sembrerebbero ricevere un maggior beneficio rispetto alla monoterapia nel sottogruppo dei pazienti con PD-L1 <1% (testati nello studio con 28-8 pharmDx assay). Pertanto, sulla base di tali dati, AIFA recentemente ha autorizzato l'utilizzo della combinazione immunoterapica nei pazienti con melanomi con espressioni di PD-L1 <1%, senza indicazioni stringenti in merito a quale anticorpo utilizzare per testare l'espressione di PD-L1 nei tessuti.

4. La refertazione delle lesioni melanocitarie ambigue

Un numero di lesioni melanocitarie minoritario, ma 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 sono numerosi e si diversificano tra loro nel contesto di specifiche diagnosi differenziali (Elder 2018, Elder 2020). Nei casi di maggiore complessità si suggerisce la revisione collegiale interna dei preparati istopatologici seguita da eventuale richiesta di secondo parere esterno (Valenstein 2012, Piepkorn 2019, de la Fouchardiere 2020).

In ambito regionale, si raccomanda l'implementazione di modelli Hub & Spoke nei quali i Centri Hub si avvalgono dell'attività di almeno un patologo esperto con riconosciuta e comprovata esperienza nella diagnostica dei tumori melanocitari e dispongono di strumenti ed esperienza per l'applicazione di tecniche di biologia molecolare (Wouters ECCO 2018). In rapporto alla complessità e alla bassa concordanza diagnostica di talune categorie di lesioni melanocitarie (lesioni melanocitarie ambigue, istotipi particolari di melanoma) il Centro Hub si fa promotore di gruppi di lavoro coinvolgenti i patologi dei Centri Spoke, promuove iniziative divulgative-collaborative, incentiva e si rende disponibile alla revisione istopatologica centralizzata dei casi di maggior complessità.

Nei casi dubbi, in supporto della diagnosi morfologica, può essere indicato l'utilizzo di un pannello di indagini immunoistochimiche ed ibridazione *in situ* fluorescente (FISH), la cui lettura richiede operatori esperti ed appropriate linee guida per l'interpretazione. Altre metodiche genetico-molecolari possono essere di supporto nei casi maggiore complessità ma il loro utilizzo è attualmente confinato in Centri Hub specializzati (de la Fouchardiere 2020).

Quesito 3: Nei pazienti con tumore cutaneo melanocitario ambiguo o sospetto melanoma è indicata la valutazione immunoistochimica di p16 a fini diagnostici?

Nella diagnosi delle lesioni melanocitarie ambigue di difficile interpretazione, sono spesso utilizzate indagini ancillari basate su marcatori immunoistochimici oltre alla valutazione di sezioni colorate con ematossilina ed eosina. In particolare, alcuni studi hanno suggerito l'utilizzo della valutazione dell'espressione della proteina p16 in immunoistochimica per la diagnosi differenziale ed accurata classificazione di nevi e melanoma. p16 appartiene alla famiglia delle CDKI, proteine che hanno la funzione di inibire l'azione delle chinasi dipendenti da ciclina (CDK) e quindi bloccare il ciclo cellulare. La funzione di p16 come inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti lo configura come un gene oncosoppressore in quanto in sua mancanza viene meno il controllo negativo sulla proliferazione cellulare.

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di utilizzare la valutazione immunoistochimica di p16 nella valutazione delle lesioni melanocitarie ambigue.

COI: Nessuno.

La forza della raccomandazione è stata definita condizionata a favore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 34 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Inoltre, 122 referenze sono state trovate attraverso altre fonti. Sono stati valutati in full text 91 studi di cui 80 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: non intervento di interesse (n= 57), non popolazione (n=2), non disegno di interesse (n=15), e 7 studi già inclusi in una revisione sistematica inclusa (Koh 2018).

Infine, 11 studi sono stati inclusi.

Tabella descrizione degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Campione (pazienti)	Intervento sperimentale	p16 status	Sensibilità % Specificità % Valore predittivo
Koh (2018a)	Revisione sistematica	34 studi inclusi con un totale di 1467 pazienti con melanoma invasivo primitivo della cute, 117 Spitz nevi, 26 Spitz/melanoma desmoplastici	p16 IHC Anticorpi utilizzati: N20 e C20 Santa Cruz; JC8 Santa Cruz; SC1661-F12 Santa Cruz; 1F4 Santa Cruz; F12 Santa Cruz; SC-46 Santa Cruz; SC-468 Santa Cruz; SC-469 Santa Cruz; 151262 Pharmingen; G175-405 Pharmingen /Becton Dickinson; 6H12 Novocastra; 16P04 JC-2 Lab Vision /Neomarkers; AB-4 16p04 Neomarkers; E6H4 mtm Laboratories / Ventana/ Dakocytomation	p16 + in melanoma invasivo primitivo: da 12% a 93% p16+ in nevi di Spitz: da 68% a 100% p16+ in nevo di spitz /melanomi desmoplastici: da 18.2% a 100%	Nevi di Spitz?: p16+ Sensibilità: 80% p16+ Specificità: 100% Valore predittivo positivo 100%; Valore predittivo negativo 88,8% Melanoma invasivo primitivo ^b : p16+ Specificità: 47% Valore predittivo negativo 33%
Garrido-Ruiz (2010)	Studio osservazionale	28 nevi di Spitz 62 MM VGP non-spitzoidi	IHC - p16 clone (F12 Santa Cruz)	Nevi di Spitz: 26/26 (100%) p16+. MM VGP 55/62 (89%) p16+	ND
Uguen (2015)	Studio osservazionale	2 sets indipendenti di 308 e 62 casi 74 nevi; 156 MM primitivi; 78 metastasi	IHC – doppia colorazione p16-Ki-67 p16 (clone E6H4, Ventana-Roche Diagnostics)	Sensibilità 97.4 % Specificità 97.3% Nevi 60.5 % p16+ MM primitivi 24.8 % p16+ Metastasi 16.2 % p16+ (p <0.001)	ND
Harms (2016)	Studio osservazionale	24 lesioni spitzoidi benigne 27 lesioni borderline 19 lesioni maligne	IHC - p16 CINtec Ab monoclonale ab (prediluito; Ventana/Roche).	24/24 (100%) Nevi di Spitz: 100% p16+ AST: 74,1% p16+ SSM: 84,2% p16+	Sensibilità 15,8% Specificità 100% (Spitz vs SSM)
Koh (2018b)	Studio osservazionale	14 nevi 20 MM nevoidi; pazienti in gravidanza	IHC - p16 CINtec Histology Kit, clone E6H4	Nevi: 81% p16+ in >5%. MM: 35% p16+ in p16+ in >5%	ND
Uguen (2018)	Studio osservazionale	57 Nevi 44 MM	IHC tripla (p16/Ki-67/HMB-45) - p16 (clone E6H4, prediluted, Ventana-Roche Diagnostics)	Nevo: Score <4 MM: Score >4	ND
Wiedemeyer (2018)	Studio osservazionale	50 nevi di Spitz acrali 10 MM acrali lentiginosi 10 nevi acrali	IHC – p16 E6H4 Roche Diagnostics	Nevi di Spitz: 90.5% P16+ in >75% dei melanociti dermici MM acrale lentiginoso: p16+ in <50% dei melanociti dermici, con 9 casi (90%) con colorazione <25%. Nevi acrali: 100% p16+ in > 75% dei melanociti	ND
Mesbah Ardakani (2020)	Studio osservazionale	12 nevi mitoticamente attivi 13 MM nevoidi	IHC - p16 (Clone E6H4, Ventana)	Nevi: 100% p16+ MM: 30% p16+ (P = 0.0004).	ND
Milman (2020)	Studio osservazionale	21 nevi congiuntivali 15 lesioni melanocitarie congiuntivali ad incerto potenziale di malignità 25 MM congiuntivali	IHC – p16 (ab monoclonale p16 Ventana)	MM versus Nevo: p16 (% nuclei positivi P< .001; H-score nucleare P< .001; % positività citoplasmatica P = .08; H-score citoplasmatico P = .03)	ND

				In analisi multivariata, H-score nucleare p16 ≤ 115 è significativo ($P = 0.04$).	
Oaxaca (2020)	Studio osservazionale	80 nevi 23 MM	IHC - p16 (ab monoclonale E6H4, Ventana)	Perdita completa di p16 Nevi: 0% MM nevoidi: 12,5% MM su nevo: 33% MM non nevoide: 66%	ND
See (2020)	Studio osservazionale	87 nevi nodali 81 metastasi linfonodali di MM	IHC - p16 (ENZ-ABS377-0200, ENZO Life Sciences)	p16+ in $\leq 50\%$ dei nuclei nei MM metastatici e nevi nodali (AUC = 0.77, 95 % CI 0.68–0.86).	Sensibilità: 66% Specificità: 88% (p16+ in $\leq 50\%$ dei nuclei per identificare MM)
a: dato riportato nello studio di Stefanaki 2007; b: dato riportato nello studio di Donigan 2017 MM: melanoma; ND: Non disponibile					

Sintesi dei risultati degli studi.

Sono stati valutati 10 studi osservazionali e 1 revisione sistematica. In 10 studi (Koh (2018a), Garrido-Ruiz (2010), Uguen (2015), Harms (2016), Koh (2018b), Uguen (2018), Wiedemeyer (2018), Mesbah Ardakani (2020), Milman (2020), Oaxaca (2020)) sono stati analizzati nevi e melanomi primitivi della cute; in 1 studio (See (2020)) sono stati analizzati tessuti di linfonodo con nevi nodali e localizzazioni metastatiche linfonodali ed in 1 studio (Milman (2020)) nevi e melanoma congiuntivali. Tutti gli studi hanno valutato l'espressione immunoistochimica di p16; in 9 studi (Koh (2018a), Garrido-Ruiz (2010), Harms (2016), Koh (2018b), Wiedemeyer (2018), Mesbah Ardakani (2020), Milman (2020), Oaxaca (2020), See (2020)) in singola colorazione, in 1 studio (Uguen 2015) in doppia colorazione (p16 e Ki67) e in 1 studio (Uguen 2018) in tripla colorazione (p16, Ki67 e HMB45). In 2 studi (Koh 2018a, Garrido-Ruiz 2010) sono stati utilizzati anticorpi Santa Cruz, in 7 (Uguen (2015), Harms (2016), Uguen (2018), Wiedemeyer (2018), Mesbah Ardakani (2020), Milman (2020), Oaxaca (2020)) anticorpi Ventana-Roche, in 1 studio CIN e in 1 studio ENZO. La metodologia di valutazione dell'espressione è risultata eterogenea. La sensibilità è stata riportata in 3 studi (Koh 2018a, Harms 2016, See 2020) con un range di 15,8-80%. La specificità è stata riportata in 3 studi (Koh 2018a, Harms 2016, See 2020) con un range di 88-100%. In 1 studio è stato riportato il valore predittivo positivo (VPP) e il valore predittivo negativo (VPN) rispettivamente 100% e 88,8-33% (Koh 2018a). In 1 studio (See 2020) la sensibilità e specificità è stata valutata in $\leq 50\%$ dei nuclei nei melanomi metastatici e nei nevi linfonodali.

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE:

Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata BASSA.

- ❖ **Rischio di bias:** Non importante
- ❖ **Inconsistenza:** Non importante
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Non importante
- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** Non rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

L'analisi degli studi mostra che il test immunoistochimico con p16 può essere utile in supporto alla diagnosi istopatologica in specifici contesti e diagnosi differenziali di categorie di lesioni melanocitarie ambigue ma che il risultato dell'analisi immunoistochimica deve sempre essere interpretato nel contesto della morfologia ed in integrazione con altri biomarcatori. Il risultato ottenuto con p16 non deve essere considerato esclusivo per assenza o presenza di malignità, e particolare attenzione deve essere posta ai falsi negativi. I rischi principali dell'esecuzione del test sono la scarsa standardizzazione e la variabilità inter-laboratorio. Il bilancio benefici/rischi della valutazione immunoistochimica di p16 in correlazione con la morfologia ed in integrazione con altri marcatori immunoistochimici è stato considerato favorevole.

5. La refertazione del melanoma cutaneo

La discrepanza di refertazione istopatologica può essere responsabile di differenze significative nella gestione clinica dei pazienti affetti da melanoma (Patrawala 2016, Santillan 2010). Per questa ragione, è suggerito un referto sinottico (Valenstein 2008, Nakhleh 2011) e standardizzato secondo le attuali linee guida internazionali (Scolyer 2020, CAP 2021).

5.1 Il modello di refertazione consigliato dal Panel

In considerazione del sistema classificativo WHO 2018 (Elder 2018) e di stadiazione AJCC VIII Ed. (AJCC Cancer Staging 2017) il panel raccomanda di includere nel referto istopatologico del melanoma primitivo i seguenti parametri:

- Istotipo
- Fase di crescita
- Spessore secondo Breslow
- Ulcerazione
- Microsatellitosi
- Numero mitosi/mm²
- Livello di Clark
- Linfociti infiltranti il tumore (TILs)
- Regressione
- Invasione linfovascolare
- Neurotropismo
- Componente nevica associata
- Elastosi solare dermica
- Distanza dai margini laterali e profondo (in mm)
- Stadiazione (pT)

5.2 Parametri istopatologici

Istotipo

Le categorie diagnostiche riportate nella Classificazione dei Tumori della Cute della Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization – WHO/IARC, Elder 2018, Elder 2020) costituiscono il riferimento attuale per la classificazione istopatologica dei melanomi. L'istotipo non è considerato un fattore prognostico indipendente (AJCC Cancer Staging 2017).

Fase di crescita

La fase di crescita verticale (invasiva/tumorigenica) del melanoma condiziona in maniera determinante la prognosi (Clark 1989, Guerry 1993). Nella fase di crescita verticale, infatti, il melanoma acquisisce la capacità di metastatizzare per via linfatica e/o ematica. Si definisce fase di crescita verticale la presenza di un nodulo dermico espansivo di dimensioni maggiori rispetto agli aggregati intraepidermici e/o la presenza di figure mitotiche nella componente melanomatosa invasiva. Il referto istopatologico dovrebbe pertanto contenere questa informazione eccetto che per il melanoma nodulare che presenta per definizione un pattern di crescita verticale.

Spessore di Breslow

Lo spessore di Breslow del melanoma primitivo continua a costituire il principale fattore predittivo di prognosi (Guerry 1993, Breslow 1970). 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. L'VIII Ed. del manuale di stadiazione AJCC/TNM raccomanda di aggiustare la valutazione dello spessore di Breslow al più vicino valore di 0.1 mm, per l'evidente imprecisione di una misurazione con valori di aggiustamento allo 0,01, in particolare per melanomi con spessore ≤ 1 mm. Nello specifico, eseguire una misurazione con oculare metrico al secondo decimale (0,01 mm) e riportarla sul referto arrotondata al decimale più prossimo (0,1 mm): esempio: 0,75 mm – 0,84 mm → riportati come 0,8 mm e 0,95 – 1,04 mm → riportato come 1,0 mm.

Microsatelliti e neurotropismo o invasione linfovaskolare non devono essere inclusi nella valutazione dello spessore di invasione. In caso di istotipi di melanomi peculiari privi di componente epidermica (melanomi su nevo blu) dovrebbe essere riportato lo spessore del tumore specificando che non si tratta di una misurazione di Breslow usuale.

Mitosi

Sebbene l'indice mitotico non sia più utilizzato come criterio prognostico per la categoria T1 dei melanomi cutanei primitivi (AJCC Cancer Staging VIII Ed. 2017), esso verrà verosimilmente inserito nei nuovi modelli prognostici personalizzati nel prossimo futuro. Si raccomanda pertanto di valutare il numero delle mitosi su

sezioni colorate con ematossilina ed eosina a partire dall'area dermica con maggior attività mitotica, c.d. hot-spot, estendendo la conta ai campi adiacenti per una superficie di 1 mmq. Se non sono presenti hot spot e le mitosi sono sparse random si seleziona un campo dove sia presente una mitosi e si estende la conta per un'area pari a 1 mm². Se la componente invasiva risulta estesa per un'area <1mm, se si reperisce una sola mitosi dovrà essere riportata sul referto 1 mitosi/mm²; se non si reperiscono mitosi allora 0 mitosi/mm². In generale, in caso di assenza di mitosi, si raccomanda di riportare "0" in refertazione, piuttosto che "non identificato" o "<1 mitosi/mmq", sebbene tutte queste modalità vengano considerate equivalenti ai fini dell'inserimento nei registri di patologia. Ai fini della refertazione, per la valutazione routinaria dell'indice mitotico, non è indicato l'utilizzo di sezioni aggiuntive né indagini immunoistochimiche quali utilizzo di anticorpo anti-pHH3 (fosfo-istone H3).

Quesito 4 GRADE: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere il numero di mitosi/mm² a fini prognostici?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di inserire nel referto il numero di mitosi/mm² nella diagnosi istopatologica del melanoma invasivo.

COI: M. Mandalà, D. Massi.

La forza della raccomandazione è stata definita come condizionata a favore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1425 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 41 studi. 26 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no esito di interesse (17), no intervento di interesse (4), no popolazione con melanoma cutaneo (n=1), no confronto di interesse (n=1), e no disegno di interesse (n=3).

Nessun studio ha confrontato il fatto di riportare il numero di mitosi/mm² nella diagnosi istopatologica rispetto a non riportarlo. Per questo motivo abbiamo cercato gli studi dove era stato riportato il numero di mitosi/mm² e hanno confrontato gruppi di pazienti con diversi numeri di mitosi/mm².

Infine, sono stati inclusi un totale di 15 studi.

Si veda l'Evidence Profile e l'Evidence to Decision framework in Appendice 1.

Sintesi dei risultati degli studi.

Sono stati inclusi un totale di 15 studi osservazionali retrospettivi che hanno incluso un totale di 27426 pazienti (Massi 2000, Tejera-Vaquerizo 2015, Maurichi 2020, Piñero-Madrona 2019, Egger 2019, Tejera-Vaquerizo 2019, Barnica 2013, Chang 2018, Tejera-Vaquerizo 2017, Mandalà 2017, Laks 2017, Allard-Picou 2018, Namikawa 2018, Michielin 2019, Evrard 2018, Conic 2019). Gli studi dove è stato possibile confrontare i pazienti che avevano un valore di mitosi/mm² <1 rispetto un valore di mitosi/mm² ≥1 sono stati analizzati quantitativamente (9 studi). Questi studi hanno confrontato i pazienti che avevano un valore di mitosi/mm² <1 con i pazienti che avevano un valore di mitosi/mm² ≥1, e hanno valutato l'impatto del valore di mitosi/mm² in relazione alla sopravvivenza globale (1 studio), sopravvivenza libera da malattia (3 studi) e positività del linfonodo sentinella (3 studi). Negli studi che hanno valutato l'impatto sulla sopravvivenza globale, è stato riscontrato un rischio relativo pari a 4.84 volte inferiore di morte nei pazienti che avevano un valore di mitosi/mm² <1 rispetto i pazienti che avevano un valore di mitosi/mm² ≥1. Per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia, in 3 studi è stato riscontrato un rischio relativo di 3,93 volte inferiore nei pazienti con un valore di mitosi/mm² <1. È stato riscontrato un rischio di 2,27 volte inferiore di avere la positività del linfonodo sentinella per pazienti con un valore di mitosi/mm² <1.

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE:

Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della tipologia di studi considerati (studi osservazionali retrospettivi) e per mancanza di generalizzabilità (il confronto tra gli studi era di <1 vs ≥1 e non era un confronto fra riportare il numero di mitosi/mm² vs non riportarlo)

❖ **Rischio di bias:** Non importante

- ❖ **Inconsistenza:** Non importante
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Serio (il confronto tra gli studi era di <1 vs ≥ 1 e non era un confronto fra riportare il numero di mitosi/mm² vs non riportarlo)
- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** Non rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Sulla base delle indicazioni degli studi, la valutazione del bilancio benefici/rischi è a favore dei benefici in quanto la valutazione del numero di mitosi consente di identificare pazienti a rischio più alto di positività del SLN, recidiva di malattia e ridotta sopravvivenza. I rischi principali nella valutazione di questo parametro sono rappresentati dalla possibile discordanza interosservatore ed eterogeneità intratumorale.

Livello di Clark

In considerazione della sua scarsa riproducibilità fra diversi patologi, a causa della difficoltà di riconoscere l'interfaccia tra derma papillare e derma reticolare in presenza di marcata elastosi solare dermica, il livello di Clark non è incluso nell'attuale sistema di stadiazione AJCC (VIII Ed.), ma viene riportato nel referto istopatologico come parametro opzionale del melanoma primitivo (Gershenwald 2017, CAP 2021).

Ulcerazione

La presenza di ulcerazione si conferma come variabile prognostica di sicuro impatto per il melanoma in fase verticale (CAP 2021) ed è compresa nell'attuale stadiazione (AJCC Cancer Staging Manual VIII ed.). Allo stato attuale, la presenza di ulcerazione nel melanoma *in situ* non ha ricadute sullo staging (CAP 2021). Recenti evidenze suggeriscono che l'estensione dell'ulcerazione possa influire maggiormente sulla previsione dell'outcome rispetto al semplice report di ulcerazione presente/assente (In 't Hout 2012; Namikawa K 2018, da CAP 2021, Portelli 2020), ma questo parametro non è ancora incluso nel sistema di stadiazione AJCC/TNM. La presenza di ulcerazione deve essere valutata istologicamente (Gershenwald 2017, CAP 2021), ed è definita dalla presenza di: i) interruzione dell'epidermide a tutto spessore compreso lo strato corneo; ii) evidenza di fenomeni reattivi (depositi di fibrina, neutrofili); iii) iperplasia reattiva o

assottigliamento dell'epidermide adiacente, in assenza di trauma o recente procedura chirurgica in anamnesi. In assenza di manifestazioni di reazione dell'ospite quali fibrina, neutrofili e/o tessuto di granulazione l'ulcerazione non deve essere segnalata. Esistono tuttavia dei rari casi in cui non è possibile stabilire con certezza se l'assenza di epidermide a tutto spessore sia dovuta a fattori artefattuali o reale ulcerazione, in tal caso il melanoma dovrebbe essere segnalato come ulcerato (AJCC Cancer Staging Manual VIII ed.).

Linfociti infiltranti il tumore (TILs)

Pur con non uniformi segnalazioni in letteratura, esiste un consolidato trend di correlazione fra presenza di linfociti infiltranti il tumore (TILs) e prognosi favorevole dei MM primitivi, ed in particolare con la predittività di positività di linfonodo sentinella (Sinnamon 2018, Azimi 2012, Mandalà 2009) e sopravvivenza (Cintolo 2013, Clemente 1996, Taylor 2007, Thomas 2013, Fortes 2021). É attualmente consigliato l'inserimento del parametro TILs nel referto anatomopatologico del MM primitivo, 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 (Azimi 2012) non sono stati ad oggi validati.

Per quanto riguarda la valutazione dell'immunofenotipo dell'infiltrato infiammatorio, vi è ad oggi un numero limitato di studi in merito alla specifica composizione immunofenotipica dei TIL nel melanoma. Ad oggi, mancano ancora protocolli standardizzati di immunofenotipizzazione e quantificazione dei risultati (Meneveau 2021), con riferimento all'uso di immunoistochimica singola o multipla, analisi semiquantitativa convenzionale o analisi di immagine su preparati digitali (Maibach 2020; Nishimura 2000). Pur con le limitazioni intrinseche alla limitata disponibilità di studi specifici, l'immunofenotipo sembra avere un ruolo nell'efficacia della risposta immune locale contro il melanoma. La prevalenza di cellule T CD8+ è segnalata in particolare fra i fattori correlati ad un migliore outcome clinico al contrario della infiltrazione da cellule T Tregs (Viguier 2004).

Quesito 5: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere la valutazione dei TILs a fini prognostici?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di inserire nel referto del melanoma primitivo la valutazione dei TIL in fase di crescita verticale in base alle categorie “assente”, presente “non brisk”, presente “brisk”.

COI: C. Clemente.

La forza della raccomandazione è stata definita come condizionata a favore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2877 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 40 studi di cui 31 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: non intervento di interesse (n= 8), non popolazione di interesse (n=4), no esito di interesse (n=1), Abstract (n=4), Revisioni narrative della letteratura (n=13) e lettera (n=1).

Infine, 9 studi sono stati inclusi.

Tabella descrizione degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Campione	Criteri di selezione dei partecipanti	Trattamento sperimentale	SLN positivity	Recurrence	Overall survival
Cintolo (2013)	Osservazionale retrospettivo	161 MM VGP >4mm	MM primitivi VGP >4mm con valore mediano di FU di 6.8 anni	TIL (<i>presenti</i> , includenti brisk e non-brisk vs <i>assenti</i>)	ND	La presenza dei TIL e l'assenza di regressione RGP-associata sono risultati associati con migliore prognosi, indipendentemente dalla presenza di RND (<i>regional node disease</i>).	Sopravvivenza Melanoma-specifica Analisi univariata: La presenza di TIL risulta associata con la sopravvivenza melanoma-specifica (p= 0.0003).

							Analisi multivariate: assenza di TIL (HR 2.6, p <0.001) e presenza di regressione (HR 1.87, p= 0.021) e RND (HR= 5.14, p< 0.0001) si associano a melanoma-specific survival.
Sinamon (2018)	Osservazionale retrospettivo	1214 MM >076 mm VGF, clinicamente localizzati + biopsia SLN	MM primitivi VGP >0.76mm con biopsia SLN e valutazione TIL. Valore mediano di FU 5.1 aa	TIL (brisk vs non-brisk vs assenti)	SLN+ associato a TIL negli uomini (brisk 3.8%; non-brisk 16.9%; assenti 26.6%, p< 0.001). Nessuna associazione fra TIL e SLN+ nelle donne (p= 0.49).	ND	TIL brisk associati a prolungata OS (p=0.038) negli uomini. (Negli uomini: all'analisi univariata, prolungata OS per TIL brisk (HR 0.43, p= 0.038). OS a 5 aa: 86.5% per brisk, 78.1 per non-brisk, 72.5% per assenti) Perdita di significatività (p=0.42) dopo aggiustamento per status SLN. Nessuna associazione fra TIL ed OS nelle donne (brisk HR 0.97, p= 0.95; non-brisk HR 1.06, p= 0.85); OS a 5 aa: 89.7% per brisk; 86.8% per non-brisk; 90.0% per assenti.
Clemente (1996)	Osservazionale retrospettivo	285 MM primitivi VGP	MM primitivi VGP con almeno 10 anni di FU	TIL (brisk vs non brisk vs assenti)	ND	ND	OS a 5 aa: Brisk 77%; Non-brisk 53%; Assenti 37% OS a 10 aa: Brisk 55% Non-brisk 45% Assenti 27% Analisi multivariata: Brisk: R risk 0.567629 Non-brisk: R risk 0.718102 Assenti: R risk 1 (p=0.04)
Taylor (2007)	Osservazionale retrospettivo	887 MM primitivi	MM primitivi con linfonodi clinicamente negativi e sottoposti a	TIL (brisk vs non brisk vs assenti)	Brisk (4% SLN+) Non-brisk (16% SLN+) Assenti (26%)	DFS a 5 aa: TIL brisk 80%, TIL non-brisk 71.4%, TIL assenti 67.1%	OS a 5 aa: TIL assenti 75% TIL presenti 76% (ns)

			biopsia del SLN		SLN+) Analisi univariata: P=0.004 (OR 0,51, 95%CI 0,35-0,74) Analisi multivariata P=0.003 (OR 0,48, 95% CI 0,32-0,71)	(p=0.25) Recidive totali: TIL assenti 26% TIL non brisk 18% TIL brisk 18%	
Azimi (2012)	Osservazionale retrospettivo	1.865 MM primitivi con spessore $\geq 0,75$ mm	Pazienti con MM primitivo $\geq 0,75$ mm di spessore	Grado TIL 0,1,2,3	Positività del SLN TIL grade 0: 27,8% TIL grade 1: 20,1% TIL grade 2: 18,3% TIL grade 3: 5,6% Adjusted OR 0,67 95%CI 0,55-0,82 (p<0.001)	RFS Grado TIL HR 0,70 (95%CI: 0,61-0,81, p<0.001) RFS (variabile categorica) TIL grado 1: HR 0,76 (95%CI 0,61-0,94, p=0.01) TIL grado 2: HR 0,65 (95%CI 0,46-0,91, p=0,01) TIL grado 3: HR 0,04 (95%CI 0,01-0,17, p<0.001)	MSS Grado TIL HR 0,66 (95%CI 0,55-0,79, p<0.001) MSS (variabile categorica) TIL grado 3 100% TIL grado 2 83,9% TIL grado 1 100% TIL grado 0 78% (p<0.001) TIL grado 1: HR 0,79 (95%CI 0,60-1,03, p=0.08) TIL grado 2: HR 0,67 (95%CI 0,44-1,03, p=0,06)
Thomas (2013)	Osservazionale retrospettivo	3,330 MM primitivi cutanei invasivi da 2.845 pazienti	MM primitivi cutanei invasivi	Grado TIL: assenti, non-brisk, brisk.	ND	ND	TIL brisk vs non-brisk sono risultati associati a più basso stadio sec AJCC rispetto ai TIL assenti (Ptrend _ .001). La morte per melanoma è risultata inferiore del 30% per i nonbrisk TIL grade (hazard ratio [HR], 0.7; 95% CI, 0.5 to 1.0) e del 50% lper i brisk (HR, 0.5; 95% CI, 0.3 to 0.9) rispetto ai TIL assenti, dato aggiustato per età, sesso, sede, e stadio AJCC.
Fortes (2015)	Osservazionale retrospettivo	4133 MM primitivi cutanei	MM primitivi cutanei	TIL 1 (scarsi), 2 (moderati), 3 (marcati)	ND	ND	10-year survival rate per TILs scarsi, moderati e marcati: 88.0, 92.2, e 97.0%, rispettivamente Analisi multivariata: TIL marcati si associano ad un rischio inferiore di decesso (HR 0.32; 95% CI 0.13–0.82)

							Includendo lo stato del linfonodo nell'analisi multivariata, si mantiene effetto protettivo dei TIL marcati (HR 0.37; 95% CI 0.15–0.94)
Dos Santos (2019)	Studio trasversale	137 MM sottili	MM cutanei sottili sottoposti a biopsia del SLN	TIL: negativi, scarsi, moderati, marcati	TIL moderati/marcati riduce di 5 volte il rischio di sviluppare metastasi linfonodali OR=0.20 (0.05-0.72 95% CI, p=0.014).	ND	ND
Fortes (2021)	Osservazionale retrospettivo	4133 MM primitivi		TIL 1 (scarsi), 2 (moderati), 3 (marcati)	Elevati livelli di TIL si associano a inferior rischio di metastasi (OR 0,51; 95%CI 0,19-1,34, p=0,172 TIL fattore indipendente di metastasi al SLN (OR 0,46, 95%CI 0,23-0,96, p=0,037) (Le donne con TIL moderati/marcati hanno rischio inferiore di sviluppare malattia linfonodale.	ND	TIL moderati/marcati sad un decrement di 10 volte del rischio di mortalità a 10-yaa (HR 0,10, 95% CI 0,01-0,87) nelle donne con malattia linfonodale.

ND: Non disponibile

Sintesi dei risultati degli studi.

Sono stati valutati 8 studi osservazionali/retrospettivi (Cintolo 2013; Sinnamon 2018; Clemente 1996; Taylor 2007; Azimi 2012; Thomas 2013; Fortes 2015; Fortes 2021), ed 1 studio trasversale (Dos Santos 2019). Per gli studi osservazionali, in 1 studio (Cintolo 2013) sono stati valutati 161 casi di MM primitivo VGF >4mm con valore mediano di FU di 6.8 anni; in 2 studi (Sinnamon 2018; Azimi 2012) rispettivamente 1214 e 1.865 MM VGF >0.76 (in 2 con biopsia SLN); in 2 studi (Clemente 1996; Taylor 2007) rispettivamente 285 MM VGF con almeno 10 anni di FU e 887 MM primitivi VGF N0 con biopsia del SLN; in 3 studi sono stati valutati rispettivamente 3.330 MM primitivi cutanei invasivi da 2.845 pazienti (Thomas 2013), e 4133 casi di MM primitivi cutanei (Fortes 2015; Fortes 2021). L'unico studio trasversale (Dos Santos 2019) ha valutato 137 MM sottili.

La metodologia di valutazione dei TIL è risultata eterogenea: brisk vs non-brisk vs negativi in 4 studi (Sinnamon 2018; Clemente 1996; Taylor 2007; Thomas 2013); scarsi-moderati-marcati in 2 studi (Fortes 2015; Fortes 2021); presenti (comprendenti brisk e non-brisk) vs assenti in 1 studio (Cintolo 2013); assenti vs scarsi vs moderati vs marcati in 2 (Azimi 2012, Dos Santos 2019).

In 1 lavoro (Azimi 2012) è stata riscontrata positività del SLN del 27.8% per TIL 0, 20.1% per TIL grado 1, 18.3% per TIL grado 2 e 5.6% per TIL grado 3; 1 studio (Dos Santos 2019) ha riscontrato una riduzione di 5 volte del rischio di metastasi al SLN nei casi di MM primitivi con TIL moderati/marcati (OR=0.20 (0.05-0.72 95% CI, p=0.014). Analogamente, in 1 studio (Fortes 2021) elevati livelli di TIL sono risultati associati con un decremento del rischio di metastasi (OR 0,51; 95%CI 0,19-1,34, p=0,172), ed in particolare i TIL sono risultati un fattore predittivo indipendente di positività del SLN nel sesso femminile (OR 0,46, 95%CI 0,23-0,96, p=0,037).

La sopravvivenza melanoma-specifica è risultata, in 1 lavoro (Cintolo 2013), associata con la presenza dei TIL (p= 0.0003) e, all'analisi multivariata, è risultata significativa l'assenza di TIL (HR 2.6, p <0.001) e la presenza di regressione (HR 1.87, p= 0.021) e RND (HR= 5.14, p< 0.0001).

L'associazione dei TIL con una migliore prognosi dei MM è stata riscontrata: in 1 studio (Cintolo 2013), se in assenza di regressione RGP-associata, indipendentemente dalla presenza di malattia nodale regionale; in uno studio (Taylor 2007) con DFS a 5 anni dell'80% per TIL brisk, vs 71.4% per TIL non-brisk e 67.1% per TIL assenti, con recidive totali del 18% per TIL brisk, vs 26% TIL non-brisk e 26% TIL assenti.

L'OS a 5 anni è risultata, nello studio 3, corrispondente al 77% per i Brisk, 53% per i non-brisk, e 37% per TIL assenti. L'OS a 10 anni, per i Brisk è risultata del 55%, per i non-brisk del 45% e per TIL assenti del 27%. (Analisi multivariata: Brisk: R risk 0.567629, Non-brisk: R risk 0.718102, Assenti: R risk 1 (p=0.04).

Un ulteriore studio (Taylor 2007) non ha riscontrato significative differenze fra l'OS a 5 anni in caso di TIL assenti (75%) vs presenti (76%), mentre ha evidenziato DFS a 5 anni dell'80% per TIL brisk, 71.4% per non-brisk e 67.1% per TIL assenti (p= 0.25).

La sopravvivenza a 10 anni, nello studio 5, è risultata dell'88.0% per i TIL scarsi, 92.2% per i TIL moderati e 97.0% per i TIL marcati, con rischio inferiore di decesso per i TIL marcati all'analisi multivariata (HR 0.32; 95% CI 0.13–0.82), anche includendo lo stato del SLN (HR 0.37; 95% CI 0.15–0.94), ed una riduzione

di 10 volte del rischio di mortalità a 10 anni è stata registrata anche nello studio 9 (HR 0,10, 95% CI 0,01-0,87), ma nella popolazione femminile.

Uno studio (Sinnamon 2018) ha evidenziato l'associazione fra TIL brisk e prolungata OS ($p=0.038$) negli uomini (HR 0.43, $p=0.038$. OS a 5 anni: 86.5% per brisk, 78.1 per non-brisk, 72.5% per assenti) Lo studio ha evidenziato la perdita di significatività ($p=0.42$) dei TIL dopo aggiustamento per status del SLN, e nessuna associazione fra TIL ed OS nelle donne (brisk HR 0.97, $p=0.95$; non-brisk HR 1.06, $p=0.85$; OS a 5 anni: 89.7% per brisk; 86.8% per non-brisk; 90.0% per TIL assenti).

La presenza di TIL è risultata associata a prognosi favorevole (predittività di positività di linfonodo sentinella e sopravvivenza) nella maggior parte degli studi, sebbene le popolazioni-studio ed il sistema di grading dei TIL non siano omogenei. I sistemi alternativi di grading dei TIL, recentemente proposti da alcuni gruppi di studio, non sono, ad oggi, validati.

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE:

Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa rischio di distorsione e per eterogeneità tra gli studi.

- ❖ **Rischio di bias:** Abbassata di un livello la certezza nelle prove per alto rischio di distorsione (alto rischio di bias di selezione, mancanza di gruppo di confronto)
- ❖ **Inconsistenza:** Seria (eterogeneità tra i risultati degli studi)
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Non importante
- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** Non rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato favorevole in quanto la valutazione dei TIL consente di identificare i pazienti a maggiore rischio di positività del SLN, recidiva di malattia e ridotta OS. I rischi sono legati alle possibili discordanze interosservatore ed eterogeneità intratumorale.

Regressione

Il significato prognostico della regressione (intesa come sostituzione/obliterazione parziale o completa dei melanociti neoplastici associata ad infiltrato infiammatorio mononucleare, melanofagi e/o neovascolarizzazione e fibrosi dermica) è oggetto di ampio dibattito nella comunità scientifica internazionale da decenni. La regressione nel melanoma è un processo dinamico e rappresenta un continuum di modificazioni dermiche comprendenti, in fase iniziale, la comparsa di un infiltrato infiammatorio mononucleare linfocitario e lo sviluppo di processi neoangiogenetici e, in fase più avanzata, la diminuzione fino all'assenza della componente linfocitaria, la comparsa di melanofagi e l'affermarsi di fenomeni di fibrosclerosi con obliterazione focale o diffusa della neoplasia (cosiddetta fase tardiva/avanzata o non-infiammatoria).

Alcuni studi hanno dimostrato che la regressione nel melanoma si associa ad una ridotta sopravvivenza e prognosi sfavorevole (Slingluff CL 1988, Ronan 1987, Blessing 1992, Sondergaard 1985), particolarmente nei MM sottili, mentre altri studi più recenti hanno riportato che la presenza di fenomeni di regressione ha un significato prognostico favorevole (Morris 2008, Ribero 2013) o non influisce sulla prognosi (Mc Clain 2012). In una meta-analisi condotta su 8557 pazienti, la presenza di regressione istologica è risultata protettiva sul rischio di mortalità per melanoma (Ribero 2018). In relazione alla correlazione tra fenomeni di regressione e stato del linfonodo sentinella, vi sono analogamente risultati discordanti (Aung 2017, Ribero 2019). In una revisione sistematica e meta-analisi della letteratura, il rischio di SLN positivo è risultato minore nei pazienti con regressione istologica rispetto al sottogruppo di pazienti con melanoma cutaneo senza regressione (Ribero 2015). La regressione si è dimostrata essere associata a minor rischio di SLN positivo anche in un più recente studio multicentrico italiano condotto su melanomi cutanei con spessore di Breslow >1mm (Ribero 2019). Uno studio recente (Aivazian 2021) condotto su 8.693 MM primitivi consecutivi esaminati presso una singola istituzione ha mostrato non solo una associazione fra presenza di regressione e minor spessore sec. Breslow, più basso indice mitotico e assenza di ulcerazione ($p<0.0001$) ma, inoltre, in analisi multivariata, un valore predittivo per SLN negativo quando la regressione è associata a TIL

($p < 0.0001$). I pazienti con melanoma associato a regressione in combinazione con TIL hanno mostrato più lunga sopravvivenza ed intervallo libero da malattia ed un minor rischio di recidive (Aivazian 2021). Tuttavia, per il sottogruppo di pazienti con MM in stadio III, l'analisi multivariata ha restituito un trend opposto, attribuendo alla regressione un ruolo prognostico sfavorevole in termini di OS, RFS e MSS (Aivazian 2021). Tale dato risulta discordante con precedenti studi in cui la regressione è risultata prognosticamente favorevole nel sottogruppo dei pazienti con melanoma cutaneo e SLN positivo (Zugna 2018).

La causa principale della discordanza dei dati osservati in letteratura in relazione al ruolo prognostico e predittivo della regressione istologica, è per lo più riconducibile alla mancanza di standardizzazione nella sua definizione. La regressione in alcuni studi è infatti riportata come “presente vs assente” mentre in altri è ulteriormente caratterizzata in base alla fase: “iniziale vs intermedia vs avanzata” oppure “attiva vs tardiva/consolidata” o essa è classificata in base all'estensione orizzontale ($>50\%$, $50-75\%$ oppure $>75\%$).

Il protocollo del College of American Pathologists (CAP) del 2021 (<https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>) suggerisce di riportare la regressione come: assente vs. presente $<75\%$ vs. presente $\geq 75\%$.

La valutazione della misurazione della profondità della regressione in aggiunta allo spessore del tumore sec. metodo Breslow non è raccomandata. Inoltre, in presenza di estesi fenomeni di regressione con residua componente intraepidermica, si suggerisce di riportare nel referto istopatologico: “Melanoma con estesi fenomeni di regressione e residua componente di melanoma *in situ*” anziché “melanoma *in situ* con presenza di fenomeni di regressione”.

Quesito 6: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere l'estensione della regressione ove presente ai fini di discutere eventuale biopsia del linfonodo sentinella?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di riportare nel referto del melanoma primitivo l'estensione della regressione sec. il protocollo CAP 2021 ovvero assente vs presente <75% vs presente ≥75%.

COI: A. Cassisa.

La forza della raccomandazione è stata definita come condizionata a favore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2994 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 40 studi di cui 32 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: non intervento di interesse (n= 17), uno studio confrontava pazienti con melanoma sottile metastatizzante contro un gruppo di pazienti con melanoma sottile non metastatizzante (n=1), Abstract (n=6) e Revisioni narrative della letteratura (n=7), non dati estraibili (n=1).

Infine, 8 studi sono stati inclusi.

Tabella descrizione degli studi inclusi

Autore, anno	Disegno di studio	Campione	Criteri di selezione dei partecipanti	Trattamento sperimentale	Positività SN	Disease Free Survival/recidive	Overall survival	Note
Ribero (2019)	Studio osservazionale/retrospettivo multicentrico (18 anni consecutivi)	Popolazione iniziale: 1182 pazienti con MM primitivo, Breslow >1mm Popolazione effettiva inclusa nello studio:	MM primitivi cutanei >1 Breslow con FU completo	Regressione (presente, <75% dell'estensione e della lesione; presente, >75%; assente;	Rischio LSB+ inferiore nei pazienti con MM >1 mm RG+ rispetto agli RG- (24.4% vs 31.6%,	Analisi multivariata: nessuna associazione fra MM >1mm RG+ e DFS (HR 1.11, 95%; intervallo di	Analisi multivariata: nessuna associazione fra MM >1mm RG+ e MSS (HR 1.05, 95%; intervallo di confidenza	

		954 pz, 304 RG+ <75%, e 650 RG-, con FU completo		indeterminata)	P=0.0368.	confidenza 0.85-1.46, P=0.4509)	0.77-1.44; P=0.76)	
Morris (2008)	Studio osservazionale (10 aa consecutivi)	1.349 pazienti con MM primitivo localizzato, con valore mediano di FU di 41 mesi (FU valore mediano > in MM RG- (44 mesi vs 32, P<0.0005). (344 risultati con regressione/RG+, in 13 casi estesa, ed in 331 parziale), e RG- nel 75% dei casi, n=1.005; (Biopsia del SLN effettuata nel 69% dei pazienti: nel 64% dei pz. RG+ e nel 72% RG-).	MM primitivi cutanei Stadio I e II cutaneous MM	Regressione (≥50% dell'estensione e massima della lesione: definita come regressione estesa; <50%: regressione parziale)	SLN positivo nel 18% dei MM RG- vs 10% in caso di RG+ (P=0.005). Dopo stratificazione e per Breslow, i casi con regressione mostrano tassi più bassi di SLN positivo in tutti i gruppi (≤1.0mm, >1-≤2mm, >2-≤4mm, >4mm)	DFS: significativa differenza fra RG+ ed RG- (n=1.005, P=0.02) Nessuna differenza significativa di DFS per pz con RG+ estensiva vs parziale. Recidive più frequenti nei pz con melanomi senza regressione (21% vs 12%; P<0.005). Recidive locoregionali e sistemiche più frequenti nei pazienti senza regressione (4% vs 1%, P<0.002, ed 8% vs 3%, P<0.005, rispettivamente) <u>In dettaglio:</u> Recidive totali: 12% nei MM con regressione (RG+) vs 21% nei MM senza regressione (RG-); Recidive locali: 1% in MM RG+ vs 4% in RG-; In transit: 4% in RG+ vs 5% in RG-(NS); nodali: 4% in RG+ vs 4% in RG-(NS); sistemiche: 3% in RG+ vs 8% in RG- 1 pz RG+ ed 8 pz RG- con MM >0.75 ed <1mm,	Non significativa correlazione (n=1.005, P=NS) Nessuna differenza significativa di OS per pz con RG+ estensiva vs parziale	MM RG+ hanno una significativa prevalenza del sesso femminile, ed una maggior prevalenza della localizzazione al torace, ed un valore mediano inferiore di spessore sec. Breslow. Nessun pz con MM <0.75 mm ha sviluppato SLN+

						livello IV di Clark hanno sviluppato SLN+ Per MM ≤ 1 mm, recidive >frequenti in RG- rispetto a RG+ (6% vs 1%, $P<0.02$).		
Botella-Estrada (2014)	Osservazionale retrospettivo, 7anni consecutivi,	201 pz con MM primitivo >0.75 mm sec Breslow Di questi, 52 casi (25.9% risultati RG+)	MM primitivi con Breslow >0.75mm sottoposti a biopsia del SLN Disponibilità dei blocchi paraffinati o sezioni istologiche allestite, rappresentativi del melanoma primitivo, per la revisione	Regressione (presente – assente; precoce vs tardiva; $<25\%$, 25-50%, $>50\%$)	Nessuna associazione fra RG+ e status SLN (popolazione complessiva di 52 pz). Dopo stratificazione e per gruppi di Breslow, frequenza inferiore di SLN+ in 3 su 4 gruppi (≤ 1, $>1-2$, >4 mm), ma non significativa. Nessuna influenza dell'entità della regressione e status del SLN. I risultati non supportano la necessità di eseguire la biopsia del sln nei MM con regressione, in assenza di fattori prognostici sfavorevoli addizionali.	ND	ND	Regressione + frequente in MM <1mm ($P=0.02$), MM assiali ($P0.001$), SSMM o Lentigo Maligna MM ($P=0.03$)
Slingluff (1988)	Osservazionale	Popolazione studio iniziale di >5500 MM, unica istituzione. 3681 casi dei quali è disponibile registrazione dello spessore. FU medio 4.03 anni (38 pz seguiti in FU per 10-20 anni). POPOLAZIONE FINALE SELEZIONATA	MM primitivi < 0.76mm	RG: -Grado 1/lieve (scarsi linfociti e macrofagi senza fibrosi) -Grado 2/moderata (moderato ispessimento fibroso del derma) -Grado 3/severa (spessa fibrosi con pressochè totale assenza di melanociti)	//	RG severa nel 40% dei MM primitivi con sviluppo di M vs il 17% di quelli non metastatizzati ($p<0.001$) RG Grado 3/severa associata a significativa riduzione del DFI ($p=0.0013$), con curve	OS intero gruppo: a 5anni, 92% OS 583 pz M0 alla diagnosi: 96% a 5anni. Nei 214 in cui è stata gradata la RG, 35 con RG severa-Grado 3 hanno mostrato DFS del 72% a 5anni, e del 94% in caso di RG	pz di sesso maschile ($p<0.04$) e con mm assiali ($p<0.05$): maggior rischio di metastasi

		A: 681 MM primitivi < 0.76mm (583 M0 alla diagnosi; 98 pz M+ alla diagnosi) <i>Il 4.8% dei 583 casi M0 alla diagnosi ha presentato metastasi in 3.6 anni (FU medio);</i> <i>Per i 98 pz M* alla diagnosi, 35% DFD a 5.9 anni (FU medio)</i>				non distinguibili da quelle dei MM più spessi (>0.76mm, p>0.54) RG come componente di modello prognostico: clinico (MM assiali e sesso maschile) + istologico (livello IV di Clark e severa regressione): 2 fattori clinici, o 1 + 1 fattore istologico: alto rischio (11% a 5 anni e 22% a 10 anni, p=0.0084).	lieve, moderata, o assente (p=0.1023).	
Ronan (1987)	Studio osservazionale con fase retrospettiva e prospettica. Follow Up: - in MM senza regressione (mediana): 36.4 mesi. - in MM con RG senza metastasi: 22.9 mesi (mediana).	Da 575 MM primitivi (unica istituzione), selezionati 103 MM sottili (18% dell'intera casistica), <=0.75mm Dei 103 casi, 30 (29%) con evidenza istologica di RG.	MM senza regressione MM con RG senza metastasi:	RG: fase iniziale: infiltrato linfoistiocitari o intorno a melanociti in fase degenerativa fase intermedia: minor intensità dell'infiltrato infiammatorio linfoistiocitari o, melanociti neoplastici da presenti ad assenti, fibroblasti proliferanti; neoangiogenesi fase tardiva: melanociti neoplastici assenti, incremento della neoangiogenesi, estesa fibrosi, possibili melanofagi + Quantizzazione e %. <20% 2pz 21-40% 17pz 41-60% 4pz >77% 7pz	ND	6 casi (20%) dei 103, con RG >77%, hanno sviluppato metastasi viscerale, con morte per malattia 83% dei rimanenti 24 pz: RG <50% (media: 29.9%), solo 1 caso con RG>75%, A&W 3anni dalla diagnosi. Assenza di metastasi nei 73 pz senza RG in MM primitivo Conclusioni: RG fattore di rischio metastasi se >=75%_80 % (e se il MM primitivo è >10.0 mm di larghezza) = pz A rischio da intermedio a moderato.	ND	Nei MM con RG senza metastasi, lo spessore del MM è risultato inferiore (media: 10.3 mm). Nei 6 MM metastatici con RG, lo spessore è stato di 23.3mm (P<0.001).

				Spessore della RG misurato dallo strato granulare al punto più profondo di RG riconoscibile Analisi morfometrica digitalizzata a x60, su 2 sezioni selezionate del MM primitivo comprendente la regressione. RG espressa come % dell'area tumorale totale. Lesioni più estese di un campo a x60 sono state divise in diverse porzioni, e digitalizzate in frazioni.				
Mc Clain (2012)	Osservazioni – retrospettivo	1505 MM, di cui 275 con MM primitivo sottile. Selezionati per lo studio 75 MM sottili (<1mm) T1a Ed ISM 1° GRUPPO: -35 con SNB (nessuno +); 2° GRUPPO: -31 senza SNB (2 (5.8%) con successiva malattia nodale regionale) 3° GRUPPO: -9 MM con malattia metastatica, con MM primitivo sottile con regressione	MM sottili (<1mm) T1a Ed ISM Esclusi i casi con fattori predittivi di cattiva prognosi e considerati favorevoli il prelievo del SN (Clark >3, margine profondo +, satellitosi microscopica, ulcerazione). Esclusi i pazienti metastatici con diagnosi del MM primitivo effettuata presso altra istituzione.	Criteri generali: fibroplasia, incontinenza pigmenti, angiogenesi, flogosi linfocitaria. Categorie di regressione: basate sull'estensione radiale: completa; parziale focale	1° gruppo: nessuna positività linfonodale	Metastasi linfonodali (non-SN): GRUPPI 1 e 2 combinati: -Overall Recidive 9.1% -nodal recurrence rate: 3.0%; 2° gruppo: 2 MM (6.7%) N+, NON SN) a 10 e 21 anni. A&W a 6.26 e 7.7 anni dalla linfadenectomia recidiva locale/metastasi a distanza: 1° gruppo: 1 MM recidiva locale a 19 mesi, assenza di metastasi a 48 mesi dalla re-escissione; 1 pz con metastasi a distanza 56 mesi dopo la	Nessuna differenza significativa di sopravvivenza fra i primi 2 gruppi: Sopravvivenza a 5 anni: -93%, FU mediano 52 mesi, nel 1° gruppo; -89% nel 2° gruppo, FU mediano 38 mesi GRUPPI 1 e 2 combinati: -OS 5 anni 92%, OS 10 anni 87% 3° GRUPPO: 28 mesi FU, sopravvivenza mediana 2.3 anni, stima di sopravvivenza a 4 anni: 22%	La regressione non deve costituire indicazione al prelievo del SN. Solo escissione ampia e prolungato FU. La scadente prognosi del 3° gruppo è verosimilmente correlata ad un fenotipo favorevole l'evasione della sorveglianza immunitaria.

						diagnosi, DFD. 2° GRUPPO: 1 pz con met. Sottocutanea , viva con malattia; - 1 con multiple mets viscerali, DFD.		
Blessing (1992)	Osservazionale retrospettivo Arco temporale 20 anni (1971-1990)	563 MM primitivi. 42% < 1.5mm Breslow, 23.6% fra 1.5 e 3 mm; 33.9 >3 mm 65% donne, 35% uomini 25% H&N; 18.6% tronco; 11.7% coscia; 42.1% gamba 53.8% SSM; 19.8% Nodulare; 14.7% lentigo maligna melanoma; 6.4% acrali. 5% N.C.	MM primitivi	Regressione: focale, 1+, < 10%; intermedia, 2+, 20-40%; severa, 3+, >40%; Distinzione fra RGA (ATTIVA) ed RGT (TARDIVA) Se presenti entrambe, l'estensione della RG è calcolata sulla RGT	ND	ND	239 MM sottili (<1.5mm) con RGA o RGT, di cui: 110 casi con severa regressione (6.5% del totale dei MM sottili – 88 SSM, 4 NM, 12 lm, 2 ALM. 4 non classificabili. 7 casi successivamente e hanno sviluppato metastasi (NS), di cui 5 in stadio II alla diagnosi. La presenza di RG in MM di spessore intermedio (1.5-3mm) o spessi (>3mm) non influenza la prognosi (OS)	RG > in SSM e in MM del tronco e della gamba RG moderata-severa relativamente > in uomini RG moderata e severa lievemente > in uomini
Sondergaard (1985)	Osservazionale retrospettivo	486 MM primitivi Stadio I (<= 1 mm Breslow) Selezionati da 2012 casi consecutivi, singola istituzione Di questi: 213 (44%): no regressione (RG-); 85 (17%) lieve, attiva RG; 66(14%) marcata, attiva; 122 (25%) (di vecchia data/consolidata) . Spessore della fibrosi </= 0.5mm in 103/122 MM (84%)	FU >= 10anni Esclusione In Situ MM e melanomi completamente regrediti	Gradazione regressione: 1-Assente 2-lieve, attiva (infiltrato linfocitario intralesionale con lieve-moderata distruzione cellulare) 3-marcata, attiva 4-di vecchia data/consolidata: cicatrice fibrosa, con variabile n. di linfociti, melanofagi, neovasi, poche cellule neoplastiche. Se coesistenza di regressione attiva e di	ND	ND	RG tardiva con cicatrice fibrotica influenza negativamente la prognosi dei pz: sopravvivenza a 10 aa: 95% per mm rg- vs 79% per MM RG+ di vecchia data/consolidata (p=0.0001). La sopravvivenza peggiora con l'aumentare dell'estensione longitudinale e dello spessore della fibrosi (non statisticamente significativo,	la RG attiva senza fibrosi non influenza significativamente la prognosi

				vecchia data/consolidata, viene registrata solo la pregressa. Viene misurata in mm l'estensione orizzontale e lo spessore verticale della regressione di vecchia data/consolidata			ma fortemente suggestivo, soprattutto per estensione longitudinale)	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

ND: Non disponibile

Sintesi dei risultati degli studi.

Sono stati valutati 8 studi osservazionali su casistiche di MM primitivi, di diverso spessore Breslow e la regressione (RG) è stata valutata in modo eterogeneo, ed in particolare:

1. Presente, <75% estensione; presente, >75%; assente; indeterminata
2. Estesa (>50% estensione); parziale (<50%)
3. Presente (<25%, 25%-50%,), precoce vs tardiva; Assente.
4. Lieve (no fibrosi); Moderata (moderata fibrosi); Severa (spessa fibrosi)
5. Iniziale; Intermedia; Tardiva + analisi morfometrica digitalizzata & quantizzazione (<20%; 21-40%; 41-60%; >77%)
6. Categorie basate su estensione radiale: Completa; Parziale; Focale
7. Focale (1+), <10%; Intermedia (2+), 20-40%; Severa (3+), >40%. Distinzione fra attiva e tardiva (se presenti entrambe, l'estensione della RG è calcolata sulla tardiva).
8. 1-Assente; 2-lieve, attiva (infiltrato linfocitario intralesionale con lieve-moderata distruzione cellulare); 3-marcata, attiva; 4-di vecchia data/consolidata: cicatrice fibrosa, con variabile n. di linfociti, melanofagi, neovasi, poche cellule neoplastiche. Se coesistenza di regressione attiva e di vecchia data/consolidata, viene registrata solo la pregressa. Viene misurata in mm l'estensione orizzontale e lo spessore verticale della regressione di vecchia data/consolidata.

Complessivamente, due studi hanno mostrato una riduzione del rischio di positività del linfonodo sentinella in presenza di regressione (Ribero 2019; Morris 2008) mentre 2 studi (Slingluff 1988, Mc Clain 2012) non hanno evidenziato alcuna associazione fra presenza di regressione e positività del linfonodo sentinella concludendo che non vi sia necessità di eseguire la biopsia del SLN nei mm con regressione. Relativamente al DFS, uno studio (Ribero 2019) condotto su MM >1 mm non ha documentato alcuna associazione con la regressione mentre alcuni autori hanno riportato (Morris 2008) significative differenze con recidive locoregionali e sistemiche più frequenti nei pazienti senza regressione; per MM ≤1 mm, recidive sono risultate più frequenti in assenza di regressione e nessuna differenza significativa di DFS è stata osservata per pazienti con regressione estensiva vs parziale.

In relazione al rischio di metastasi a distanza, uno studio (Slingluff 1988) ha dimostrato RG severa nel 40% dei MM primitivi <0.76mm con sviluppo di M+ vs il 17% di quelli non metastatizzanti ($p<0.001$), con significativa riduzione del DFI ($p=0.0013$), ed ha proposto la RG come componente di modello prognostico combinato: clinico (MM assiali e sesso maschile) + istologico (livello IV di Clark e severa regressione). Secondo tale modello, la presenza di entrambi i fattori clinici, o di 1 fattore clinico + 1 fattore istologico, identifica una fascia di MM sottili ad alto rischio (11% a 5 anni e 22% a 10 anni, $p=0.0084$). Inoltre, uno studio (Slingluff 1988) ha identificato RG fattore di rischio metastasi se uguale o maggiore 75%-80% (e se il MM primitivo è >10.0 mm di larghezza). Al contrario, in analisi multivariata nessuna associazione è stata dimostrata fra MM >1mm RG+ e MSS (Ribero 2019) e nessuna differenza significativa di OS per pz con RG+ estensiva vs parziale (Morris 2008). Un ulteriore studio (Blessing 1992) ha evidenziato che il 6,5% dei MM sottili con severa regressione ha sviluppato metastasi (NS), e che la presenza di RG in MM di spessore intermedio (1.5-3mm) o spessi (>3mm) non influenza la prognosi (OS). Infine, un ultimo studio (Sondergaard 1985) ha evidenziato che la RG di vecchia data/consolidata con cicatrice fibrotica (tardiva) influenza negativamente la prognosi, con valori di sopravvivenza a 10 anni: 95% per MM RG- vs 79% per MM RG+ di vecchia data/consolidata ($p=0.0001$), e suggerisce che l'aumentare dell'estensione longitudinale e dello spessore della fibrosi costituiscano ulteriori fattori prognosticamente sfavorevoli, pur se non statisticamente significativi.

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE:

Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa rischio di distorsione e per eterogeneità tra gli studi.

- ❖ **Rischio di bias:** Abbassata di un livello la certezza nelle prove per alto rischio di distorsione (Alto rischio di bias di selezione, mancanza di gruppo di confronto)
- ❖ **Inconsistenza:** Seria (eterogeneità tra i risultati degli studi)
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Non importante
- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** Non rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Nonostante la difficoltà alla standardizzazione del parametro regressione e la sua sovrapposizione, nella fase iniziale e intermedia con infiltrato linfocitario (TILs), il bilancio benefici/rischi della determinazione del parametro regressione è stato considerato favorevole. Si raccomanda di riportare nel referto l'estensione della regressione come assente vs presente <75% vs presente ≥75%, come suggerito dal CAP 2021. Nei pazienti con melanoma <1 mm di spessore il riconoscimento di regressione in fase tardiva/avanzata (non infiammatoria) se estesa ≥75% potrebbe identificare i pazienti a maggiore rischio di positività al linfonodo sentinella.

Microsatellitosi ed invasione linfovascolare

La microsatellitosi è diagnosticata istologicamente ed è definita come la presenza di metastasi microscopica cutanea e/o sottocutanea adiacente o 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 (Bartlett 2014). 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* (Stucky 2010).

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.

Neurotropismo

La presenza di neurotropismo, più frequentemente osservata nel melanoma desmoplastico, è associata ad un rischio più elevato di recidiva locale (Chen 2008).

Margini

La distanza del tumore dai margini laterali e profondo deve essere riportata in mm. Nel caso di margini positivi, deve essere annotato se il melanoma su margine sia in fase radiale o verticale.

Nel caso di melanoma *in situ* esteso agli annessi pilosebacei, deve essere posta attenzione alla valutazione del margine profondo che può risultare positivo (Pozdnyakova O, 2009).

Quesito 7: Nei pazienti con melanoma è indicata la valutazione intraoperatoria in associazione a chirurgia micrografica di Mohs a fini diagnostici?

La chirurgia micrografica di Mohs (MMS) è stata introdotta con il fine di ridurre le recidive locali a seguito di asportazione di melanomi in sedi peculiari quali il volto rispetto alla escissione convenzionale con valutazione dei margini post-operatoria. Nel corso degli anni, tuttavia, l'utilizzo della chirurgia micrografica di Mohs (Mohs micrographic surgery - MMS) per il trattamento del melanoma è stato ampiamente dibattuto a causa della difficoltà nello stabilire se vi sia sufficiente accuratezza diagnostica da parte del patologo nel riconoscimento delle cellule di melanoma su sezioni congelate al criostato e/o metodica di immunoistochimica rapida anziché su sezioni convenzionali fissate in formalina ed incluse in paraffina.

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC raccomanda di non eseguire la valutazione intraoperatoria in associazione a chirurgia micrografica di Mohs nel melanoma.

COI: Nessuno.

La forza della raccomandazione è stata definita come forte a sfavore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 857 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Inoltre, 60 referenze sono state trovate attraverso altre fonti. Sono stati valutati in full text 21 studi di cui 18 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: non intervento di interesse (n= 8), non popolazione (n=1) e non disegno di interesse (n=9). Infine, sono stati inclusi 3 studi.

Tabella descrizione degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Campione	Criteri di selezione dei partecipanti	Intervento sperimentale	Mortalità	Recurrence
Lawrence (2014)	Studio osservazionale (prospettico)	74 pazienti LM	Pazienti con LM	Tecnica chirurgica di Mohs fissata in formalina (cd slow Mohs) con confronto con cute controlaterale come controllo	17 pazienti deceduti (dopo follow-up 4-47 anni) senza evidenza di recidiva di LM	1 paziente perso al follow-up ed i restanti 56 pazienti monitorati per un minimo di 5 anni (range 5–95 anni) o fino a recidiva. Sono state documentate 7/56 (12%) recidive ad una media di 44 anni (range 06–74) dopo almeno 5 anni di follow-up. La percentuale di recidiva a 5 anni correlata alle caratteristiche cliniche delle lesioni: 0% per le lesioni clinicamente a limiti ben definiti 14% per le lesioni a margini

						mal definiti 57% per le LM ricorrenti.
Huilgol (2004)	Studio osservazionale (prospettico)	161 pazienti con LM e LMM testa-collo	LM; LM/LMM	Comparazione di mapped serial excision (MSE) vs Mohs micrographic surgery (MMS)	ND	Ad un follow-up medio di 38 mesi (range, 5-100 mesi) sono state osservate 4 recidive (2%) dopo “Mapped Serial Excision” (MSE). La percentuale di recidiva estrapolata a 5 anni è del 5,0%.
Walling (2007)	Studio osservazionale (retrospettivo)	57 pazienti con LM e LMM	LM o LMM confermati istologicamente a qualsiasi sito trattato chirurgicamente mediante chirurgia micrografica di Mohs o Staged Excision	Comparazione di Staged excision (SE) vs MMS	ND	Recidive: 6 (33%) Tempo alla recidiva (mesi; range): 53,5 ± 24 (12, 45, 49, 65, 72, 78) Follow-up 117,5 mesi (range: 61- 157). I dati di follow- up di questo studio confermano che la MSE ha una più bassa percentuale di recidive rispetto alla Mohs o Mohs modificata.

ND: non disponibile

Sintesi dei risultati degli studi.

Sono stati analizzati 3 studi osservazionali retrospettivi. Gli studi hanno incluso pazienti affetti da LM (1 studio) o LM e LMM (2 studi) trattati con chirurgia micrografica di Mohs. In 1 studio (Walling 2007) è stato effettuato un confronto tra chirurgia micrografica di Mohs e l’escissione per tappe con sezioni permanenti (SE). I dati di follow-up di questo studio confermano che la SE ha una più bassa percentuale di recidive (7%) rispetto alla Mohs o Mohs modificata (33%). In uno studio, è stata effettuata un’analisi di tessuti fissati in formalina e colorati con ematossilina ed eosina anche a confronto con la cute sana controlaterale (Lawrence 2014). In tutti e 3 gli studi sono stati valutati i margini di escissione, il tempo ed il tasso di recidiva. Solo in 1 studio sono stati riportati gli esiti di mortalità (Lawrence 2014). Tutti gli studi sottolineano la difficoltà a valutare i melanociti atipici sulle sezioni criostatiche. Lo studio di Lawrence sottolinea come le sezioni fissate in formalina, della slow Mohs, anche comparate con prelievo biotico su cute sana, presentano problemi interpretativi nella individuazione di malattia residua ai bordi. Limiti oggettivi sono anche rappresentati da “field changes” o “skip lesions”.

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE:

Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa del rischio di distorsione e per mancanza di generalizzabilità.

- ❖ **Rischio di bias:** Abbassata di un livello la certezza nelle prove per alto rischio di distorsione (alto rischio di bias di selezione, mancanza di gruppo di confronto)
- ❖ **Inconsistenza:** Non importante
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Serio (non confrontano con il non fare la chirurgia micrografica di Mohs)
- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** Non rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Considerato il rischio di falsi negativi e la difficoltà a discriminare accuratamente la malattia su esame intraoperatorio, il rapporto benefici/rischi è considerato a sfavore dei benefici.

6. La refertazione del linfonodo sentinella

6.1 Protocollo di allestimento

Relativamente all'esame del linfonodo sentinella, vi sono elementi di disomogeneità maggiori nei comportamenti operativi routinari degli operatori in particolare per la preparazione dei vetrini da esaminare. L'esame intraoperatorio non deve essere richiesto. La metodologia seguita dovrebbe fornire le più ampie possibilità di documentare la malattia metastatica per mezzo della colorazione con Ematossilina-Eosina (EE) ed indagini immunoistochimiche come suggerito da AJCC (AJCC Cancer Staging VIII ed.).

Nel reperto macroscopico devono essere riportate le dimensioni dei due diametri del linfonodo/i, l'eventuale presenza di colorante e di metastasi macroscopicamente evidenti. Il linfonodo parasentinella va trattato come il linfonodo sentinella.

Secondo l'attuale sistema di stadiazione, il linfonodo sentinella è considerato positivo anche in presenza di cellule tumorali isolate, evidenziate con colorazioni immunoistochimiche quali pS100, SOX-10 o Melan A/MART-1. Si raccomanda di esplicitare se la positività è stata verificata solo sulla base delle indagini immunoistochimiche.

L'Organizzazione Europea per la Ricerca e Trattamento del Cancro (European Organization for research and treatment of cancer - EORTC) (Cook 2019 EJC) ha recentemente pubblicato delle raccomandazioni inerenti il protocollo di campionamento, taglio, colorazione e refertazione del linfonodo sentinella. In sintesi, il SLN è diviso a metà ed il protocollo di sezionamento è basato sulla lunghezza dell'asse corto del linfonodo: < 2mm (50 micron steps); 3-4 mm (80-100 micron steps), 4-6 mm (120-180 steps) e 7-9 mm (200-300 micron steps). Per ciascuno step sono allestite 2 sezioni, ad eccezione dello step 2 nel quale sono allestite 3 ulteriori sezioni per eventuali approfondimenti. A ciascun livello è allestita una sezione e colorata con pS100. Solo a step 2 è colorata una sezione con ematossilina ed eosina (Cook 2019).

Più recentemente, è stato suggerito di sostituire nel protocollo EORTC il marcatore SOX-10 alla colorazione con pS100 (Szumera-Ciećkiewicz 2020).

Quesito 8: Nei pazienti con melanoma è raccomandato l'utilizzo del protocollo EORTC per la diagnosi istopatologica del linfonodo sentinella?

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC raccomanda di utilizzare il protocollo EORTC per l'esame del linfonodo sentinella in pazienti affetti da melanoma.

COI: D. Massi.

La forza della raccomandazione è stata definita come forte a favore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 338 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Inoltre, 99 referenze sono state trovate attraverso altre fonti. Sono stati valutati in full text 27 studi di cui 24 studi sono stati esclusi perché non valutavano l'intervento di interesse.

Infine, 3 studi sono stati inclusi.

Tabella descrizione degli studi inclusi

Autore (Anno)	Disegno di studio	Campione	Criteri di selezione dei partecipanti	Trattamento sperimentale	Trattamento di controllo	Positività SLN
Cook (2003)	Studio osservazionale	1152 SLN 593 pazienti	melanoma invasivo pT1b, esclusi pT1a	EORTC 2003	Cochran mod.	Pazienti con SLN positivi Cochran mod. 17,8% EORTC 2003 33,8%
Riber-Hansen (2008)	Studio osservazionale	830 SLN 321 pazienti	melanoma invasivo pT1b, esclusi pT1a	Estensivo	EORTC 2003 Minimale/DMG	Pazienti con SLN positivi Estensivo 30,8% Minimale/DMG 25,2% P < .0001 Estensivo 30,8% EORTC 29,4% P: NS
Riber-Hansen (2012)	Studio osservazionale	346 SLN 133 pazienti	melanoma invasivo pT1b, esclusi pT1a	Combinato	EORTC 2003 Minimale/DMG Estensivo	Combinato 21,8% Estensivo 21,1% DMG 15,8% EORTC 15,8%

SLN: linfonodo sentinella; DMG: Danish Melanoma Group

Protocollo Cochran modificato (mod) - UCLA Cochran 1999 (Protocollo 1 in Cook 2003): Bivalving the SLN through its longest diameter, both halves are evaluated. Cut 8 sections from each face of the SLN. Sections 1, 3, 5 and 7 are stained with H&E; sections 2, 4 and 8 are stained with S100 and section 6 is stained with HMB45 according to the protocol recommended by Cochran (Cochran AJ. Surgical pathology remains pivotal in the evaluation of 'Sentinel' lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(10): 1169 – 1172).

Protocollo EORTC Melanoma 2003: Bivalving SLN and cut 20 sections with five 50 micron steps up to 250 micron from the central plane. Stain sections 1, 4, 10, 13, 16, 19 with H&E; sections 2, 5, 11, 14, 17, 20 with S100, section 6 with HMB-45, section 7 with pan melanoma plus, keep unstained sections 3, 8, 9, 12, 15, 18 for further stains in problematic cases.

Protocollo Minimale DMG (Danish Melanoma Group Protocol): Bisect the lymph node and examine 3 centrally located steps 500 micron apart.

Protocollo Estensivo: Bisect the lymph node and proceed with complete step-sectioning by examining the SLN sectioned to extinction at intervals of 250 micron.

Protocollo Combinato: All the sections obtained are assessed, e.g., EORTC Protocol + DMG Protocol + Extensive Protocol.

Sintesi dei risultati degli studi.

Sono stati inclusi 3 studi osservazionali, i quali hanno valutato complessivamente 2328 SLN (esame istopatologico e IHC con diversi protocolli di allestimento) in 1047 pazienti affetti da melanoma. Solo in 1 studio (Cook 2003) è stato effettuato un confronto tra una metodica molecolare (RT-PCR) e l'esame istopatologico ed IHC. Nei 3 studi sono stati utilizzati protocolli non uniformi: EORTC vs Cochran modificato (Cook 2003), protocollo estensivo vs protocollo EORTC e Minimale Danish Melanoma Group (Riber-Hansen 2008) e protocollo combinato vs EORTC 2003, Minimale Danish Melanoma Group ed estensivo (Riber-Hansen 2012). Nei 3 studi è stata riportata la percentuale di positività nel SLN utilizzando il protocollo EORTC è compresa tra il 15,8%-33,8%. Nello studio Riber-Hansen 2012, non è stata evidenziata alcuna differenza tra i diversi protocolli nel riconoscimento delle metastasi di diametro >1 mm.

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE:

Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata BASSA.

- ❖ **Rischio di bias:** Non importante
- ❖ **Inconsistenza:** Non importante
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Non importante
- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** Non rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Il bilancio benefici/rischi è considerato favorevole. Il rischio nell'utilizzo di un protocollo più minimale e limitato rispetto al protocollo EORTC è il mancato riconoscimento di metastasi. Al contrario, l'utilizzo di un protocollo più estensivo rispetto al protocollo EORTC non è risultato clinicamente rilevante in quanto non è

stata evidenziata alcuna differenza tra i diversi protocolli nel riconoscimento delle metastasi di diametro >1 mm (stratificazione dei pazienti in alto rischio e accesso a terapia adiuvante).

6.2 Il modello di refertazione consigliato dal Panel

Per la refertazione del linfonodo sentinella nei pazienti affetti da melanoma si suggerisce di adottare le raccomandazioni dell'EORTC Melanoma Group (Cook 2019).

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 nevice (capsulari e/o trabecolari).

Quesito 9 GRADE: Nei pazienti con melanoma sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella è indicata la valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella a fini prognostici?

Linfonodo sentinella come fattore prognostico nel melanoma: impatto della positività e del burden tumorale

Il linfonodo sentinella rimane il fattore prognostico più importante in analisi multivariata per predire l'outcome dei pazienti con melanoma, sia in termini di sopravvivenza libera da progressione che globale (Balch JCO 2001, Balch JCO 2001, Balch JCO 2009, Gershevald 2007). La determinazione del linfonodo sentinella ha un impatto prognostico e non terapeutico come dimostrato dai dati emersi nello studio Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MLST-1). I ricercatori del MSLT-1 hanno valutato se

l'escissione locale ampia del tumore primario combinata con la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB), seguita dalla dissezione linfonodale di completamento nei pazienti con linfonodi positivi fosse superiore all'escissione locale ampia e alla dissezione linfonodale completa differita durante il follow-up in casi di linfonodi clinicamente positivi. Tuttavia, questo studio non è riuscito a dimostrare un vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti sottoposti alla procedura SLNB (Morton 2006). Sulla base di questo studio oggi si ritiene che la tecnica della SLNB abbia valenza diagnostica e non terapeutica.

Studi precedenti hanno dimostrato che i pazienti con submicrometastasi da 0,1 mm nel linfonodo sentinella, come definito dai criteri di Rotterdam, hanno una prognosi eccellente e simile ai pazienti con linfonodo sentinella negativo (van Akkoi 2006). In uno studio di validazione prospettivo, che ha arruolato 338 pazienti con linfonodi sentinella positivi con uno spessore minimo di melanoma del tumore Breslow di 1,0 mm nell'ambito dell'EORTC Melanoma Group i tassi di sopravvivenza globale a 5 anni secondo i criteri di Rotterdam erano del 91% per i pazienti con tumori inferiori a 0,1 mm, del 61% per quelli con tumori da 0,1 a 1,0 mm e del 51% per i tumori del nodo sentinella maggiori di 1,0 mm (Van Akkoi 2007). La sopravvivenza globale stimata a 5 anni per i tumori con localizzazione al linfonodo sentinella $\leq 0,2$ mm è stata dell'89%. L'analisi multivariata per la sopravvivenza globale ha mostrato che il carico tumorale del nodo sentinella e i tumori primari in stadio T4 erano fattori prognostici indipendenti. Altri studi hanno confermato e validato tale dato (van der Ploeg 2008).

Recentemente due studi prospettici hanno valutato la terapia medica postoperatoria nei pazienti con melanoma in stadio III (Eggermont 2020; Hauschild 2018). I pazienti con stadio IIIA secondo la classificazione AJCC VII erano inclusi solo se la localizzazione di malattia linfonodale era superiore a 1 mm. Tali studi hanno dimostrato una riduzione assoluta del rischio di recidiva pari al 20% con un anticorpo anti PD-1 o con la terapia target Dabrafenib e Trametinib. Sulla base di tali studi la localizzazione di malattia linfonodale al di sopra di 1 mm rimane pertanto importante al fine della selezione dei pazienti da candidare a terapia adiuvante nello stadio IIIA. Pertanto, la definizione della positività e del burden linfonodale sono essenziali ai fini terapeutici e per decidere quali pazienti siano candidabili a terapia adiuvante in fase postoperatoria nello stadio III.

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di effettuare la valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella nei pazienti con melanoma.

COI: A. Minisini.

La forza della raccomandazione è stata definita come condizionata a favore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 519 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 162 studi.

Nessuno di questi studi rispondeva al quesito originale. D'accordo con il panel si è deciso di rispondere indirettamente al quesito considerando la misurazione del diametro massimo della metastasi del linfonodo sentinella > 1 mm rispetto alla misurazione ≤ 1 mm e l'impatto di questa misurazione sugli esiti importanti per i pazienti (Overall Survival, Progression Free Survival e Melanoma Specific Survival).

Per tale motivo, i 162 full-text sono stati rivalutati e sono stati inclusi 6 studi retrospettivi (van der Ploeg 2010; van Akkooi 2006; Vuoristo 2021; van der Ploeg 2014; van Akkooi 2008; Riber-Hansen 2009).

In questi studi sono stati arruolati in totale 2394 pazienti affetti da melanoma cutaneo, con linfonodo sentinella positivo e sottoposti a valutazione del diametro massimo della metastasi valutato con Rotterdam Criteria. Cinque dei sei studi inclusi sono stati condotti in Paesi Bassi, Danimarca e Finlandia, mentre lo studio di Van Akkooi del 2008 ha analizzato pazienti provenienti da centri europei appartenenti all'EORTC melanoma group. I pazienti arruolati sono equamente divisi tra maschi e femmine ed hanno un'età ≥ 50 anni.

Si veda l'Evidence profile e L'evidence to Decision framework in Appendice I.

Sintesi dei risultati degli studi.

Sono stati esaminati 6 studi osservazionali, i quali hanno valutato l'impatto prognostico del diametro del deposito metastatico maggiore nel SLN, in relazione a DFS (4 studi), OS (4 studi), e MSS (3 studi). Negli studi che hanno valutato l'impatto su OS, è stato riscontrato un rischio relativo pari a 1,96 volte superiore di morte nei pazienti con deposito metastatico nel SLN di diametro >1 mm rispetto a pazienti deposito metastatico di diametro <1 mm. Per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia (DFS), in 4 studi è stato riscontrato un rischio relativo 1,93 volte superiore nei pazienti con deposito metastatico nel SLN di diametro >1 mm. Infine, riguardo alla sopravvivenza melanoma specifica (MSS), 3 studi hanno riscontrato in maniera consistente un aumentato rischio di morte con un rischio relativo pari a 1,68; sebbene la differenza non sia statisticamente significativa la tendenza è consistente per tutti gli studi analizzati.

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE:

Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della tipologia di studi considerati (di coorte e retrospettivi), per indirectness e per eterogeneità di alcuni risultati.

- ❖ **Rischio di bias:** Non importante
- ❖ **Inconsistenza:** Seria (eterogeneità tra i risultati degli studi)
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Seria (gli studi rispondono indirettamente al quesito)
- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** No rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Considerato il beneficio derivato dalla possibilità di stratificare i pazienti e accesso a terapie adiuvanti, il bilancio benefici/rischi è ritenuto favorevole. I rischi potenziali sono una inaccurata valutazione del diametro massimo della metastasi linfonodale e discordanza interosservatore.

7. La Stadiazione

Il melanoma deve essere stadionato impiegando la classificazione TNM come descritta dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer, 8° edizione (AJCC Cancer Staging 2017) riportata per esteso in Tabella 2 (in vigore dal gennaio 2018).

Tabella 2. Stadiazione del melanoma secondo AJCC (8° Edizione)

Categoria T	Spessore di Breslow[^]	Ulcerazione
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
Categoria N^{^^}	N° di linfonodi regionali coinvolti	Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi^{^^^}
N1	1 linfonodo coinvolto oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi in assenza di linfonodi regionali coinvolti	
N1a	a: 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N1b	b: 1 linfonodo dimostrato clinicamente	b: Assenti
N1c	c: Linfonodi regionali non coinvolti	c: Presenti
N2	2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 1 linfonodo regionale coinvolto	
N2a	a: 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N2b	b: 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente	b: Assenti
N2c	c: 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	c: Presenti
Categoria N^{^^}	N° di linfonodi regionali coinvolti	Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi^{^^^}

N3	4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosis con 2 o più linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosis	
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
Sede	Sede Anatomica	LDH
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 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*.

In caso di melanomi multipli sincroni, in assenza di malattia metastatica, il T è assegnato considerando il melanoma con la categoria T più elevata e aggiungendo il suffisso "m" o il numero delle lesioni (es pT2(m) o pT2(2)).

^^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.

Qualora cellule di melanoma siano osservate all'interno di vasi linfatici adiacenti al linfonodo questo viene considerato interessato dal tumore (AJCC Cancer staging VIII ed.).

Tabella 3 Stadio clinico (cTNM) (AJCC VIII 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 4 Stadio patologico (pTNM) (AJCC VIII edizione)

T	N	M	pTNM
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA

T	N	M	pTNM
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 $\geq$ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

8. Indagini molecolari con implicazioni cliniche

Il melanoma cutaneo presenta un'elevata 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 (CGAN 2015). 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”) (Zhang 2016). Nel corso degli ultimi anni sono state identificate specifiche mutazioni nei geni RAS/RAF/MEK/ERK che codificano per chinasi coinvolte nella via di trasmissione del segnale (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 (inclusendo 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, con minor frequenza, anche negli altri due sottogruppi (Palmieri 2018). 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.

Tabella 5 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 mutato</i>	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 mutato</i>	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 mutato</i>	NF1, TP53, ARID2, RAC1	KIT, CDKN2A, PTEN, IDH1, MAP2K1, RB1, SNX31, PPP6C, PIK3CA, STK19, EZH2, WT1, PREX2	CDKN2A-del, CCND1-ampl, PTEN-del, TERT-ampl, CDK4-ampl, KIT-ampl, MTF-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.

Per il modello di refertazione delle alterazioni molecolari si rimanda al modello di refertazione SIAPEC recentemente elaborato per i test NGS del gruppo PMMP (<https://www.siapec.it>)

Quesito 10: Nei pazienti affetti da melanoma in stadio III o in stadio IV è indicata la determinazione dello stato mutazionale di BRAF a fini predittivi?

Le mutazioni del gene *BRAF* sono identificate nel 40-60% dei pazienti affetti da melanoma (Chung 2015). Nella stragrande maggioranza dei casi (circa il 97%) la mutazione ricade nel codone 600 dell'esone 15 (Yang 2012). Tra queste alterazioni la più comune (circa il 90%) è rappresentata da una transversione da T ad A all'interno del nucleotide 1799 (c.1799 T > A), a cui corrisponde la sostituzione di una valina con acido glutammico (p.V600E) (Yang 2012). Meno comunemente le alterazioni nel codone 600 interessano sostituzioni con lisina (p.V600K, 8-20%), arginina (p.V600R, 1%), metionina (p.V600M, 0.3%), ed acido aspartico (p.V600D, 0.1 %) (Chung 2015). Più raramente le mutazioni sono riscontrate in codoni differenti dal V600 (tra queste quelle che interessando il codone K601 sono più frequenti) (Menzer 2019). Come regola generale, le mutazioni nel gene *BRAF* comportano l'attivazione costitutiva dell'oncoproteina promuovendo una continua ed incontrollata proliferazione cellulare (Malapelle 2020). È stato evidenziato che le mutazioni in *BRAF* p.V600E interessino maggiormente pazienti giovani e siano caratterizzate da un comportamento biologico più aggressivo (Rogiers 2015; Grimaldi 2014). Contrariamente, le mutazioni non-p.V600E sono più rare in pazienti giovani (<20% dei pazienti <50 anni) e più frequenti nei pazienti con età avanzata (>40% in quelli ≥70 anni) (Rogiers 2015; Grimaldi 2014). La presenza di mutazioni in *BRAF* nella maggior parte dei nevi comuni (>50%) indica che la sua attivazione oncogenica è una condizione necessaria

ma non sufficiente per lo sviluppo del melanoma (Pollock 2003). Il crescente interesse riguardo le mutazioni in BRAF p.V600 è derivato dal significato predittivo positivo per il trattamento dei pazienti con melanoma con terapie a bersaglio molecolare. In particolare, i pazienti affetti da melanoma in stadio avanzato (III inoperabile o IV) oppure in stadio III radicalmente operati e con mutazione di BRAF p.V600 possono beneficiare di un trattamento con BRAF e MEK inibitori (Awada 2020; Ballantyne 2013; Beale 2013; Burton 2019; Clark 2018; Delord 2017; Dhillon 2016; Dinter 2020; Eggermont 2017; Fleeman 2015; Grob 2014; Hamid 2019; Heppt 2017; Kefford 2014; Lopez-Martin 2017; Louveau 2019; Lovly 2014; Lu 2017; Saiag 2019; Swaika 2014; Trinh 2014; Weber 2012; Yee 2015; Zabor 2016).

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC raccomanda di determinare lo stato mutazionale di BRAF nei pazienti con melanomi in Stadio III o IV.

COI: A. Minisini, D. Massi, U. Malapelle.

La forza della raccomandazione è stata definita come forte a favore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 955 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Inoltre, 6 referenze sono state trovate attraverso altre fonti. Sono stati valutati in full text 35 studi di cui 28 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: non partecipanti (n=2), non esiti di interesse (n=10), e non disegno di interesse (n=16).

Infine, 7 studi sono stati inclusi.

Tabella descrizione degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Campione	Criteri di selezione dei partecipanti	Trattamento sperimentale	Trattamento di controllo (solo se presente)	Overall Survival	Risposta al trattamento	Progression Free Survival
Long (2015)	Studio clinico randomizzato di fase III	423 pazienti (211 braccio dabrafenib + trametinib; 212 braccio dabrafenib + placebo)	Pazienti di almeno 18 anni con diagnosi istologica di melanoma metastatico non resecabile in stadio IIIC o IV con mutazioni di BRAF p.V600E o p.V600K identificate con metodica PCR (ThxID BRAF Assay, bioMérieux) effettuata al laboratorio di riferimento. I pazienti risultavano non elegibili se avevano ricevuto un pregresso trattamento sistemico per una neoplasia maligna avanzata o metastatica. I pazienti con metastasi cerebrali che avevano ricevuto un pregresso trattamento definitivo e che risultavano stabili per almeno 12 settimane potevano essere arruolati.	Dabrafenib + trametinib	Dabrafenib	25.1 mesi (95% CI 19.2–non raggiunta) vs. 18.7 mesi (15.2–23.7) (HR 0.71, 95% CI 0.55–0.92).	69% vs. 53%	11.0 mesi (95% CI 8.0–13.9) vs 8.8 mesi (5.9–9.3) (HR 0.67, 95% CI 0.53–0.84)
Robert (2015)	Studio clinico randomizzato di fase III	704 pazienti (352 braccio dabrafenib + trametinib; 352 braccio vemurafenib)	Pazienti di almeno 18 anni con diagnosi istologica di melanoma metastatico non resecabile in stadio IIIC o IV con mutazioni di BRAF p.V600E o p.V600K identificate con metodica PCR (ThxID BRAF Assay, bioMérieux) effettuata al laboratorio di riferimento. Malattia valutabile con criteri RECIST 1.1. ECOG PS 0-1. I pazienti con metastasi	Dabrafenib + trametinib	Vemurafenib	Non raggiunta vs. 17.2 mesi (HR=0.69, 95%CI 0.53-0.89)	64% vs. 51%	11.4 mesi vs. 7.3 mesi (HR 0.56; 95% CI, 0.46 a 0.69)

			cerebrali che avevano ricevuto un pregresso trattamento definitivo e che risultavano stabili per almeno 12 settimane potevano essere arruolati.					
Larkin (2014)	Studio clinico randomizzato di fase III	495 pazienti (247 braccio vemurafenib + cobimetinib; 248 braccio vemurafenib + placebo)	Pazienti di almeno 18 anni con diagnosi istologica di melanoma metastatico non resecabile in stadio IIIC o IV con mutazioni di BRAF p.V600 identificate con metodica PCR (Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, Roche Molecular Systems). Malattia valutabile con criteri RECIST 1.1. ECOG PS 0-1. I pazienti con metastasi cerebrali che avevano ricevuto un pregresso trattamento definitivo e che risultavano stabili per almeno 12 settimane potevano essere arruolati. Adeguata funzionalità epatica, ematologica, renale e cardiaca.	Vemurafenib + cobimetinib	Vemurafenib	OS a 9 mesi: 81% vs. 73% (HR 0.65; 95% CI, 0.42-1.00)	68% vs. 45%	9.9 mesi vs. 6.2 mesi (HR 0.51; 95% CI, 0.39 a 0.68)
Dummer (2018)	Studio clinico randomizzato di fase III	577 pazienti (192 braccio encorafenib + binimetinib; 194 braccio encorafenib; 191 braccio vemurafenib)	Pazienti di almeno 18 anni con diagnosi istologica di melanoma metastatico non resecabile in stadio IIIB, IIIC o IV o metastatico da melanoma primitivo sconosciuto con mutazioni di BRAF p.V600E o p.V600K. ECOG PS 0-1. Naive a qualsiasi trattamento o pregressa prima linea di trattamento con immunoterapia.	encorafenib + binimetinib o Encorafenib	vemurafenib	ND	63% vs. 51% vs. 40%	14.9 mesi vs. 9.6 mesi vs. 7.3 mesi (HR 0.54, 95% CI 0.41–0.71)
Hauschild (2012)	Studio clinico randomizzato di fase III	250 pazienti (187 braccio dabrafenib; 63 braccio	Pazienti di almeno 18 anni con diagnosi istologica di	Dabrafenib	Dacarbazina	OS in favore dabrafenib (HR 0.61	53% vs. 6%	5.1 mesi v. 2.7 mesi (HR 0.30; 95% CI 0.18–0.51)

		dacarbazina)	melanoma metastatico non resecabile in stadio III o IV con mutazione di BRAF p.V600E. ECOG PS 0-1. Criteri di esclusione: chirurgia, radioterapia o immunoterapia nelle ultime 4 settimane; storia di HIV; deficit di glucosio-6-deidrogenasi; pregresse neoplasie maligne negli ultimi 5 anni; presenza di metastasi cerebrali; QT maggiore di 480 ms; sindrome coronarica acuta, angioplastica, posizionamento di stent o aritmie nelle pregresse 24 settimane; anomalie alle valvole cardiache; metastasi cardiache.			(95% CI 0.25–1. 48)		
Hauschil (2018)	Studio clinico randomizzato di fase III	870 pazienti (438 dabrafenib + trametinib; 432 placebo)	Pazienti con età di almeno 18 anni sottoposti a resezione completa e conferma istologica di melanoma cutaneo stadio IIIA, IIIB o IIIC (AJCC 7th edizione) con mutazione BRAF p.V600E o p.V600K nel tumore primitivo o nella metastasi linfonodale confermata in un laboratorio centralizzato. Pazienti con linfadenectomia completa senza evidenza clinica o radiologica di metastasi nei linfonodi regionali nelle ultime 12 settimane. ECOG PS 0-1.	Dabrafenib + trametinib	ND	ND	ND	RFS in favore dell'associazione in tutti gli stadi (IIIA: HR, 0.58; 95% CI, 0.32 a 1.06; IIIB: HR, 0.49; 95% CI, 0.37 a 0.66; IIIC: HR, 0.46; 95% CI, 0.34 a 0.61)
Amaria (2018)	Studio clinico randomizzato di fase II	21 pazienti (7 braccio trattamento standard; 14 neoadiuvante ed adiuvante dabrafenib +	Pazienti di almeno 18 anni con diagnosi istologica o citologica di melanoma localmente	Neoadiuvante ed adiuvante dabrafenib + trametinib	Standard of care	ND	100% vs. 85%	Non raggiunta vs. 7.7 mesi (HR 0.024, 95% CI 0.00017–0.28)

		trametinib)	avanzato stadio III o oligometasttico stadio IV con mutazione BRAF p.V600E o p.V600K e con aspettativa di vita di più di 3 anni. I pazienti in stadio III erano definiti dall'avere almeno un linfonodo palpabile di 1.5 cm sull'asse corto o una metastasi di almeno 1 cm, come definito dai criteri RECIST 1.1. I pazienti oligometastici erano definiti dall'avere meno di 4 siti di metastasi, esclusi ossa, cervello, e siti dove non fosse possibile un'escissione completa. ECOG PS 0-1, con normale funzione del midollo osseo e coagulazione. Criteri di esclusione: pregresso trattamento con BRAFi o MEKi; uso di anticoagulanti; chirurgia maggiore nelle ultime 3 settimane; seconda neoplasia maligna attiva negli ultimi 2 anni; storia di retinopatia o occlusione della vena retinica; disturbi gastrointestinali; QT maggiore di 480 ms; o NYHA classe II III o IV. Pazienti con melanoma progredito dopo terapia sistemica e con stadio III o IV potevano essere inclusi dopo un washout di 28 giorni.					
--	--	-------------	--	--	--	--	--	--

ND: non disponibile

Sintesi dei risultati degli studi.

Lo studio di Long et al (Long 2015) ha dimostrato un incremento nella sopravvivenza globale data dalla combinazione dabrafenib + trametinib per i pazienti affetti da melanoma BRAF p.V600 mutati. Robert et al (Robert 2015) hanno dimostrato che la combinazione dabrafenib + trametinib ha incrementato significativamente la sopravvivenza globale dei pazienti affetti da melanoma metastatico non resecabile con mutazione di BRAF p.V600E o p.V600K senza un significativo incremento della tossicità sistemica, rispetto alla somministrazione in monoterapia di vemurafenib. Lo studio di Larkin et al (Larkin 2014) ha dimostrato che la combinazione di cobimetinib e vemurafenib determina un significativo incremento nella sopravvivenza libera da progressione nei pazienti affetti da melanoma con mutazione BRAF p.V600 al costo di un minimo incremento di tossicità rispetto alla sola terapia con vemurafenib. Lo studio di Dummer et al (Dummer 2018) ha dimostrato che la combinazione encorafenib + binimetinib e la somministrazione in monoterapia di encorafenib mostra un'efficacia superiore rispetto al solo vemurafenib nel trattamento dei pazienti affetti da melanoma BRAF p.V600 mutati. Inoltre, la combinazione encorafenib + binimetinib sembra avere un profilo di tollerabilità superiore al solo encorafenib e vemurafenib. Hauschild et al (Hauschild 2012) hanno dimostrato che la somministrazione di dabrafenib in pazienti affetti da melanoma con mutazione BRAF p.V600E incrementa significativamente la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla dacarbazina. Hauschild et al (Hauschild 2018) hanno dimostrato che l'associazione dabrafenib + trametinib ha un beneficio maggiore nel tempo libero da recidiva rispetto al placebo. Amaria et al (Amaria 2018) hanno evidenziato che il trattamento neoadiuvante con dabrafenib e trametinib aumenta significativamente la sopravvivenza libera da eventi rispetto alla terapia standard nei pazienti ad alto rischio affetti da melanoma in stadio clinico III o IV e resecabili.

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE:

Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata MODERATA, prevalentemente per la mancanza di generalizzabilità.

- ❖ **Rischio di bias:** Non importante
- ❖ **Inconsistenza:** Non importante
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Seria (gli studi rispondono indirettamente al quesito)

- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** Non rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

La determinazione dello stato mutazionale di BRAF è utile per la pianificazione della strategia terapeutica del paziente, e non vi sono rischi, pertanto, il bilancio rischio/beneficio è considerato favorevole.

8.1 La preparazione del campione

I tessuti da melanoma in genere consentono l'estrazione degli acidi nucleici al fine di effettuare l'analisi dello stato mutazionale di *BRAF*, grazie alla presenza di resezioni istologiche o biopsie sia relativamente alla lesione primitiva che alle lesioni metastatiche (Malapelle 2020). L'analisi viene normalmente condotta su campioni di archivio di tessuti fissati in formalina ed inclusi in paraffina, previa sparaffinatura e purificazione del DNA genomico mediante protocolli standard, oppure su campioni citologici, in caso di lesioni metastatiche superficiali. Cruciale è l'arricchimento della componente neoplastica su campione tissutale da inviare ad analisi molecolare. Come regola generale, la percentuale di cellule neoplastiche non dovrebbe mai essere inferiore al 50%. In caso di melanoma associato a nevo è cruciale separare la componente di melanoma da quella del nevo, in quanto anche le lesioni neviriche benigne possono presentare mutazioni nel gene *BRAF* con frequenza simile a quella riscontrata nei melanomi (Malapelle 2020). Altro elemento importante è la valutazione della presenza di melanina. Quest'ultima, infatti, è un potente inibitore della reazione a catena della polimerasi (Malapelle 2020). In questi casi, è fondamentale procedere con un pre-trattamento del campione, ad esempio tramite diluizione.

8.2 Le metodiche molecolari

Diverse metodiche molecolari con diversi gradi di sensibilità e specificità possono essere utilizzate nell'analisi dello stato mutazionale di *BRAF*. Tra queste abbiamo a disposizione 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, il

pirosequenziamento, o mediante approccio innovativo di next-generation sequencing (NGS); la Real-Time PCR; la spettrometria di massa (Sequenom) (Tabella 6).

La valutazione immunoistochimica si è dimostrata una metodica ad elevata sensibilità (limite di rilevazione di alleli mutati pari a 3-5%) e specificità (98%) per un rapido riconoscimento della mutazione BRAF p.V600E (Malapelle 2020). L'anticorpo più utilizzato è il clone VE1, che mostra una colorazione citoplasmatica (Malapelle 2020). I principali vantaggi di questa metodica sono rappresentati dalla rapidità, dal basso costo, dalla semplicità di esecuzione e dalla possibilità di identificare l'alterazione a livello delle singole cellule, oltre che da discreti livelli di sensibilità e specificità (Malapelle 2020). Il principale svantaggio è il rischio di falsi negativi dovuti all'eterogeneità mutazionale e all'incapacità di identificare mutazioni non-p.V600E (Malapelle 2020). Dati recenti evidenziano come l'indagine immunoistochimica possa rappresentare un valido metodo di screening rapido che, qualora sia integrato con un test molecolare che rimane la metodica standard di riferimento (obbligatoria), può essere in grado di incrementare la sensibilità e specificità nell'identificazione dei casi mutati (Malapelle 2020). Nel caso di discordanza tra le due metodiche utilizzate, un'ulteriore analisi con una metodica molecolare aggiuntiva può essere dirimente.

Di seguito sono descritte le metodiche molecolari più comunemente utilizzate.

- Sequenziamento diretto secondo Sanger (sequenziamento per terminazione di catena). La metodica ha una bassa 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%) (Malapelle 2020);
- Sequenziamento mediante next-generation sequencing (NGS). Utilizza pannelli multigenici e permette di rilevare differenti mutazioni per differenti pazienti contemporaneamente, ottimizzando anche il tessuto a disposizione. Questa tecnologia permette di condurre analisi accurate, con un elevato grado di sensibilità (limite di rilevazione pari a 1-2%) e specificità (pari a 100%), anche partendo da piccole quantità di acidi nucleici (Malapelle 2020);
- Spettrometria di massa per acidi nucleici. Come la tecnologia NGS, adotta pannelli multigenici che consentono il rilevamento simultaneo di centinaia di varianti nei principali geni candidati, utilizzando

quantità limitate di DNA. Il metodo presenta una elevata sensibilità diagnostica (mediamente del 5%) ed una elevata copertura mutazionale (Malapelle 2020);

- Pirosequenziamento. È basato sul principio del sequenziamento per sintesi, presenta una elevata sensibilità (limite di rilevazione pari a 5-8%) e copertura mutazionale (specificità pari a 90%) (Malapelle 2020);
- Real-time PCR. Il metodo presenta una elevata sensibilità (limite di rilevazione pari a 0,5-3%) ma, essendo basato sull'utilizzo di sonde, riesce ad identificare un numero limitato di mutazioni nelle regioni genomiche analizzate (specificità per singola variante pari a 98%) (Malapelle 2020).

Tabella 6

Limite di rilevazione e specificità delle diverse metodiche utilizzate per la valutazione dello stato mutazionale di BRAF

Metodica	Limite di rilevazione	Specificità	Note
Sequenziamento Sanger	15-20%	100%	In grado di rilevare tutte le mutazioni coperte dal saggio
NGS	1-2%	100%	In grado di rilevare tutte le mutazioni coperte dal saggio
Spettrometria di massa	5%	-	In grado di rilevare tutte le mutazioni coperte dal saggio
Pirosequenziamento	5-8%	90%	In grado di rilevare tutte le mutazioni coperte dal saggio
Real-Time PCR	0.5-3%	98%	In grado di identificare solo mutazioni note (sonde)

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 a cura del Gruppo di Lavoro AIOM, Fondazione AIOM, IMI, NIBIT, SIAPEC-IAP, SIBioC, SICO, SIDeMaST sulla valutazione dello status mutazionale nel melanoma (www.aiom.it).

Quesito 11: Nei pazienti affetti da melanoma in stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di NRAS a fini predittivi?

Le mutazioni del gene NRAS sono state identificate in circa il 20% dei pazienti affetti da melanoma (Lee 2011, Anguera 2018, Alsina 2003, Alon 2018, Adler 2017, Adler 2018). Come regola generale, queste mutazioni sono pressoché mutualmente esclusive con quelle BRAF (<3% di casi con coesistenza di mutazioni in BRAF e NRAS) (Raaijmakers 2016, Aivazian 2020). Le mutazioni più frequenti del gene NRAS nel melanoma sono state identificate principalmente nel codone 61 (p.Q61K/L/R/H), mentre più raramente nei codoni 12 (p.G12C/R/S/A/D/V) e 13 (p.G13D) (Burd 2014, Zhang 2016, Palmieri 2017). Le mutazioni di NRAS sono principalmente associate al sottotipo nodulare e a localizzazioni legate ad esposizione solare (Heppt 2017, Amit 2017). Inoltre le mutazioni di NRAS sembrano essere associate ad una prognosi sfavorevole (Akslen 2005). Ad oggi, le mutazioni di NRAS, clinici sono oggetto di studio come possibile bersaglio di terapie mirate (Ascierto 2013, Dummer 2017, Al-Olabi 2018, Posch 2013, Drug Combo Shows Promise in NRAS-Mutant Melanoma 2014, Abdel-Wahab 2014, Adam 2020, Adjei 2008, Algazi 2011, Algazi 2018, Algazi 2015, Alonso-Camino 2014, Amaravadi 2009). Comunque, nel caso di melanoma in stadio IV o III non operabile ed in assenza di mutazioni nel gene BRAF può essere presa in considerazione la possibilità di analizzare lo stato mutazionale di NRAS per l'inserimento dei pazienti in studi clinici. In questo ambito, l'utilizzo di metodiche di sequenziamento genico di nuova generazione ad ampio spettro sono da preferire (Diefenbach 2020, Abernethy 2015).

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC raccomanda di non utilizzare la determinazione dello stato di NRAS nei pazienti con melanoma in Stadio III inoperabile o Stadio IV. Tuttavia, nei pazienti con melanoma in Stadio III inoperabile o Stadio IV ed assenza di mutazioni BRAF, il panel ritiene che possa essere presa in considerazione la determinazione dello stato mutazionale di NRAS solo nel contesto di studi clinici.

COI: P. Ascierto.

La forza della raccomandazione è stata definita come condizionata a sfavore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2355 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 29 studi di cui 24 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: non partecipanti (n=11), non esito di interesse (n=9), e no disegno di interesse (n=4).

Infine, 5 studi sono stati inclusi.

Tabella descrizione degli studi inclusi

Autore (anno)	Disegno di studio	Campione	Criteri di selezione dei partecipanti	Trattamento sperimentale	Trattamento di controllo	Response Rate	Overall survival	Progression Free survival
Algazi (2018)	Sperimentale, non comparativo	20 (10 NRAS mutate e 10 NRAS wild type)	Pazienti affetti da melanoma non operabile in stadio III o IV, misurabile con i criteri RECIST versione 1.1, ECOG performance status di 0-2, e normale funzione d'organo.	Trametinib a 1.5 mg al giorno e GSK2141796 a 50 mg al giorno fino alla comparsa di progressione di malattia, sviluppo di eventi avversi inaccettabili oppure ritiro del consenso al trattamento.	ND	ND	OS mediana stimata nella popolazione mutata o wild type per NRAS di 4.0 mesi (95% CI 0.9 a 7.0 mesi) e 3.5 mesi (95% CI 0.6 a 6.4 mesi), rispettivamente .	PFS stimato nella popolazione mutata o wild type per NRAS di 2.3 mesi (95% CI 2.1 a 2.5 mesi) e 2.8 mesi (95% CI 2.6 a 2.9 mesi), rispettivamente .
Amaravadi (2009)	Sperimentale, Sperimentale, non comparativo	167 (braccio A: 38; braccio B: 40; braccio C: 38; braccio D: 53)	Pazienti con ≥ 18 anni, con diagnosi istologica confermata di melanoma non resecabile o metastatico, Malattia misurabile, ECOG performance status < 2 , parametri ematologici adeguati, parametri epatici adeguati e parametri coagulanti adeguati.	Tutti i pazienti hanno ricevuto sorafenib 400 mg per os 2 volte al giorno per 7 giorni prima di iniziare il trattamento con temozolomid e e continuato senza interruzioni. *braccio A, dosaggio giornaliero esteso (EDT) di temozolomid e 75 mg/m ² al giorno per 6/8 settimane (1 ciclo); o	ND	Overall response rate (%): braccio A 24 (11-40); Braccio B 15 (6-30); Braccio C 0; Braccio D 15 (7-29). Stable disease rate: Braccio A 42 (29-59); Braccio B 58 (41-73); Braccio C 26 (14-44); Braccio D 48 (33-62)	La mediana di sopravvivenza nei bracci A, B, C, D era 10.5, 10.5, 5 e 8 mesi rispettivamente .	PFS mediana per i pazienti nei bracci A, B, C, e D di 5.9, 4.2, 2.2, e 3.5 mesi, rispettivamente . 6-mesi PFS rate per i pazienti nei bracci A, B, C, e D di 50%, 40%, 11%, e 23%, rispettivamente .

				braccio B, dosaggio standard (SDT) di temozolomid e 150 mg/m ² al giorno per 5 /28 giorni (1 emi-ciclo).				
				braccio C, EDT con sorafenib.				
				braccio D, hanno ricevuto SDT con sorafenib.				
Ascierto (2013)	Sperimentale, comparativo di superiorità	71 (30 NRAS e 41 BRAF mutati)	Pazienti affetti da melanoma cutaneo non resecabile o localmente avanzato o metastatico, stadio IIIB-IV. Sono stati arruolati adulti (età ≥18 anni) con neoplasia NRAS o BRAF Val600 mutati, WHO performance status 0–2, ed adeguata funzione d'organo.	Tre bracci: MEK162 45 mg due volte al giorno per i pazienti BRAF- mutati, MEK162 45 mg due volte al giorno per i pazienti NRAS- mutati, e MEK162 60 mg due volte al giorno per i pazienti BRAF- mutati. I pazienti hanno ricevuto il trattamento fino alla progressione di malattia, tossicità inaccettabile, a discrezione degli investigatori ritiro del consenso. Ogni ciclo di trattamenti ha la durata di 28 giorni.	ND	ORR (nessuna CR, 6 (20%) dei 30 pazienti NRAS- mutati ha avuto PR (3 confermate) così come 8 (20%) dei 41 pazienti BRAF- mutati (due confermati) .	ND	ND
Dummer (2017)	Sperimentale, comparativo di superiorità	402 (269 binimetinib e 133 dacarbazina)	Pazienti affetti da melanoma cutaneo confermato istologicamente localmente avanzato o non resecabile o metastatico (stadio sec AJCC IIIC-IV) oppure metastatico a primitivo sconosciuto con almeno 18 anni e con	Binimetinib 45 mg per os due volte al giorno	Dacarbazina 1000 mg/m ² endovena una volta ogni tre settimane	ND	ND	PFS mediana di 2,8 mesi (95% CI 2.8– 3.6) binimetinib e 1.5 mesi (1.5– 1.7) dacarbazina (Hazard ratio 0.62 [95% CI 0.47–0.80]; p<0.001)

			mutazione di NRAS Gln61Arg, Gln61Lys, o Gln61Leu precedentemente e non trattati o a progressione dopo immunoterapia.					
Heppt (2017)	Studio osservazionale e di coorte	217	Pazienti con stato mutazionale di BRAF ed NRAS noto. Casi con melanoma in situ, lentigo maligna, primitivo sconosciuto e melanoma uveale sono stati esclusi.	ND	ND	ND	OS superiore nei pazienti BRAF mutati	ND
ND: Non disponibile. * I pazienti senza metastasi cerebrali o precedentemente trattati con temozolomide sono stati randomizzati in: braccio A: dosaggio giornaliero esteso (EDT) di temozolomide 75 mg/m ² al giorno per 6/ 8 settimane (1 ciclo); o braccio B, dosaggio standard (SDT) di temozolomide 150 mg/m ² al giorno per 5 /28 giorni (1 emi-ciclo). I pazienti che hanno ricevuto precedentemente temozolomide sono stati assegnati al braccio C, ed hanno ricevuto EDT con sorafenib. I pazienti con metastasi cerebrali e senza precedente trattamento con temozolomide sono stati assegnati al braccio D, ed hanno ricevuto SDT con sorafenib. La terapia è stata portata avanti fino a progressione di malattia o tossicità intollerabile.								

Sintesi dei risultati degli studi.

Algazi et al hanno dimostrato che la combinazione di trametinib e GSK2141795 non ha una attività clinica significativa nei pazienti affetti da melanoma mutato in NRAS o wild type in BRAF e NRAS (Algazi 2018). Amaravadi et al hanno dimostrato che le combinazioni di temozolomide + sorafenib è ben tollerata e dimostra attività clinica nei pazienti affetti da melanoma precedentemente non trattati con temozolomide (Amaravadi 2009). Ascierto et al hanno dimostrato che MEK162 è la prima molecola in grado di garantire una risposta clinica nei pazienti affetti da melanoma con mutazione di NRAS (Ascierto 2013). Dummer et al hanno dimostrato che la somministrazione di binimetinib incrementa la sopravvivenza libera da progressione nei pazienti affetti da melanoma con mutazione di NRAS rispetto alla dacarbazina (Dummer 2017). Nello studio di Heppt et al è riportato che i melanomi con mutazione di NRAS hanno un comportamento più aggressivo, in particolare negli stadi precoci di malattia nella popolazione ad alto rischio (Heppt 2017).

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE:

Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa del rischio di distorsione, eterogeneità tra gli studi e per mancanza di generalizzabilità.

- ❖ **Rischio di bias:** Abbassata di un livello la certezza nelle prove per alto rischio di distorsione (alto rischio di bias di selezione, mancanza di gruppo di confronto)
- ❖ **Inconsistenza:** Seria (eterogeneità tra i risultati degli studi)
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Seria (gli studi rispondono indirettamente al quesito)
- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** Non rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Considerato l'assenza di beneficio, il rischio benefici/costi è considerato non favorevole.

Quesito 12: Nei pazienti affetti da melanoma acrale o mucosale in stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di c-KIT a fini predittivi?

La frequenza della mutazione di c-KIT varia dall'1-3% dei melanomi totali. Essa aumenta al 20% nei melanomi mucosali al 15% nei melanomi acrali e diminuisce al 3% nei melanomi insorti su cute cronicamente danneggiata dal danno solare. È quasi assente nei melanomi in aree cutanee senza danno solare cronico (Handolias 2010, Curtin 2006, Lyle 2013, Kim 2008). Le mutazioni sono prevalentemente sostituzioni missense e ampiamente distribuite tuttavia circa il 70% sono localizzate nell'esone 11 (mutazione da lisina a prolina nel codone 576 (L576P) e nell'esone 13 (da metionina a cido glutammico in corrispondenza del codone 642 (K642E) (www.cbioportal.org). Entrambe le mutazioni determinano una attivazione costitutiva dell'attività tirosino-chinasica di c-kit e una conseguente attivazione dei pathways MAPK e PI3K/AKT (Shtivelman 2014).

Le mutazioni di c-KIT possono essere ricercate dopo la valutazione dello stato mutazionale di BRAF (sempre in base al dato che entrambe le mutazioni sono quasi sempre mutualmente esclusive) o contestualmente con una metodica multiplex in grado di valutare insieme lo stato di BRAF, NRAS e c-KIT. Inoltre, è consigliabile la sua ricerca in tutti i casi in cui BRAF e NRAS sono wild-type (Carvajal 2011). È

noto che in questi casi la probabilità di rilevare una mutazione c-kit o NF1, un modulatore downstream nel signaling c-kit/MITF sia elevata (Hodis 2012, Hayward 2017).

Raccomandazione: Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di considerare la determinazione dello stato mutazionale di c-KIT nei pazienti con melanoma acrale o mucosale in stadio IV o III non operabile ed in assenza di mutazioni BRAF.

COI: Nessuno.

La forza della raccomandazione è stata definita come condizionata a favore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2258 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 28 studi di cui 22 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: non partecipanti (n=5), non esiti di interesse (n=2), non confronto (n=7), non disegno di interesse (n=8).

Infine, 6 studi sono stati inclusi.

Tabella descrizione degli studi inclusi

Autore, anno	Disegno di studio	Campione	Criteri di selezione dei partecipanti	Trattamento sperimentale	Response rate	Progression free survival	Overall survival	Disease Control Rate
Carvajal (2011)	Singolo gruppo, open label, trial di fase 2	25 pazienti con alterazione di c-kit	Pazienti con melanoma avanzato insorto in sede acrale o su membrane mucose o in sedi con danno solare cronico i cui tumori avevano mutazioni o amplificazioni del gene KIT	Pazienti con alterazioni di KIT sottoposti a terapia con Imatinib mesilato Identificazione di alterazioni di KIT funzionalmente rilevanti Mut- N822K e K642E	Durable response 16% (95% CI;2-30%) Che si mantiene per più di un anno	ND	ND	ND
Delyon (2018)	Trial di fase 2	25 pazienti	Pazienti con melanoma non resecabile con alterazioni di KIT (mutazioni, amplificazioni o mutazioni e amplificazioni)	Pazienti con alterazioni di KIT sottoposti a terapia con nilotinib	Overall response rate (CR+PR) 26% nei pazienti con mutazioni esone 11 e 13	6 mesi (CI:95%; 3-46,8)	14.4 mesi (CI:95%; 9.97-non raggiunto)	ND

Guo (2017)	Trial di fase 2, a singolo braccio	55 pazienti	Pazienti con melanoma non resecabile con alterazioni di KIT (mutazioni solo). Un braccio con pazienti trattati con nilotinib, verso altro con DTIC randomizzati con possibilità di cross-over)	Pazienti con alterazioni di KIT sottoposti a terapia con nilotinib	Objective response rate Nilotinib: 26.2%; CI 95%, 13.9-42%) Risposta parziale in pazienti portatori di mutazioni KIT esone 11: 38.5% Esone 13: 7.7% Risposta clinica duratura: 47.6% DTIC: ORR 23%-	ND	ND	ND
Kluger HM, 2011	Trial a singolo braccio di fase 2	39 pazienti	Nessun criterio stringente di selezione Pazienti con melanoma non resecabile cutaneo, oculare o delle membrane mucose	Pazienti con alterazioni di KIT sottoposti a terapia con dasatinib	Risposta minima 2/3 pazienti con mutazione di KIT non hanno avuta risposta, uno ha avuto risposta parziale.	ND	ND	ND
Lee (2015)	Trial clinico di fase 2	42 pazienti	Mutazioni, amplificazione o mutazione e amplificazione di KIT. 21 (50%) pazienti avevano melanoma acrale, 12 (28.6%) melanoma mucosale, e 9 (21.4%) melanoma cutaneo	Pazienti con alterazioni di KIT sottoposti a terapia con nilotinib	Overall Response Rate: 16.7% (CI:95% 5.4%–28.0%) Tra i nove pazienti responder, tutti avevano mutazioni KIT tranne uno che aveva amplificazione senza mutazione	Disease Control Rate: 57.1% (CI 95%; 1%–72.1%)	ND	ND
Wei (2019)	Studio clinico retrospettivo riguardante l'efficacia di imatinib in in pazienti con melanoma avanzato o metastatico con alterazioni di KIT.	78 pazienti	Diagnosi di melanoma centralmente confermata; presenza di mutazioni o amplificazioni di KIT; performance status 0-1 (ECOG); criteri di valutazione della risposta: RECIST 1.	Pazienti con alterazioni di KIT sottoposti a terapia con imatinib	ND	PFS mediano: 4.2 mesi (95% CI: 1.9–6.4 mesi)	Overall Survival mediano: 13.1 mesi (95% CI: 9.6–16.7 mesi)	Disease Control Rate (PR and SD): 60.3%

ND: non disponibile

Sintesi dei risultati degli studi.

Carvajal et al hanno riportato i risultati di un trial open-label a singolo gruppo di fase 2, comprendente 295 pazienti con melanoma selezionati per la presenza di mutazioni e/o amplificazioni di KIT (Carvajal 2011). Dei 51 casi identificati 28 sono stati trattati con imatinib mesilato. Tutti i pazienti erano portatori di melanoma non resecabile, avanzato ad origine acrale, dalle membrane mucose o da siti cronicamente esposti a danno solare. Gli endpoints dello studio erano la risposta radiologica, il tempo alla progressione, l'overall

survival e la correlazione tra le alterazioni molecolari e la risposta clinica. Il trattamento con imatinib mesilato induceva risposte significative in un subset di pazienti i cui tumori erano caratterizzati da alterazioni del gene KIT di provata significatività funzionale.

Delyon J et al., a nome del French Skin Network nel 2018 (Delyon 2018) hanno riportato i risultati di un trial multicentrico di fase 2 mirato alla risposta a nilotinib in pazienti con melanoma avanzato non resecabile con alterazioni di KIT. L'endpoint primario dello studio era costituito dal response rate (risposta completa o parziale secondo il Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, a 6 mesi). L'overall response rate è stato del 20% e il disease control rate del 56%, limitato a pazienti con mutazioni a carico degli esoni 11 e 13 di KIT.

Nello studio di Guo J et altri nel 2017 (Guo 2017) sono riportati i risultati del trial a singolo braccio di fase 2 sull'efficacia di nilotinib in pazienti con melanoma avanzato KIT-mutato senza precedente trattamento con KIT inibitori (XX). L'attività di nilotinib si è dimostrata simile ai dati ottenuti con imatinib. L'efficacia del trattamento era maggiore in pazienti con mutazioni a carico dell'esone 11, includendo la L576P, e questo portava gli autori a suggerire che nilotinib può essere un'opzione effettiva di trattamento in pazienti con specifiche alterazioni di KIT.

Su Jin Lee et altri nel 2015 (Lee 2015) hanno riportato i risultati di uno studio svolto in Corea. Si trattava di un trial multicentrico di fase 2 riguardante la risposta a nilotinib in pazienti con melanoma metastatico con mutazioni e/o amplificazioni di KIT. Quarantadue pazienti sono stati arruolati nello studio. L'end point primario dello studio è stato il response rate. Sebbene l'end point non sia stato raggiunto, il nilotinib ha dimostrato un "durable response" in un subset di pazienti con melanoma metastatico con specifiche alterazioni di KIT, anche in questo studio a carico di esoni 11 e 13.

Xiating Wei et al nel 2019 (Wei 2019) hanno valutato retrospettivamente settantotto pazienti con melanoma metastatico con mutazioni e/o amplificazioni di KIT trattati con imatinib. Gli endpoints di questa valutazione includevano l'overall survival, il progression-free survival, l'objective response rate e il disease control rate.

In accordo con i risultati di studi precedenti, gli Autori hanno dimostrato su una serie numerica maggiore che pazienti con mutazioni KIT avevano migliori risposte a imatinib rispetto ai pazienti con tumori KIT wild-type.

Harriet M. Kluger et al (Kluger 2011) hanno riportato i risultati di un trial di fase 2 riguardante la risposta a dasatinib in 39 pazienti con melanoma avanzato non selezionati in funzione del profilo molecolare. Dasatinib è un inibitore di diverse tirosine chinasi che svolgono un ruolo nella patogenesi del melanoma, comprendendo membri della famiglia src, EPHA2, PDGFB e recettori KIT. Lo studio ha dimostrato attività minima in pazienti con melanoma avanzato non selezionati a fronte di una tossicità elevata. Regressione tumorale è stata osservata nel 14% dei pazienti senza mutazioni di KIT e in uno dei due pazienti con mutazione KIT presente nella serie.

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

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE:

Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa del rischio di distorsione e per mancanza di generalizzabilità.

- ❖ **Rischio di bias:** Abbassata di un livello la certezza nelle prove per alto rischio di distorsione (alto rischio di bias di selezione, mancanza di gruppo di confronto)
- ❖ **Inconsistenza:** Non importante
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Seria (gli studi rispondono indirettamente al quesito)
- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** Non rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Considerato il potenziale beneficio della terapia con c-KIT inibitori in presenza di mutazione di *c-KIT*, il bilancio è considerato positivo. I rischi sono legati alla variabilità interlaboratorio e al fatto che una

cellularità <50% possa influire negativamente sulla qualità del risultato, seppur migliorabile attraverso l'impiego della microdissezione su tessuti. Tale procedura viene pertanto raccomandata per migliorare la sensibilità delle tecnologie di sequenziamento (sia Sanger che NGS), in particolare per le varianti a bassa frequenza allelica.

Quesito 13: Nei pazienti affetti da melanoma è indicato il test 31-GEP (genetic expression profiling) su tessuto del tumore primitivo a fini prognostici?

Dei vari test di espressione che sono stati prodotti per stratificare categorie di rischio in pazienti con melanoma o lesioni sospette per melanoma, il test DecisionDx-Melanoma TM è stato concepito a fini prognostici per misurare il rischio di metastasi in pazienti con melanoma cutaneo.

Si tratta di un test per valutare il profilo di espressione genica tramite una *signature* di 31 geni, 28 geni discriminanti e tre geni di controllo. Il test viene utilizzato per misurare il rischio di metastasi in pazienti con melanoma cutaneo in stadio I e II e classifica i tumori in due gruppi di rischio per metastasi, basso o alto (rispettivamente Classe 1 o 2). Il test è stato realizzato per fornire informazioni sul rischio metastatico indipendenti dalle metriche attualmente utilizzate per la valutazione del rischio (spessore di Breslow, stato dell'ulcerazione e tasso mitotico, stato del linfonodo sentinella, stadio) in modo che i pazienti con malattia in stadio 1 o 2 ad alto rischio possano eventualmente essere sottoposti a un follow-up più stretto di quello che avrebbero ricevuto altrimenti.

Raccomandazione:

Il Panel delle LG SIAPEC suggerisce di non utilizzare la valutazione mediante 31-GEP melanoma primitivo a fini prognostici.

COI: D. Massi.

La forza della raccomandazione è stata definita come condizionata a sfavore.

Selezione delle evidenze disponibili

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2126 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 16 studi di cui 12 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: non esiti di interesse (n=2), non valutavano l'intervento di interesse (n=9) e uno studio riportava gli stessi dati di uno degli studi inclusi.

Infine, 4 studi sono stati inclusi.

Tabella descrizione degli studi inclusi

Autore, anno	Disegno di studio	Campione (Partecipanti)	Intervento sperimentale	Criteri di valutazione	Sopravvivenza libera da malattia (recurrence free-survival, RFS) – 5 anni	Sopravvivenza libera da metastasi (metastasis-free-survival, MFS)	Sensibilità % Specificità % Valore predittivo
Gerami (2015)	Retrospettivo, non consecutivo o selezionato casualmente	Adulti con diagnosi di melanoma cutaneo stadio I-IV provenienti da sei centri statunitensi (n=104), di cui 87% in stadio I/II. Almeno 5 anni di Follow-up (mediana, 7,0 anni). Spessore di Breslow mediano, 0,8 mm (non metastasi) e 3,99 mm (metastasi) Non riportata la positività al SNL	Test GEP (Gene expression Profile): DecisionDx-Melanoma™	Classe 2: alto rischio. Non fornita la soglia di rischio.	98% per i pazienti di classe 1 37% per i pazienti di classe 2	ND	Sensibilità: 89 %; Specificità: 83%; Valore predittivo positivo: 72%; Valore predittivo negativo: 93%
Zager (2018)	Retrospettivo Non consecutivo o selezionato casualmente	Pazienti con diagnosi di melanoma cutaneo stadio I-III provenienti da 16 siti statunitensi (n=523), di cui 68% in stadio I/II. Almeno 5 anni di follow-up (mediana, 7,5 anni). Spessore Breslow mediano, 1.2 mm Positività del 30% al SLN	Test GEP (Gene expression Profile): DecisionDx-Melanoma™	Classe 2: alto rischio. Class 1: 0-49% Class 2: 50-100%	88% per i pazienti di classe 1 52% per i pazienti di classe 2	ND	Sensibilità: 70 %; Specificità: 71%; Valore predittivo positivo: 48%; Valore predittivo negativo: 87%
Greenhaw (2018)	Retrospettivo Consecutivo	Pazienti con diagnosi di melanoma cutaneo, di qualsiasi grado Breslow, valutati negli ultimi 5 anni	Test GEP: DecisionDx-Melanoma™	Utilizzati i cut-off del test commercializzato	ND	5 anni di sopravvivenza libera da metastasi: Nessuno dei 18 tumori di stadio I/classe 2 ha	Sensibilità: 77 %; Specificità: 87%; Valore predittivo positivo:

		con test DecisionDx-Melanoma™ in una singola istituzione (n=256), di cui 86% in stadio I e 14% in stadio II. Follow-up mediano di 23 mesi; solo 20 pazienti avevano un follow-up di 5 anni.				metastatizzato mentre 1 (0,5%) di 201 tumori di stadio I/classe 1 ha metastatizzato. Dieci (42%) dei tumori di stadio 2/classe 2 hanno metastatizzato e 2 (15%) dei 13 tumori di stadio 2/classe 1 hanno metastatizzato	24%; Valore predittivo negativo: 99%
Keller (2019)	Prospettico Studio di validazione clinica	Pazienti adulti con diagnosi di melanoma cutaneo (n=159), di cui il 91% in stadio I/II sottoposti a test GEP e biopsia del linfonodo sentinella (SLN) concomitanti. Follow-up mediano di 3.5 anni. Spessore di Breslow mediano di 1.4 mm. 9% dei pazienti positivi alla biopsia del SLN.	Test GEP (Gene expression Profile): DecisionDx-Melanoma™	Utilizzati i cut-off del test commercializzato	ND	3 anni di sopravvivenza libera da metastasi: Nei pazienti di classe I (n=117), si sono verificati 6 eventi ricorrenti entro tre anni (RFS a tre anni 97%, 95% CI dal 93% al 100%). Ci sono stati 23 eventi ricorrenti nei pazienti di classe 2 (n=42) (RFS a tre anni 47%, 95% CI dal 34% al 65%). La classe GEP era significativamente associata alla RFS nell'analisi multivariata che controllava età, spessore di Breslow, ulcerazione e risultati SLNB.	La sensibilità, specificità, il valore predittivo positivo e il valore predittivo negativo del test non sono stati riportati.

ND: Non disponibile

Sintesi dei risultati degli studi.

Nello studio di Gerami 2015 (Gerami 2015) la coorte di convalida includeva 104 pazienti con malattia in stadio 0- IV provenienti da sei centri statunitensi. Per 78 pazienti nella coorte di validazione con melanoma cutaneo in stadio I o II che hanno avuto un evento metastatico o hanno avuto più di cinque anni di follow-up senza metastasi, la sopravvivenza libera da malattia a cinque anni è stata del 98% per i pazienti di classe 1 DecisionDx e del 37% per i pazienti di classe 2. Il PPV e il NPV erano rispettivamente del 72% e del 93%.

Zager 2018 (Zager 2018) ha riportato i risultati di uno studio di validazione clinica che includeva melanomi primitivi di stadio I- III da 16 siti statunitensi. I campioni erano indipendenti dagli altri studi di convalida. Dei 601 casi presentati dalle istituzioni, 523 sono stati inclusi nell'analisi (357 stage I e II). I campioni esclusi non hanno soddisfatto le soglie di controllo della qualità pre e post analitiche. La biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) non era stata effettuata nel 36% dei pazienti, negativa nel 34% e positiva nel 30%.

Complessivamente, si sono verificati 42 (13%) eventi di ripresa di malattia nei pazienti di classe 1 DecisionDx e 100 (48%) eventi di ripresa di malattia nei pazienti di classe 2 DecisionDx. La recurrence-free survival (RFS) a cinque anni, stimata con curve di Kaplan-Meier, era dell'88% (95% CI 85% - 92%) nella classe 1 e del 52% (95% CI, 46% - 60%) nella classe 2. La sensibilità e la specificità riportate erano 70% (95% CI 62% - 78%) e 71% (95% CI 67% - 76%), rispettivamente, con un PPV del 48% (IC 95% 41% - 55%) e un NPV dell'87% (95% CI dall'82% al 90%). Per confronto, le caratteristiche prestazionali per RFS a cinque anni per lo stato del linfonodo sentinella erano: sensibilità 66% (95% CI 57% - 74%); specificità 65% (IC 95% dal 58% al 71%); PPV 52% (IC 95% dal 44% al 60%); e NPV 76% (IC 95% dal 69% all'82%). Se DecisionDx fosse usato come test di triage in modo tale che solo la classe 2 effettuasse SLNB, allora 159 pazienti di classe 1 non sarebbero stati sottoposti alla SLNB. Dei 159 pazienti in classe 1, 56 erano positivi alla SLNB e quindi idonei alla terapia adiuvante. Non è chiaro se i pazienti positivi alla SLNB in questo studio abbiano ricevuto una terapia adiuvante. Nei 56 pazienti che erano stati definiti come classe 1 DecisionDx e positivi alla SLNB, si sono verificati 22 eventi di ripresa di malattia entro cinque anni.

Greenhaw 2018 (Greenhaw 2018) ha riportato i risultati di uno studio indipendente, utilizzando il registro del melanoma della propria istituzione e includendo pazienti che erano stati trattati per melanoma cutaneo negli ultimi cinque anni e sottoposti a test DecisionDx. Sono stati testati duecentocinquantesi pazienti; l'84% è stato classificato come classe 1 DecisionDx (basso rischio) e il 16% era stato considerato classe 2 DecisionDx (alto rischio). Di questi, 219 (86%) erano in stadio I di e 37 (14%) in stadio II. Nessuno dei 18 tumori in stadio I/classe 2 ha metastatizzato mentre 1 (0,5%) di 201 tumori in stadio I/classe 1 ha metastatizzato. Dieci (42%) dei tumori in stadio 2/classe 2 hanno metastatizzato e 2 (15%) dei 13 tumori in stadio 2/classe 1 hanno metastatizzato.

Keller 2019 (Keller 2019) ha riportato i risultati di uno studio di validazione clinica comprendente 159 pazienti con diagnosi di melanoma sottoposti a SLNB e GEP concomitanti. Dei 159 pazienti, 117 erano classificati come classe 1 e 42 come Classe 2; il 78% dei tumori era in stadio I, il 13% in stadio II e il 9% in stadio III. La RFS a cinque anni è stata riportata solo in una figura e le dimensioni del campione al quinto anno e le stime di precisione non sono state incluse. Nei pazienti di classe I (n=117), si sono verificati 6 eventi ricorrenti entro tre anni (RFS a tre anni 97%, 95% CI dal 93% al 100%). Ci sono stati 23 eventi ricorrenti nei pazienti di classe 2 (n=42) (RFS a tre anni 47%, 95% CI dal 34% al 65%). La classe GEP era

significativamente associata alla RFS nell'analisi multivariata che controllava età, spessore di Breslow, ulcerazione e risultati della SLNB.

I dati emersi da tutti questi studi non sono nell'insieme sufficienti per un giudizio di validità clinica del test.

Utilità clinica

Sono stati pubblicati quattro studi sull'impatto di DecisionDx nelle decisioni dei medici relativamente alla gestione del paziente (Berger 2016, Farberg 2017, Schuitevoerder 2017, Dillon 2018). Data la mancanza di una ben definita validità clinica negli studi sopra riportati e nessun risultato a lungo termine sull'utilizzo del test per selezionare i pazienti per la sorveglianza attiva, non è possibile stabilire se eventuali modifiche alla gestione fossero clinicamente appropriate.

Valutazione complessiva della certezza delle prove secondo criteri GRADE: Complessivamente la certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa del rischio di distorsione e per mancanza di generalizzabilità.

- ❖ **Rischio di bias:** Abbassata di un livello la certezza nelle prove per alto rischio di distorsione (alto rischio di bias di selezione, mancanza di gruppo di confronto)
- ❖ **Inconsistenza:** Non importante
- ❖ **Trasferibilità nella pratica clinica:** Seria (gli studi rispondono indirettamente al quesito)
- ❖ **Imprecisione:** Non importante
- ❖ **Bias di pubblicazione:** Non rilevato

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Data la scarsa numerosità e l'eterogeneità degli studi sinora condotti, non sono presenti al momento sufficienti dati sperimentali a favore dell'utilizzo del test genetico per valutare il rischio di metastasi in pazienti con melanoma cutaneo. Pertanto, **il bilancio benefici/rischi** è stato considerato non favorevole.

9. Bibliografia

- Abdel-Wahab O, Klimek VM, Gaskell AA, Viale A, Cheng D, Kim E, Rampal R, Bluth M, Harding JJ, Callahan MK, Merghoub T, Berger MF, Solit DB, Rosen N, Levine RL, Chapman PB. Efficacy of intermittent combined RAF and MEK inhibition in a patient with concurrent BRAF- and NRAS-mutant malignancies. *Cancer Discov.* 2014;4:538-45.
- Abernethy AP, Fung C, Richardson P, Eisenberg DS, Connolly D, Ross MT, Feinstein N, Tucker M, Miller C, Viana Nicacio L. BRAF, KIT, and NRAS testing patterns and results in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33.
- Adam C, Fusi L, Weiss N, Goller SG, Meder K, Frings VG, Kneitz H, Goebeler M, Houben R, Schrama D, Schmidt M. Efficient Suppression of NRAS-Driven Melanoma by Co-Inhibition of ERK1/2 and ERK5 MAPK Pathways. *J Invest Dermatol.* 2020;140:2455-2465.e10.
- Adjei AA, Cohen RB, Franklin W, Morris C, Wilson D, Molina JR, Hanson LJ, Gore L, Chow L, Leong S, Maloney L, Gordon G, Simmons H, Marlow A, Litwiler K, Brown S, Poch G, Kane K, Haney J, Eckhardt SG. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral, small-molecule mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol.* 2008;26:2139-46.
- Adler NR, McLean CA, Wolfe R, Kelly JW, McArthur GA, Haydon A, Tra T, Cummings N, Mar VJ. Concordance of somatic mutational profile in multiple primary melanomas. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31:592-603.
- Adler NR, Wolfe R, Kelly JW, Haydon A, McArthur GA, McLean CA, Mar VJ. Tumour mutation status and sites of metastasis in patients with cutaneous melanoma. *Br J Cancer.* 2017;117:1026-1035.
- Aivazian K, Ahmed T, El Sharouni MA, Stretch JR, Saw RPM, Spillane AJ, Shannon KF, Ch'ng S, Nieweg OE, Thompson JF, Lo SN, Scolyer RA. Histological regression in melanoma: impact on sentinel lymph node status and survival. *Mod Pathol.* 2021 Nov;34(11):1999-2008.
- Aivazian K, Rawson RV, Wilmott JS, Ferguson PM, Thompson JF, Long GV, Scolyer RA. Mutational analysis of undifferentiated melanoma. *Pathology.* 2020;52:S63.
- AJCC Cancer Staging Manual. Edition n. 8. Editors: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CHM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR. Springer International Publishing (2017).

- Akslen LA, Angelini S, Straume O, Bachmann IM, Molven A, Hemminki K, Kumar R. BRAF and NRAS mutations are frequent in nodular melanoma but are not associated with tumor cell proliferation or patient survival. *J Invest Dermatol.* 2005;125:312-7.
- Algazi AP, Cha E, Soon C, Ortiz-Urda S, Cortez B, Ziani L, Coakley FV, Daud A. A phase II clinical/translational trial of sequential axitinib/carboplatin/paclitaxel in melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29.
- Algazi AP, Esteve-Puig R, Nosrati A, Hinds B, Hobbs-Muthukumar A, Nandoskar P, Ortiz-Urda S, Chapman PB, Daud A. Dual MEK/AKT inhibition with trametinib and GSK2141795 does not yield clinical benefit in metastatic NRAS-mutant and wild-type melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31:110-114.
- Algazi AP, Muthukumar AH, O'Brien K, Lencioni A, Tsai KK, Kadafour M, Chapman PB, Daud A. Phase II trial of trametinib in combination with the AKT inhibitor GSK 2141795 in BRAF wild-type melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33.
- Allard-Picou A, George D, Hardaway JC, Saied-Calvino A, Koness J, Espat J, Katz SC. Degree of Mitotic Activity Predicts Risk of Recurrence and Survival in Melanoma Patients Independent of Sentinel Node Status. *Society of Surgical Oncology 71st Annual Cancer Symposium*; 2018.
- Al-Olabi L, Polubothu S, Dowsett K, Andrews KA, Stadnik P, Joseph AP, Knox R, Pittman A, Clark G, Baird W, Bulstrode N, Glover M, Gordon K, Hargrave D, Huson SM, Jacques TS, James G, Kondolf H, Kangesu L, Keppler-Noreuil KM, Khan A, Lindhurst MJ, Lipson M, Mansour S, O'Hara J, Mahon C, Mosica A, Moss C, Murthy A, Ong J, Parker VE, Rivière JB, Sapp JC, Sebire NJ, Shah R, Sivakumar B, Thomas A, Virasami A, Waelchli R, Zeng Z, Biesecker LG, Barnacle A, Topf M, Semple RK, Patton EE, Kinsler VA. Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J Clin Invest.* 2018;128:1496-1508.
- Alon M, Emmanuel R, Qutob N, Bakhman A, Peshti V, Brodezki A, Bassan D, Kosloff M, Samuels Y. Refinement of the endogenous epitope tagging technology allows the identification of a novel NRAS binding partner in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31:641-648.
- Alonso-Camino V, Rajani K, Kottke T, Rommelfanger-Konkol D, Zaidi S, Thompson J, Pulido J, Ilett E, Donnelly O, Selby P, Pandha H, Melcher A, Harrington K, Diaz RM, Vile R. The profile of tumor antigens which can be targeted by immunotherapy depends upon the tumor's anatomical site. *Mol Ther.* 2014;22:1936-48.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well-informed healthcare choices: 1. Introduction. *BMJ.* 2016;353:i2016.

- Alsina J, Gorsk DH, Germino FJ, Shih W, Lu SE, Zhang ZG, Yang JM, Hait WN, Goydos JS. Detection of mutations in the mitogen-activated protein kinase pathway in human melanoma. *Clin Cancer Res.* 2003;9:6419-25.
- Amaravadi RK, Schuchter LM, McDermott DF, Kramer A, Giles L, Gramlich K, Carberry M, Troxel AB, Letrero R, Nathanson KL, Atkins MB, O'Dwyer PJ, Flaherty KT. Phase II Trial of Temozolomide and Sorafenib in Advanced Melanoma Patients with or without Brain Metastases. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7711-7718.
- Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, Reuben A, Andrews MC, Ross MI, Glitza IC, Cormier J, Hwu WJ, Tawbi HA, Patel SP, Lee JE, Gershenwald JE, Spencer CN, Gopalakrishnan V, Bassett R, Simpson L, Mouton R, Hudgens CW, Zhao L, Zhu H, Cooper ZA, Wani K, Lazar A, Hwu P, Diab A, Wong MK, McQuade JL, Royal R, Lucci A, Burton EM, Reddy S, Sharma P, Allison J, Futreal PA, Woodman SE, Davies MA, Wargo JA. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Feb;19(2):181-193.
- Amit M, Tam S, Abdelmeguid AS, Roberts DB, Takahashi Y, Raza SM, Su SY, Kupferman ME, DeMonte F, Hanna EY. Mutation status among patients with sinonasal mucosal melanoma and its impact on survival. *Br J Cancer.* 2017;116:1564-1571.
- Anguera Palacios G, del Carpio LP, Molina M, Aguado C, Gras-Cabrerizo JR, Leon X, Gonzalez-Cao M, Karachaliou N, Mozos A, Gonzalez A, Barnadas A, Rosell R, Majem M. Molecular analysis of NRAS, BRAF, C-KIT, ROS1, ALK and RET alterations in serial biopsies in sinonasal mucosal melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29:viii385-viii386.
- Anwar MA, Murad F, Dawson E, Abd Elmageed ZY, Tsumagari K, Kandil E. Immunohistochemistry as a reliable method for detection of BRAF-V600E mutation in melanoma: a systematic review and meta-analysis of current published literature. *J Surg Res.* 2016 Jun 15;203(2):407-15.
- Appenzeller S, Gesierich A, Thiem A, Hufnagel A, Jessen C, Kneitz H, Regensburger M, Schmidt C, Zirkenbach V, Bischler T, Schilling B, Siedel C, Goebeler ME, Houben R, Schrama D, Gehrig A, Rost S, Maurus K, Bargou R, Rosenwald A, Scharl M, Goebeler M, Meierjohann S. The identification of patient-specific mutations reveals dual pathway activation in most patients with melanoma and activated receptor tyrosine kinases in BRAF/NRAS wild-type melanomas. *Cancer.* 2019;125:586-600.
- Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, Agarwala SS, van Herpen CM, Queirolo P, Blank CU, Hauschild A, Beck JT, St-Pierre A, Niazi F, Wandel S, Peters M, Zubel A, Dummer R. 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.

- Aung PP, Nagarajan P, Prieto VG. Regression in primary cutaneous melanoma: etiopathogenesis and clinical significance. *Lab Invest*. 2017 Feb 27.
- Awada G, Schwarze JK, Reijmen E, Goyvaerts C, Fasolino G, Aspeslagh S, Neyns B. 20P Interim safety and efficacy results of a phase II clinical trial on trametinib and low-dose dabrafenib in patients with advanced BRAFV600 wild-type melanoma. *Ann Oncol*. 2020;31:S7.
- Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy SW, Saw RP, Thompson JF. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2678-83.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3635-48.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199-206.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3622-34.
- Ballantyne AD, Garnock-Jones KP. Dabrafenib: first global approval. *Drugs*. 2013;73:1367-76.
- Barnica VH. High mitotic rates in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1): S98-S98.
- Bartlett EK, Gupta M, Datta J, Gimotty PA, Guerry D, Xu X, Elder DE, Czerniecki BJ, Fraker DL, Karakousis GC. Prognosis of patients with melanoma and microsatellitosis undergoing sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar;21(3):1016-23.
- Beale S, Dickson R, Bagust A, Blundell M, Dundar Y, Boland A, Marshall E, Plummer R, Proudlove C. Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1121-9.
- Berger MF, Hodis E, Heffernan TP, Deribe YL, Lawrence MS, Protopopov A, Ivanova E, Watson IR, Nickerson E, Ghosh P, Zhang H, Zeid R, Ren X, Cibulskis K, Sivachenko AY, Wagle N, Sucker A, Sougnez C, Onofrio R, Ambrogio L, Auclair D, Fennell T, Carter SL, Drier Y, Stojanov P, Singer MA, Voet D, Jing R, Saksena G, Barretina J, Ramos AH, Pugh TJ, Stransky N, Parkin M, Winckler

- W, Mahan S, Ardlie K, Baldwin J, Wargo J, Schadendorf D, Meyerson M, Gabriel SB, Golub TR, Wagner SN, Lander ES, Getz G, Chin L, Garraway LA. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature*. 2012 May 9;485(7399):502-6.
- Berger AC, Davidson RS, Poitras JK, Chabra I, Hope R, Brackeen A, Johnson CE, Maetzold DJ, Middlebrook B, Oelschläger KM, Cook RW, Monzon FA, Miller AR. Clinical impact of a 31-gene expression profile test for cutaneous melanoma in 156 prospectively and consecutively tested patients. *Curr Med Res Opin*. 2016 Sep;32(9):1599-604.
- Bisschop C, Ter Elst A, Bosman LJ, Platteel I, Jalving M, van den Berg A, Diepstra A, van Hemel B, Diercks GFH, Hospers GAP, Schuurung E. Rapid BRAF mutation tests in patients with advanced melanoma: comparison of immunohistochemistry, Droplet Digital PCR, and the Idylla Mutation Platform. *Melanoma Res*. 2018;28(2):96-104.
- Blessing K, McLaren KM. Histological regression in primary cutaneous melanoma: recognition, prevalence and significance. *Histopathology*. 1992;20(4):315-22.
- Botella-Estrada R, Traves V, Requena C, Guillen-Barona C, Nagore E. Correlation of histologic regression in primary melanoma with sentinel node status. *JAMA dermatol*. 2014;150(8):828-35.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis in the cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172:902-08.
- Bruno W, Martinuzzi C, Andreotti V, Pastorino L, Spagnolo F, Dalmasso B, Cabiddu F, Gualco M, Ballestrero A, Bianchi-Scarrà G, Queirolo P, Grillo F, Mastracci L, Ghiorzo P; Italian Melanoma Intergroup (IMI). Heterogeneity and frequency of BRAF mutations in primary melanoma: Comparison between molecular methods and immunohistochemistry. *Oncotarget*. 2017; 8:8069-82.
- Burd CE, Liu W, Huynh MV, Waqas MA, Gillahan JE, Clark KS, Fu K, Martin BL, Jeck WR, Souroullas GP, Darr DB, Zedek DC, Miley MJ, Baguley BC, Campbell SL, Sharpless NE. Mutation-specific RAS oncogenicity explains NRAS codon 61 selection in melanoma. *Cancer Discov*. 2014;4:1418-29.
- Burton EM, Amaria RN, Glitza IC, Shephard M, Diab A, Milton D, Patel S, Mcquade J, Wong M, Hwu P, Wargo J, Davies MA, Tawbi HA. Safety and efficacy of TRiPlet combination of nivolumab (N) with dabrafenib (D) and trametinib (T) [TRIDeNT] in patients (pts) with BRAF-mutated metastatic melanoma (MM): A single center phase II study. *Ann Oncol*. 2019;30:V534-V535.
- College of American Pathologists. Cancer Protocol Templates. 2021. Available from: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian

- BC, Schwartz GK. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011;305(22):2327-34.
- Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, Jacobsen A, Byrne CJ, Heuer ML, Larsson E, Antipin Y, Reva B, Goldberg AP, Sander C, Schultz N. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov*. 2012 May;2(5):401-4.
- Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015 Jun 18;161(7):1681-96.
- Chang JM, Kosiorek HE, Dueck AC, Leong SPL, Vetto JT, White RL, Avisar E, Sondak VK, Messina JL, Zager JS, Garberoglio C, Kashani-Sabet M, Pockaj BA. Stratifying SLN incidence in intermediate thickness melanoma patients. *Am J Surg*. 2018;215(4):699-706.
- Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, Murali R, Hong A, Fitzgerald P, Pham TT, Quinn MJ, Thompson JF. Desmoplastic neurotropic melanoma: a clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2770-8.
- Chung C, Reilly S. Trametinib: a novel signal transduction inhibitor for the treatment of metastatic cutaneous melanoma. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72:101-10.
- Cintolo JA, Gimotty P, Blair A, Guerry D, Elder DE, Hammond R, Elenitsas R, Xu X, Fraker D, Schuchter LM, Czerniecki BJ, Karakousis G. Local immune response predicts survival in patients with thick (t4) melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3610-7.
- Clark JI, Singh J, Ernstoff MS, Lao CD, Flaherty LE, Logan TF, Curti B, Agarwala SS, Taback B, Cranmer L, Lutzky J, Luna TL, Aung S, Lawson DH. A multi-center phase II study of high dose interleukin-2 sequenced with vemurafenib in patients with BRAF-V600 mutation positive metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2018;6:76.
- Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, Synnestvedt M, Halpern AC. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 1989 Dec 20;81(24):1893-904.
- Clemente CG, Mihm MC, Jr., Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 1996;77(7):1303-10.
- Cochran AJ, Elashoff D, Morton DL, Elashoff R. Individualized prognosis for melanoma patients. *Hum Pathol*. 2000 Mar;31(3):327-31.
- Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, Massi D, Fonsatti E, Staibano S, Nappi O, Pagani E, Casula M, Manca A, Sini M, Franco R, Botti G, Caracò C, Mozzillo N, Ascierto

- PA, Palmieri G. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2522-9.
- Conic RRZ, Ko J, Damiani G, Funchain P, Knackstedt T, Vij A, Vidimos A, Gastman BR. Predictors of sentinel lymph node positivity in thin melanoma using the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):441-447.
- Cook MG, Massi D, Szumera-Ciećkiewicz A, Van den Oord J, Blokx W, van Kempen LC, Balamurugan T, Bosisio F, Koljenović S, Portelli F, van Akkooi ACJ; EORTC Melanoma Group. An updated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol for pathological evaluation of sentinel lymph nodes for melanoma. *Eur J Cancer*. 2019;114:1-7.
- Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiter DJ, Spatz A, Kissin MW, Powell BW; EORTC Melanoma Group. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol*. 2003;200(3):314-9.
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(26):4340-6.
- Daud AI, Wolchok JD, Robert C, Hwu WJ, Weber JS, Ribas A, Hodi FS, Joshua AM, Kefford R, Hersey P, Joseph R, Gangadhar TC, Dronca R, Patnaik A, Zarour H, Roach C, Toland G, Lunceford JK, Li XN, Emancipator K, Dolled-Filhart M, Kang SP, Ebbinghaus S, Hamid O. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4102-9.
- de la Fouchardiere A, Blokx W, van Kempen LC, Luzar B, Piperno-Neumann S, Puig S, Alos L, Calonje E, Massi D; ESP Dermatopathology Working Group; EORTC Melanoma Group; EURACAN. ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch*. 2021;479(1):3-11.
- Delord JP, Robert C, Nyakas M, McArthur GA, Kudchakar R, Mahipal A, Yamada Y, Sullivan R, Arance A, Kefford RF, Carlino MS, Hidalgo M, Gomez-Roca C, Michel D, Seroutou A, Aslanis V, Caponigro G, Stuart DD, Moutouh-de Parseval L, Demuth T, Dummer R. Phase I Dose-Escalation and -Expansion Study of the BRAF Inhibitor Encorafenib (LGX818) in Metastatic BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23:5339-48.
- Delyon J, Chevret S, Jouary T, Dalac S, Dalle S, Guillot B, Arnault JP, Avril MF, Bedane C, Bens G, Pham-Ledard A, Mansard S, Grange F, Machet L, Meyer N, Legoupil D, Saiag P, Idir Z, Renault V, Deleuze JF, Hindie E, Battistella M, Dumaz N, Mourah S, Lebbe C; GCC (French Group of Skin Cancer). STAT3 Mediates Nilotinib Response in KIT-Altered Melanoma: A Phase II Multicenter Trial of the French Skin Cancer Network. *J Invest Dermatol*. 2018;138(1):58-67.

- Dhillon S. Dabrafenib plus Trametinib: a Review in Advanced Melanoma with a BRAF (V600) Mutation. *Target Oncol.* 2016;11:417-28.
- Diefenbach RJ, Lee JH, Menzies AM, Carlino MS, Long GV, Saw RPM, Howle JR, Spillane AJ, Scolyer RA, Kefford RF, Rizos H. Design and Testing of a Custom Melanoma Next Generation Sequencing Panel for Analysis of Circulating Tumor DNA. *Cancers (Basel).* 2020;12:2228.
- Dillon L, Gadzia J, Davidson R, McPhee M, Covington K, Cook R, Johnson C, Monzon F, Milanese E, Vetto J, Jarell A, Fleming M. Prospective, Multicenter Clinical Impact Evaluation of a 31-Gene Expression Profile Test for Management of Melanoma Patients. *SKIN.* 2018;2(2):111-21.
- Dinter L, Karitzky P, Kaeubler T, Niessner H, Wanke I, Beissert S, Meier F, Westphal D. BRAF/MEK inhibitors induce potent ER stress-enforced apoptosis in BRAFwt/NRASmut melanoma cells – insights into mode of action and resistance mechanisms. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020;33: 249.
- Drug combo shows promise in NRAS-mutant melanoma. *Cancer Discov.* 2014;4(8):OF2.
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Arance AM, Mandalà M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JW, Yamazaki N, Loquai C, De Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty K. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma. 2018;36(15_suppl):9504.
- Dummer R, Ascierto P, Gogas H, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Krajsová I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Parseval LA, Pickard M, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Results of COLUMBUS Part 2: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BINI) Versus ENCO in BRAF-Mutant Melanoma. Presented at ESMO Congress 2017.
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-15.
- Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Rutkowski P, Del Vecchio M, Gutzmer R, Mandala M, Thomas L, Demidov L, Garbe C, Hogg D, Liskay G, Queirolo P, Wasserman E, Ford J, Weill M, Sirulnik LA, Jehl V, Bozón V, Long GV, Flaherty K. 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.

- Egger ME, Stevenson M, Bhutiani N, Jordan AC, Scoggins CR, Philips P, Martin RC 2nd, McMasters KM. Should Sentinel Lymph Node Biopsy Be Performed for All T1b Melanomas in the New 8th Edition American Joint Committee on Cancer Staging System? *J Am Coll Surg*. 2019 Apr;228(4):466-72.
- Eggermont AMM, Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2017;86:101-5.
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, Haydon AM, Meshcheryakov A, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Di Giacomo AM, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan PC, van Akkooi ACJ, Krepler C, Ibrahim N, Marreaud S, Kicinski M, Suciu S, Robert C. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3925-36.
- Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(4):500-22.
- Elder DE, Massi D, Scolyer R, Willemze R (Editors). *Melanocytic tumors in WHO classification of skin tumors 4th edition*. Lyon: IARC 2018; pp 65-75.
- Etienne M, Oca F, Prunier-Mirebeau D, Croué A, Martin L. L'immunohistochimie (clone VE1) est une méthode économique, spécifique et sensible pour détecter la présence d'une mutation BRAFV600E dans le mélanome [Immunohistochemistry using clone VE1 is an economic, specific and sensitive method for detecting the presence of BRAFV600E mutations in melanoma]. *Ann Dermatol Venereol*. 2018;145(3):159-165.
- Evrard D, Routier E, Mateus C, Tomasic G, Lombroso J, Kolb F, Robert C, Moya-Plana A. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(5):1271-79.
- Farberg AS, Glazer AM, White R, Rigel DS. Impact of a 31-gene Expression Profiling Test for Cutaneous Melanoma on Dermatologists' Clinical Management Decisions. *J Drugs Dermatol*. 2017.16(5):428-31.
- Fatnassi-Mersni G, Arfaoui AT, Cherni M, Jones M, Zeglaoui F, Ouzari HI, Rammeh S. Molecular and immunohistochemical analysis of BRAF gene in primary cutaneous melanoma: Discovery of novel mutations. *J Cutan Pathol*. 2020;47(9):794-9.

- 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.
- Ferris LK, Farberg AS, Middlebrook B, Johnson CE, Lassen N, Oelschlager KM, Maetzold DJ, Cook RW, Rigel DS, Gerami P. Identification of high-risk cutaneous melanoma tumors is improved when combining the online American Joint Committee on Cancer Individualized Melanoma Patient Outcome Prediction Tool with a 31-gene expression profile-based classification. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):818-825.e3.
- Fitchford PL, Elsheikh S. Detection of the BRAF V600E mutation in primary and metastatic malignant melanoma: An evaluation of the immunohistochemical approach. *J Pathol*. 2019;49:S51.
- Fleeman N, Bagust A, Beale S, Boland A, Dickson R, Dwan K, Richardson M, Dundar Y, Davis H, Banks L. Dabrafenib for Treating Unresectable, Advanced or Metastatic BRAF V600 Mutation-Positive Melanoma: An Evidence Review Group Perspective. *Pharmacoeconomics*. 2015;33:893-904.
- Fortes C, Mastroeni S, Caggiati A, Passarelli F, Ricci F, Michelozzi P. High level of TILs is an independent predictor of negative sentinel lymph node in women but not in men. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(1):57-61.
- Fortes C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Zappalà A, Annessi G, Marino C, Caggiati A, Russo N, Michelozzi P. Tumor-infiltrating lymphocytes predict cutaneous melanoma survival. *Melanoma Res*. 2015;25(4):306-11.
- Gandini S, Massi D, Mandalà M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:88-98.
- Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, Sun Y, Jacobsen A, Sinha R, Larsson E, Cerami E, Sander C, Schultz N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013 Apr 2;6(269):pl1.
- Garrido-Ruiz MC, Requena L, Ortiz P, Pérez-Gómez B, Alonso SR, Peralto JL. The immunohistochemical profile of Spitz nevi and conventional (non-Spitzoid) melanomas: a baseline study. *Mod Pathol*. 2010;23(9):1215-24.
- Gastman BR, Gerami P, Kurley SJ, Cook RW, Leachman S, Vetto JT. Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):149-157.e4.
- Gastman BR, Zager JS, Messina JL, Cook RW, Covington KR, Middlebrook B, Gerami P, Wayne JD, Leachman S, Vetto JT. Performance of a 31-gene expression profile test in cutaneous melanomas of the head and neck. *Head Neck*. 2019 Apr;41(4):871-9.

- Gerami P, Cook RW, Russell MC, Wilkinson J, Amaria RN, Gonzalez R, Lyle S, Jackson GL, Greisinger AJ, Johnson CE, Oelschlagel KM, Stone JF, Maetzold DJ, Ferris LK, Wayne JD, Cooper C, Obregon R, Delman KA, Lawson D. Gene expression profiling for molecular staging of cutaneous melanoma in patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):780-5.e3.
- Gerami P, Cook RW, Wilkinson J, Russell MC, Dhillon N, Amaria RN, Gonzalez R, Lyle S, Johnson CE, Oelschlagel KM, Jackson GL, Greisinger AJ, Maetzold D, Delman KA, Lawson DH, Stone JF. Development of a prognostic genetic signature to predict the metastatic risk associated with cutaneous melanoma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(1):175-83.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472-492.
- Gong HZ, Zheng HY, Li J. The clinical significance of KIT mutations in melanoma: a meta-analysis. *Melanoma Res*. 2018;28(4):259-70.
- Greenhaw BN, Zitelli JA, Brodland DG. Estimation of Prognosis in Invasive Cutaneous Melanoma: An Independent Study of the Accuracy of a Gene Expression Profile Test. *Dermatol Surg*. 2018;44(12):1494-1500.
- Grimaldi AM, Cassidy PB, Leachmann S, Ascierto PA. Novel approaches in melanoma prevention and therapy. *Cancer Treat Res*. 2014;159:443-55.
- Grob JJ, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K, Haney P, Kämpgen E, Karaszewska B, Mauch C, Miller WH Jr, Millward M, Mirakhur B, Rutkowski P, Chiarion-Sileni V, Swann S, Hauschild A. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Ann Oncol*. 2014;25:1428-36.
- Guerry D 4th, Synnestvedt M, Elder DE, Schultz D. Lessons from tumor progression: the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent. *J Invest Dermatol*. 1993 Mar;100(3):342S-345S.
- Guo J, Carvajal RD, Dummer R, Hauschild A, Daud A, Bastian BC, Markovic SN, Queirolo P, Arance A, Berking C, Camargo V, Herchenhorn D, Petrella TM, Schadendorf D, Sharfman W, Testori A, Novick S, Hertle S, Nourry C, Chen Q, Hodi FS. Efficacy and safety of nilotinib in patients with

- KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1380-7.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400.
- Haanen JB, Baars A, Gomez R, Weder P, Smits M, de Gruijl TD, von Blomberg BM, Bloemena E, Scheper RJ, van Ham SM, Pinedo HM, van den Eertwegh AJ. 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(4):451-8.
- Hamid O, Cowey CL, Offner M, Faries M, Carvajal RD. Efficacy, Safety, and Tolerability of Approved Combination BRAF and MEK Inhibitor Regimens for BRAF-Mutant Melanoma. *Cancers (Basel).* 2019;11:1642.
- Han D, Zager JS, Shyr Y, Chen H, Berry LD, Iyengar S, Djulbegovic M, Weber JL, Marzban SS, Sondak VK, Messina JL, Vetto JT, White RL, Pockaj B, Mozzillo N, Charney KJ, Avisar E, Krouse R, Kashani-Sabet M, Leong SP. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4387-93.
- Handolias D, Salemi R, Murray W, Tan A, Liu W, Viros A, Dobrovic A, Kelly J, McArthur GA. 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.
- Harms PW, Hocker TL, Zhao L, Chan MP, Andea AA, Wang M, Harms KL, Wang ML, Carskadon S, Palanisamy N, Fullen DR. Loss of p16 expression and copy number changes of CDKN2A in a spectrum of spitzoid melanocytic lesions. *Hum Pathol.* 2016;58:152-160.
- 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, Shilkrut 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-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018 Dec 10;36(35):3441-9.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-

mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.

Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K, Patch AM, Kakavand H, Alexandrov LB, Burke H, Jakrot V, Kazakoff S, Holmes O, Leonard C, Sabarinathan R, Mularoni L, Wood S, Xu Q, Waddell N, Tembe V, Pupo GM, De Paoli-Iseppi R, Vilain RE, Shang P, Lau LMS, Dagg RA, Schramm SJ, Pritchard A, Dutton-Regester K, Newell F, Fitzgerald A, Shang CA, Grimmond SM, Pickett HA, Yang JY, Stretch JR, Behren A, Kefford RF, Hersey P, Long GV, Cebon J, Shackleton M, Spillane AJ, Saw RPM, López-Bigas N, Pearson JV, Thompson JF, Scolyer RA, Mann GJ. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017 May 11;545(7653):175-180

Heppt MV, Siepmann T, Engel J, Schubert-Fritschle G, Eckel R, Mirlach L, Kirchner T, Jung A, Gesierich A, Ruzicka T, Flaig MJ, Berking C. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC Cancer*. 2017;17:536.

Higgins JP, Green, S (Editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration. 2011. www.handbook.cochrane.org.

Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, Friedlander P, Gonzalez R, Weber JS, Gajewski TF, O'Day SJ, Kim KB, Lawrence D, Flaherty KT, Luke JJ, Collichio FA, Ernstoff MS, Heinrich MC, Beadling C, Zukotynski KA, Yap JT, Van den Abbeele AD, Demetri GD, Fisher DE. 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.

Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arold ST, Imielinski M, Theurillat JP, Nickerson E, Auclair D, Li L, Place C, Dicara D, Ramos AH, Lawrence MS, Cibulskis K, Sivachenko A, Voet D, Saksena G, Stransky N, Onofrio RC, Winckler W, Ardlie K, Wagle N, Wargo J, Chong K, Morton DL, Stemke-Hale K, Chen G, Noble M, Meyerson M, Ladbury JE, Davies MA, Gershenwald JE, Wagner SN, Hoon DS, Schadendorf D, Lander ES, Gabriel SB, Getz G, Garraway LA, Chin L. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012;150(2):251-63.

Hsueh EC, DeBloom JR, Lee J, Sussman JJ, Covington KR, Middlebrook B, Johnson C, Cook RW, Slingluff CL Jr, McMasters KM. Interim analysis of survival in a prospective, multi-center registry cohort of cutaneous melanoma tested with a prognostic 31-gene expression profile test. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):152.

Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, Song C, Moreno BH, Hu-Lieskovan S, Berent-Maoz B, Pang J, Chmielowski B, Cherry G, Seja E, Lomeli S, Kong X, Kelley MC, Sosman JA, Johnson DB, Ribas A, Lo RS. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell*. 2016;165(1):35-44.

- Huigol SC, Selva D, Chen C, Hill DC, James CL, Gramp A, Malhotra R. Surgical margins for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the technique of mapped serial excision. *Arch Dermatol.* 2004;140(9):1087-92.
- Ihle MA, Fassunke J, König K, Grünewald I, Schlaak M, Kreuzberg N, Tietze L, Schildhaus HU, Büttner R, Merkelbach-Bruse S. Comparison of high resolution melting analysis, pyrosequencing, next generation sequencing and immunohistochemistry to conventional Sanger sequencing for the detection of p.V600E and non-p.V600E BRAF mutations. *BMC Cancer.*2014; 14:13.
- In 't Hout FE, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 2012 Jun;255(6):1165-70.
- Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Ichiki T, Kuma Y, Tanaka Y, Ide T, Ohno F, Wada-Ohno M, Yamada Y, Oda Y, Furue M. Intra- and Inter-Tumor BRAF Heterogeneity in Acral Melanoma: An Immunohistochemical Analysis. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 8;20(24):6191.
- Kakavand H, Walker E, Lum T, Wilmott JS, Selinger CI, Smith E, Saw RP, Yu B, Cooper WA, Long GV, O'Toole SA, Scolyer RA. 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.
- Kefford R Sullivan Ryan, Miller WH Jr, Elez EM, Tan D, Kim KB, Long GV, Flaherty KT, Tai D, Stutvoet S, Maacke H, Whiley M, Moutouh-de Parseval L, Tabernero J. Phase Ib/II, open-label, dose-escalation study of LGX818, an oral selective BRAF inhibitor, in combination with MEK162, an oral MEK1/2 inhibitor, in patients with BRAF V600-dependent advanced solid tumors: Preliminary results. *J Transl Med.*2014;12:P5.
- Keller J, Schwartz TL, Lizalek JM, Chang ES, Patel AD, Hurley MY, Hsueh EC. Prospective validation of the prognostic 31-gene expression profiling test in primary cutaneous melanoma. *Cancer Med.* 2019 May;8(5):2205-2212.
- Kim KB, Eton O, Davis DW, Frazier ML, McConkey DJ, Diwan AH, Papadopoulos NE, Bedikian AY, Camacho LH, Ross MI, Cormier JN, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Billings LA, Ng CS, Charnsangavej C, Bar-Eli M, Johnson MM, Murgo AJ, Prieto VG. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer.* 2008 Sep 2;99(5):734-40.
- Kluger HM, Dudek AZ, McCann C, Ritacco J, Southard N, Jilaveanu LB, Molinaro A, Sznol M. A phase 2 trial of dasatinib in advanced melanoma. *Cancer.* 2011;117(10):2202-8.
- Koh SS, Roehmholdt BF, Cassarino DS. Immunohistochemistry of p16 in nevi of pregnancy and nevoid melanomas. *J Cutan Pathol.* 2018;45(12):891-6.

- Koh SS, Cassarino DS. Immunohistochemical Expression of p16 in Melanocytic Lesions: An Updated Review and Meta-analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(7):815-828.
- Krauthammer M, Kong Y, Ha BH, Evans P, Bacchiocchi A, McCusker JP, Cheng E, Davis MJ, Goh G, Choi M, Ariyan S, Narayan D, Dutton-Regester K, Capatana A, Holman EC, Bosenberg M, Sznol M, Kluger HM, Brash DE, Stern DF, Materin MA, Lo RS, Mane S, Ma S, Kidd KK, Hayward NK, Lifton RP, Schlessinger J, Boggon TJ, Halaban R. Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. *Nat Genet*. 2012;44(9):1006-14.
- Laks S, Meyers MO, Deal AM, Frank JS, Stitzenberg KB, Yeh JJ, Thomas NE, Ollila DW. Tumor Mitotic Rate and Association with Recurrence in Sentinel Lymph Node Negative Stage II Melanoma Patients. *Am Surg*. 2017;83(9):972-8.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
- Lawrence CM, Rahim R, Charlton F, Husain A. Prospective study of formalin-fixed Mohs surgery and haematoxylin and eosin stains with control contralateral biopsies for lentigo maligna: 5-year follow-up results. *Br J Dermatol*. 2014;171(2):298-303.
- Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2011;164:776-84.
- Lee SJ, Kim TM, Kim YJ, Jang KT, Lee HJ, Lee SN, Ahn MS, Hwang IG, Lee S, Lee MH, Lee J. Phase II Trial of Nilotinib in Patients With Metastatic Malignant Melanoma Harboring KIT Gene Aberration: A Multicenter Trial of Korean Cancer Study Group (UN10-06). *Oncologist*. 2015;20(11):1312-9.
- Lezcano C, Jungbluth AA, Busam KJ. Comparison of Immunohistochemistry for PRAME With Cytogenetic Test Results in the Evaluation of Challenging Melanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2020;44:893–900.
- Liang WS, Hendricks W, Kiefer J, Schmidt J, Sekar S, Carpten J, Craig DW, Adkins J, Cuyugan L, Manojlovic Z, Halperin RF, Helland A, Nasser S, Legendre C, Hurley LH, Sivaprakasam K, Johnson DB, Crandall H, Busam KJ, Zismann V, Deluca V, Lee J, Sekulic A, Ariyan CE, Sosman J, Trent J. Integrated genomic analyses reveal frequent TERT aberrations in acral melanoma. *Genome Res*. 2017;27(4):524-32.
- Lo MC, Paterson A, Maraka J, Clark R, Goodwill J, Nobes J, Garioch J, Moncrieff M, Rytina E, Igali L. A UK feasibility and validation study of the VE1 monoclonal antibody immunohistochemistry stain for BRAF V600E mutations in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2016;115(2):223-7.

- Long E, Ilie M, Lassalle S, Butori C, Poissonnet G, Washetine K, Mouroux J, Lespinet V, Lacour JP, Taly V, Laurent-Puig P, Bahadoran P, Hofman V, Hofman P. Why and how immunohistochemistry should now be used to screen for the BRAFV600E status in metastatic melanoma? The experience of a single institution (LCEP, Nice, France). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2436-43.
- Long GV, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, McNeil CM, Hill AG, Ribas A, Atkins MB, Thompson JA, Hwu WJ, Hodi FS, Menzies AM, Guminski AD, Kefford R, Kong BY, Tamjid B, Srivastava A, Lomax AJ, Islam M, Shu X, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Carlino MS. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1202-10.
- Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JBAG, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Mohr P, Probachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, Davies MA, Lane SR, Legos JJ, Mookerjee B, Grob JJ. 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.
- 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;377(19):1813-23.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Swann S, Legos JJ, Jin F, Mookerjee B, Flaherty K. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):444-51.
- Long GV, Wilmott JS, Capper D, Preusser M, Zhang YE, Thompson JF, Kefford RF, von Deimling A, Scolyer RA. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2013 Jan;37(1):61-5.
- Lopez-Martin JA, Berrocal A, González-Cao M. A randomized phase II study of vemurafenib plus cobimetinib continuous versus intermittent in previously untreated BRAF V600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35.
- Louveau B, Jouenne F, Reger de Moura C, Sadoux A, Baroudjian B, Delyon J, Herms F, De Masson A, Da Meda L, Battistella M, Dumaz N, Lebbe C, Mourah S. Baseline Genomic Features in BRAFV600-

Mutated Metastatic Melanoma Patients Treated with BRAF Inhibitor + MEK Inhibitor in Routine Care. *Cancers (Basel)*. 2019;11:1203.

Lovly CM, Shaw AT. Molecular pathways: resistance to kinase inhibitors and implications for therapeutic strategies. *Clin Cancer Res*. 2014;20:2249-56.

Lu H, Liu S, Zhang G, Bin Wu, Zhu Y, Frederick DT, Hu Y, Zhong W, Randell S, Sadek N, Zhang W, Chen G, Cheng C, Zeng J, Wu LW, Zhang J, Liu X, Xu W, Krepler C, Sproesser K, Xiao M, Miao B, Liu J, Song CD, Liu JY, Karakousis GC, Schuchter LM, Lu Y, Mills G, Cong Y, Chernoff J, Guo J, Boland GM, Sullivan RJ, Wei Z, Field J, Amaravadi RK, Flaherty KT, Herlyn M, Xu X, Guo W. PAK signalling drives acquired drug resistance to MAPK inhibitors in BRAF-mutant melanomas. *Nature*. 2017;550:133-6.

Lyle M, Long GV. Diagnosis and treatment of KIT-mutant metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3176-81.

Maibach F, Sadozai H, Seyed Jafari SM, Hunger RE, Schenk M. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. *Front Immunol*. 2020;11:2105.

Malapelle U, Rossi G, Pisapia P, Barberis M, Buttitta F, Castiglione F, Cecere FL, Grimaldi AM, Iaccarino A, Marchetti A, Massi D, Medicina D, Mele F, Minari R, Orlando E, Pagni F, Palmieri G, Righi L, Russo A, Tommasi S, Vermi W, Troncone G. BRAF as a positive predictive biomarker: Focus on lung cancer and melanoma patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;156:103118.

Mandalà M, Galli F, Cattaneo L, Merelli B, Rulli E, Ribero S, Quaglino P, De Giorgi V, Pigozzo J, Sileni VC, Chirco A, Ferrucci PF, Occelli M, Imberti G, Piazzalunga D, Massi D, Tondini C, Queirolo P; Italian Melanoma Intergroup. 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):264-273.e2.

Mandalà M, Imberti GL, Piazzalunga D, Belfiglio M, Labianca R, Barberis M, Marchesi L, Poletti P, Bonomi L, Novellino L, Di Biagio K, Milesi A, Guerra U, Tondini C. 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.

Marks E, Caruso HG, Kurley SJ, Ibad S. Establishing an evidence-based decision point for clinical use of the 31-gene expression profile test in cutaneous melanoma. *Skin*. 2019;3(4):239.

Massi D, Borgognoni L, Franchi A, Martini L, Reali UM, Santucci M. Thick cutaneous malignant melanoma: a reappraisal of prognostic factors. *Melanoma Res*. 2000;10(2):153-64.

Maurichi A, Miceli R, Eriksson H, Newton-Bishop J, Nsengimana J, Chan M, Hayes AJ, Heelan K, Adams D, Patuzzo R, Barretta F, Gallino G, Harwood C, Bergamaschi D, Bennett D, Lasithiotakis K,

- Ghiorzo P, Dalmasso B, Manganoni A, Consoli F, Mattavelli I, Barbieri C, Leva A, Cortinovis U, Espeli V, Mangas C, Quaglino P, Ribero S, Broganelli P, Pellacani G, Longo C, Del Forno C, Borgognoni L, Sestini S, Pimpinelli N, Fortunato S, Chiarugi A, Nardini P, Morittu E, Florita A, Cossa M, Valeri B, Milione M, Prunerì G, Zoras O, Anichini A, Mortarini R, Santinami M. Factors Affecting Sentinel Node Metastasis in Thin (T1) Cutaneous Melanomas: Development and External Validation of a Predictive Nomogram. *J Clin Oncol*. 2020 May 10;38(14):1591-1601.
- McClain SE, Shada AL, Barry M, Patterson JW, Slingluff CL, Jr. Outcome of sentinel lymph node biopsy and prognostic implications of regression in thin malignant melanoma. *Melanoma research*. 2012;22(4):302-9.
- Meneveau MO, Sahli ZT, Lynch KT, Mauldin IS, Slingluff CL Jr. Immunotyping and Quantification of Melanoma Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Methods Mol Biol*. 2021;2265:515-28.
- Menzer C, Menzies AM, Carlino MS, Reijers I, Groen EJ, Eigentler T, de Groot JWB, van der Veldt AAM, Johnson DB, Meiss F, Schlaak M, Schilling B, Westgeest HM, Gutzmer R, Pföhler C, Meier F, Zimmer L, Suijkerbuijk KPM, Haalck T, Thoms KM, Herbschleb K, Leichsenring J, Menzer A, Kopp-Schneider A, Long GV, Kefford R, Enk A, Blank CU, Hassel JC. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. *J Clin Oncol*. 2019;37:3142-51.
- Mesbah Ardakani N, Singh S, Thomas C, Van Vliet C, Harvey NT, Calonje JE, Wood BA. Mitotically Active Nevus and Nevoid Melanoma: A Clinicopathological and Molecular Study. *Am J Dermatopathol*. 2021;43(3):182-190.
- Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1884-1901.
- Milman T, Zhang Q, Ang S, Elder D, Ida CM, Salomao DR, Lally SE, Shields JA, Hamershock RA, Sioufi K, Shields CL, Eagle RC Jr. Conjunctival nevi and melanoma: multiparametric immunohistochemical analysis, including p16, SOX10, HMB45, and Ki-67. *Hum Pathol*. 2020 Sep;103:107-19.
- Mooi WJ, Krausz T. Melanoma: general features. In *Pathology of Melanocytic Disorders* 2nd edition. Taylor & Francis Ltd, London UK 2007, pp 253-84.
- Morris KT, Busam KJ, Bero S, Patel A, Brady MS. Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):316-22.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ; MSLT Group. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1307-17.

- Mosko MJ, Nakorchevsky AA, Flores E, Metzler H, Ehrich M, van den Boom DJ, Sherwood JL, Nygren AO. Ultrasensitive detection of multiplexed somatic mutations using MALDI-TOF Mass Spectrometry. *J Mol Diagn*. 2016;18:23-31.
- Nakhleh RE. Quality in surgical pathology communication and reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(11):1394-7.
- Namikawa K, Aung PP, Gershenwald JE, Milton DR, Prieto VG. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive cancer center. *Cancer Med*. 2018;7(3):583-93.
- Ng JC, Swain S, Dowling JP, Wolfe R, Simpson P, Kelly JW. The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: experience of an Australian tertiary referral service. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):234-9.
- Nishimura T, Nakui M, Sato M, Iwakabe K, Kitamura H, Sekimoto M, Ohta A, Koda T, Nishimura S. The critical role of Th1-dominant immunity in tumor immunology. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;46 Suppl:S52-61.
- Oaxaca G, Billings SD, Ko JS. p16 Range of expression in dermal predominant benign epithelioid and spindled nevi and melanoma. *Journal of cutaneous pathology*. 2020;47(9):815-23.
- O'Brien O, Lyons T, Murphy S, Feeley L, Power D, Heffron CCB. BRAF V600 mutation detection in melanoma: a comparison of two laboratory testing methods. *J Clin Pathol*. 2017;70(11):935-40.
- Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cut Pathol* 2008;35:433-44.
- Ordóñez NG. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. *Hum Pathol* 2014;45:191-205.
- Palmieri G, Colombino M, Casula M, Manca A, Mandalà M, Cossu A; Italian Melanoma Intergroup (IMI). Molecular Pathways in Melanomagenesis: What We Learned from Next-Generation Sequencing Approaches. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(11):86.
- Palmieri G, Colombino M, Casula M, Lissia A, Botti G, Scognamiglio G, Caraco C, Ascierto PA, Frassetto F, Paliogiannis P, Manca A, Sini MC, Doneddu V, Cossu A. Mutation analysis of mucosal and cutaneous melanomas during progression. *J Clin Oncol*. 2017;35.
- Patrawala S, Maley A, Greskovich C, Stuart L, Parker D, Swerlick R, Stoff B. Discordance of histopathologic parameters in cutaneous melanoma: Clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):75-80.

- Pham DDM, Guhan S, Tsao H. KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications. *Yonsei Med J.* 2020;61(7):562-571.
- Piepkorn MW, Longton GM, Reisch LM, Elder DE, Pepe MS, Kerr KF, Tosteson ANA, Nelson HD, Knezevich S, Radick A, Shucard H, Onega T, Carney PA, Elmore JG, Barnhill RL. Assessment of Second-Opinion Strategies for Diagnoses of Cutaneous Melanocytic Lesions. *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):e1912597.
- Piñero-Madróna A, Ruiz-Merino G, Cerezuela Fuentes P, Martínez-Barba E, Rodríguez-López JN, Cabezas-Herrera J. Mitotic rate as an important prognostic factor in cutaneous malignant melanoma. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(10):1348-1356.
- Podlipnik S, Carrera C, Boada A, Richarz NA, López-Estebarez JL, Pinedo-Moraleda F, Elosua-González M, Martín-González MM, Carrillo-Gijón R, Redondo P, Moreno E, Malvey J, Puig S. Early outcome of a 31-gene expression profile test in 86 AJCC stage IB-II melanoma patients. A prospective multicentre cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(5):857-62
- Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudit LM, Stark M, Robbins CM, Moses TY, Hostetter G, Wagner U, Kakareka J, Salem G, Pohida T, Heenan P, Duray P, Kallioniemi O, Hayward NK, Trent JM, Meltzer PS. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet.* 2003;33:19-20.
- Portelli F, Galli F, Cattaneo L, Cossa M, De Giorgi V, Forte G, Fraternali Orcioni G, Gianatti A, Indini A, Labianca A, Maurichi A, Merelli B, Montesco MC, Ocelli M, Patuzzo R, Piazzalunga D, Pigozzo J, Quaglino P, Ribero S, Salvatori R, Saraggi D, Sena P, Senetta R, Valeri B, Tanaka M, Fukayama M, Palmieri G, Mandalà M, Massi D; Italian Melanoma Intergroup (IMI). The prognostic impact of the extent of ulceration in patients with clinical stage I-II melanoma: a multicentre study of the Italian Melanoma Intergroup (IMI). *Br J Dermatol.* 2021;184(2):281-8.
- Posch C, Moslehi H, Feeney L, Green GA, Ebaee A, Feichtenschlager V, Chong K, Peng L, Dimon MT, Phillips T, Daud AI, McCalmont TH, LeBoit PE, Ortiz-Urda S. Combined targeting of MEK and PI3K/mTOR effector pathways is necessary to effectively inhibit NRAS mutant melanoma in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(10):4015-20.
- Pozdnyakova O, Grossman J, Barbagallo B, Lyle S. The hair follicle barrier to involvement by malignant melanoma. *Cancer.* 2009;115(6):1267-75.
- Raaijmakers MI, Widmer DS, Narechania A, Eichhoff O, Freiburger SN, Wenzina J, Cheng PF, Mihic-Probst D, Desalle R, Dummer R, Levesque MP. Co-existence of BRAF and NRAS driver mutations in the same melanoma cells results in heterogeneity of targeted therapy resistance. *Oncotarget.* 2016;7(47):77163-77174.
- Rao UN, Lee SJ, Luo W, Mihm MC Jr, Kirkwood JM. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes and a dominant nodule within primary melanoma are prognostic factors for relapse-free survival of

patients with thick (t4) primary melanoma: pathologic analysis of the e1690 and e1694 intergroup trials. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(4):646-53.

Riber-Hansen R, Hastrup N, Clemmensen O, Behrendt N, Klausen S, Ramsing M, Spaun E, Hamilton-Dutoit SJ, Steiniche T. Treatment influencing down-staging in EORTC Melanoma Group sentinel node histological protocol compared with complete step-sectioning: a national multicentre study. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):347-52.

Riber-Hansen R, Sjoegren P, Hamilton-Dutoit SJ, Steiniche T. Extensive pathological analysis of selected melanoma sentinel lymph nodes: high metastasis detection rates at reduced workload. *Ann Surg Oncol*. 2008 May;15(5):1492-501.

Riber-Hansen R, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit SJ, Sjoegren P, Steiniche T. Metastatic melanoma volume in sentinel nodes: objective stereology-based measurement predicts disease recurrence and survival. *Histopathology*. 2009 Jun;54(7):796-803.

Ribero S, Galli F, Osella-Abate S, Bertero L, Cattaneo L, Merelli B, Tondini C, Ghilardi L, De Giorgi V, Occhelli M, Quaglino P, Cassoni P, Palmieri G, Massi D, Mandala M; Italian Melanoma Intergroup. Prognostic impact of regression in patients with primary cutaneous melanoma >1 mm in thickness. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):99-105.e5.

Ribero S, Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, Bert F, Sanlorenzo M, Balagna E, Fierro MT, Macripò G, Sapino A, Siliquini R, Quaglino P. Association of Histologic Regression in Primary Melanoma With Sentinel Lymph Node Status: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2015 Dec 1;151(12):1301-1307.

Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, Savoia P, Astrua C, Cavaliere G, Tomasini C, Senetta R, Macripò G, Bernengo MG, Quaglino P. Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in AJCC stage I-II patients. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1240-5.

Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9.

Rogiers A, van den Oord JJ, Garmyn M, Stas M, Kenis C, Wildiers H, Marine JC, Wolter P. Novel Therapies for Metastatic Melanoma: An Update on Their Use in Older Patients. *Drugs Aging*. 2015;32:821-34.

Ronan SG, Eng AM, Briele HA, Shioura NN, Das Gupta TK. Thin malignant melanomas with regression and metastases. *Arch Dermatol*. 1987 Oct;123(10):1326-30.

- Saiag P, Robert C, Grob JJ, Mortier L, Dereure O, Lebbe C, Mansard S, Grange F, Neidhardt E-M, Lesimple T, Machet L, Bedane C, Maillard H, Dalac-Rat S, Nardin C, Szenik A, Denden A, Dutriaux C. Factors associated with disease progression in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib for unresectable advanced BRAFV600-mutant melanoma: An open label, non randomized study. *Ann Oncol.* 2019;30: v546-v546.
- Santillan AA, Messina JL, Marzban SS, Crespo G, Sondak VK, Zager JS. Pathology review of thin melanoma and melanoma in situ in a multidisciplinary melanoma clinic: impact on treatment decisions. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):481-6.
- Schiroso L, Strippoli S, Gaudio F, Graziano G, Popescu O, Guida M, Simone G, Mangia A. Is immunohistochemistry of BRAF V600E useful as a screening tool and during progression disease of melanoma patients? *BMC Cancer.* 2016;16(1):905.
- Schuitevoerder D, Heath M, Cook RW, Covington KR, Fortino J, Leachman S, Vetto JT. Impact of Gene Expression Profiling on Decision-Making in Clinically Node Negative Melanoma Patients after Surgical Staging. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(2):196-199.
- Scoyler RA, Judge MJ, Evans A, Frishberg DP, Prieto VG, Thompson JF, Trotter MJ, Walsh MY, Walsh NM, Ellis DW; International Collaboration on Cancer Reporting. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol.* 2013;37(12):1797-814.
- Scoyler RA, Rawson RV, Gershenwald JE, Ferguson PM, Prieto VG. Melanoma pathology reporting and staging. *Mod Pathol.* 2020;33(Suppl 1):15-24.
- See SHC, Finkelman BS, Yeldandi AV. The diagnostic utility of PRAME and p16 in distinguishing nodal nevi from nodal metastatic melanoma. *Pathology, research and practice.* 2020;216(9):153105.
- Shain AH, Garrido M, Botton T, Talevich E, Yeh I, Sanborn JZ, Chung J, Wang NJ, Kakavand H, Mann GJ, Thompson JF, Wiesner T, Roy R, Olshen AB, Gagnon A, Gray JW, Huh N, Hur JS, Busam KJ, Scoyler RA, Cho RJ, Murali R, Bastian BC. Exome sequencing of desmoplastic melanoma identifies recurrent NFKBIE promoter mutations and diverse activating mutations in the MAPK pathway. *Nat Genet.* 2015;47(10):1194-9.
- Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, Dummer R, North J, Pincus L, Ruben B, Rickaby W, D'Arrigo C, Robson A, Bastian BC. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med.* 2015 Nov 12;373(20):1926-36.
- Shtivelman E, Davies MQ, Hwu P, Yang J, Lotem M, Oren M, Flaherty KT, Fisher DE. Pathways and therapeutic targets in melanoma. *Oncotarget.* 2014 Apr 15;5(7):1701-52.

- Sinnamon AJ, Sharon CE, Song Y, Neuwirth MG, Elder DE, Xu X, Chu EY, Ming ME, Fraker DL, Gimotty PA, Karakousis GC. The prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for primary melanoma varies by sex. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Aug;79(2):245-51.
- Slingluff CL Jr, Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal "thin" malignant melanoma. Identifying patients at risk. *Ann Surg*. 1988;208(2):150-61.
- Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, Walsh LA, Postow MA, Wong P, Ho TS, Hollmann TJ, Bruggeman C, Kannan K, Li Y, Elipenahli C, Liu C, Harbison CT, Wang L, Ribas A, Wolchok JD, Chan TA. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2189-99.
- Søndergaard K, Hou-Jensen K. Partial regression in thin primary cutaneous malignant melanomas clinical stage I. A study of 486 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985;408(2-3):241-7.
- Stucky CC, Gray RJ, Dueck AC, Wasif N, Laman SD, Sekulic A, Pockaj BA. Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma. *Am J Surg*. 2010;200(6):770-4
- Swaika A, Crozier JA, Joseph RW. Vemurafenib: an evidence-based review of its clinical utility in the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:775-87.
- Szumera-Ciećkiewicz A, Bosisio F, Teterycz P, Antoranz A, Delogu F, Koljenović S, van de Wiel BA, Blokk W, van Kempen LC, Rutkowski P, Christopher van Akkooi A, Cook M, Massi D; EORTC Melanoma Group. SOX10 is as specific as S100 protein in detecting metastases of melanoma in lymph nodes and is recommended for sentinel lymph node assessment. *Eur J Cancer*. 2020;137:175-182.
- Tang B, Chi Z, Chen Y, Liu X, Wu D, Chen J, Song X, Wang W, Dong L, Song H, Wu H, Feng H, Yao S, Qin S, Zhang X, Guo J. Safety, Efficacy, and Biomarker Analysis of Toripalimab in Previously Treated Advanced Melanoma: Results of the POLARIS-01 Multicenter Phase II Trial. *Clin Cancer Res*. 2020;26(16):4250-59.
- Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):869-75.
- Tejera-Vaquerizo A, Nagore E, Herrera-Acosta E, Martorell-Calatayud A, Martín-Cuevas P, Traves V, Herrera-Ceballos E. Prediction of sentinel lymph node positivity by growth rate of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2012 May;148(5):577-84.
- Tejera-Vaquerizo A, Martín-Cuevas P, Gallego E, Herrera-Acosta E, Traves V, Herrera-Ceballos E, Nagore E. Factores predictivos del estado del ganglio centinela en el melanoma cutáneo: análisis mediante un árbol de clasificación y regresión. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2015;106(3):208-18.

- Tejera-Vaquerizo A, Pérez-Cabello G, Marínez-Leborans L, Gallego E, Oliver-Martínez V, Martín-Cuevas P, Arias-Santiago S, Aneiros-Fernández J, Herrera-Acosta E, Traves V, Herrera-Ceballos E, Nagore E. Is mitotic rate still useful in the management of patients with thin melanoma? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(12):2025-29.
- Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, Puig S, Boada A, Paradelo S, Moreno-Ramírez D, Cañueto J, de Unamuno B, Brinca A, Descalzo-Gallego MA, Osella-Abate S, Cassoni P, Carrera C, Vidal-Sicart S, Bennáscar A, Rull R, Alos L, Requena C, Bolumar I, Traves V, Pla Á, Fernández-Orland A, Jaka A, Fernández-Figueres MT, Hilari JM, Giménez-Xavier P, Vieira R, Botella-Estrada R, Román-Curto C, Ferrándiz L, Iglesias-Pena N, Ferrándiz C, Malvehy J, Quaglino P, Nagore E; SENTIMEL group. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer Med*. 2019;8(9):4235-4244.
- Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, Trifirò G, Mocellin S, Landi G, Macripò G, Carcoforo P, Ricotti G, Giudice G, Picciotto F, Donner D, Di Filippo F, Soteldo J, Casara D, Schiavon M, Vecchiato A, Pasquali S, Baldini F, Mazzarol G, Rossi CR; 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.
- Tetzlaff MT, Pattanaprichakul P, Wargo J, Fox PS, Patel KP, Estrella JS, Broaddus RR, Williams MD, Davies MA, Routbort MJ, Lazar AJ, Woodman SE, Hwu WJ, Gershenwald JE, Prieto VG, Torres-Cabala CA, Curry JL. Utility of BRAF V600E Immunohistochemistry Expression Pattern as a Surrogate of BRAF Mutation Status in 154 Patients with Advanced Melanoma. *Hum Pathol*. 2015;46(8):1101-10.
- Thomas NE, Busam KJ, From L, Kricker A, Armstrong BK, Anton-Culver H, Gruber SB, Gallagher RP, Zanetti R, Rosso S, Dwyer T, Venn A, Kanetsky PA, Groben PA, Hao H, Orlow I, Reiner AS, Luo L, Paine S, Ollila DW, Wilcox H, Begg CB, Berwick M. Tumor-infiltrating lymphocyte grade in primary melanomas is independently associated with melanoma-specific survival in the population-based genes, environment and melanoma study. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4252-9.
- Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, Flaherty KT, Gimotty PA, Johnson T, Johnson MM, Leong SP, Ross MI, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Eggermont AM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Sondak VK. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2199-205.
- Trinh VA, You Y, Hwu WJ. Treatment of BRAF-mutated advanced cutaneous melanoma. *Chin Clin Oncol*. 2014;3:28.

- Uguen A, Talagas M, Costa S, Duigou S, Bouvier S, De Braekeleer M, Marcorelles P. A p16-Ki-67-HMB45 immunohistochemistry scoring system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Diagn Pathol*. 2015;10:195.
- Uguen A, Uguen M, Guibourg B, Talagas M, Marcorelles P, De Braekeleer M. The p16-Ki-67-HMB45 Immunohistochemistry Scoring System is Highly Concordant With the Fluorescent In Situ Hybridization Test to Differentiate Between Melanocytic Nevi and Melanomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018;26(6):361-67.
- Valenstein PN. Formatting pathology reports: applying four design principles to improve communication and patient safety. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(1):84-94.
- Valenstein P. Review of extradepartmental pathology diagnoses: good medicine? Good investment? *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(2):156-7.
- Vallée A, Denis-Musquer M, Herbreteau G, Théoleyre S, Bossard C, Denis MG. Prospective evaluation of two screening methods for molecular testing of metastatic melanoma: Diagnostic performance of BRAF V600E immunohistochemistry and of a NRAS-BRAF fully automated real-time PCR-based assay. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221123.
- van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, Schmitz PI, van Geel AN, Eggermont AM, Kliffen M. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol*. 2006;17(10):1578-85.
- van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, Schäfer-Hesterberg G, Michej W, de Wilt JH, Rutkowski P, Verhoef C, Eggermont AM. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*. 2008;248(6):949-55.
- van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Mitra A, Newton-Bishop JA, Cook M, van der Ploeg IM, Nieweg OE, van den Hout MF, van Leeuwen PA, Voit CA, Cataldo F, Testori A, Robert C, Hoekstra HJ, Verhoef C, Spatz A, Eggermont AM. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2206-14.
- van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Haydu LE, Scolyer RA, Murali R, Verhoef C, Thompson JF, Eggermont AM. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):111-20.
- van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Schmitz PI, Koljenovic S, Verhoef C, Eggermont AM. EORTC Melanoma Group sentinel node protocol identifies high rate of submicrometastases according to Rotterdam Criteria. *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2414-21.

- Vetto JT, Hsueh EC, Gastman BR, Dillon LD, Monzon FA, Cook RW, Keller J, Huang X, Fleming A, Hewgley P, Gerami P, Leachman S, Wayne JD, Berger AC, Fleming MD. Guidance of sentinel lymph node biopsy decisions in patients with T1-T2 melanoma using gene expression profiling. *Future Oncol.* 2019;15(11):1207-17.
- Viguier M, Lemaître F, Verola O, Cho MS, Gorochov G, Dubertret L, Bachelez H, Kourilsky P, Ferradini L. Foxp3 expressing CD4+CD25(high) regulatory T cells are overrepresented in human metastatic melanoma lymph nodes and inhibit the function of infiltrating T cells. *J Immunol.* 2004;173(2):1444-53.
- Vuoristo M, Muhonen T, Koljonen V, Juteau S, Hernberg M, Ilmonen S, Jahkola T. Long-term prognostic value of sentinel lymph node tumor burden in survival of melanoma patients. *Acta Oncol.* 2021;60(6):803-7.
- Walling HW, Scupham RK, Bean AK, Ceilley RI. Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):659-64.
- Weber JS, Flaherty KT, Infante JR, Falchook GS, Kefford R, Daud Omid Hamid A, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Lawrence DP, Burris HA, Long GV, Algazi AP, Lewis KD, Kim KB, Puzanov I, Sun P, Little SM, Patel K, Sosman JA. Updated safety and efficacy results from a phase I/II study of the oral BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) combined with the oral MEK 1/2 inhibitor trametinib (GSK1120212) in patients with BRAFi-naïve metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2012;30.
- Wei X, Mao L, Chi Z, Sheng X, Cui C, Kong Y, Dai J, Wang X, Li S, Tang B, Lian B, Yan X, Bai X, Zhou L, Guo J, Si L. Efficacy Evaluation of Imatinib for the Treatment of Melanoma: Evidence From a Retrospective Study. *Oncol Res.* 2019;27(4):495-501.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute Web site. 2014. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- Wiedemeyer K, Guadagno A, Davey J, Brenn T. Acral Spitz Nevi: A Clinicopathologic Study of 50 Cases With Immunohistochemical Analysis of P16 and P21 Expression. *The American journal of surgical pathology.* 2018;42(6):821-7.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Butler MO, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen JBAG, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bas T, Ritchings C, Larkin J, Hodi FS. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022 Jan 10;40(2):127-137.

- Wouters MW. ECCO essential requirements for quality cancer care for melanoma: Defining how to organise care. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(4):381-2.
- Yaman B, Kandiloğlu G, Akalin T. BRAF-V600 Mutation Heterogeneity in Primary and Metastatic Melanoma: A Study With Pyrosequencing and Immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol*. 2016;38(2):113-20.
- Yancovitz M, Litterman A, Yoon J, Ng E, Shapiro RL, Berman RS, Pavlick AC, Darvishian F, Christos P, Mazumdar M, Osman I, Polsky D. Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF(V600E) mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS One*. 2012;7(1):e29336.
- Yang H, Higgins B, Kolinsky K, Li J, Margolis R, Go Z, Railkar A, Packman K, Bollag G, Su F. Abstract 2156: Preclinical combinations of vemurafenib, a selective BRAF inhibitor, with other targeted therapies in BRAFV600E colorectal cancer models. In: Proceedings of the 103rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2012 Mar 31-Apr 4; Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2012;72(8 Suppl):Abstract nr 2156.
- Yee MK, Lin Y, Gorantla VC, Butterfield LH, Kluger HM, Chapman PB, Gangadhar TC, Milhem MM, Pavlick AC, Amaravadi RK, Schuchter LM, Tarhini AA, Kirkwood JM, Hussein Tawbi A-H. Phase 2 study of cobimetinib in combination with vemurafenib in active melanoma brain metastases (coBRIM-B). *J Clin Oncol*. 2015;33.
- Zabor EC, Heller G, Schwartz LH, Chapman PB. Correlating Surrogate Endpoints with Overall Survival at the Individual Patient Level in BRAFV600E-Mutated Metastatic Melanoma Patients Treated with Vemurafenib. *Clin Cancer Res*. 2016;22:1341-7.
- Zager JS, Gastman BR, Leachman S, Gonzalez RC, Fleming MD, Ferris LK, Ho J, Miller AR, Cook RW, Covington KR, Meldi-Plasseraud K, Middlebrook B, Kaminester LH, Greisinger A, Estrada SI, Pariser DM, Cranmer LD, Messina JL, Vetto JT, Wayne JD, Delman KA, Lawson DH, Gerami P. Performance of a prognostic 31-gene expression profile in an independent cohort of 523 cutaneous melanoma patients. *BMC Cancer*. 2018;18(1):130.
- Zhang T, Dutton-Regester K, Brown KM, Hayward NK. The genomic landscape of cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2016;29(3):266-83.
- Zhang W, Song G, Han X, Li X, Luo D. A validation study for the use VE1 immunohistochemical staining in screening for BRAF mutation in cutaneous malignant melanoma. *Biomed Res*. 2017; 28 (11): 4886-90.
- Zugna D, Senetta R, Osella-Abate S, Fierro MT, Pisacane A, Zaccagna A, Sapino A, Bataille V, Maurichi A, Picciotto F, Cassoni P, Quaglino P, Ribero S Favourable prognostic role of histological regression in stage III positive sentinel lymph node melanoma patients. *Br J Cancer*. 2018 Feb 6;118(3):398-404.

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework

Quesito 4 GRADE: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere il numero di mitosi/mm2 a fini prognostici?

Autore/i: MGL-MC

Domanda: Essere riportato il numero di mitosi/mm2 nella diagnosi istopatologica rispetto a non essere riportato in pazienti con melanoma cutaneo

Setting: inpatients

Bibliografia: 1-9

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Rischio con valore di mitosi/mm2 ≥1	Rischio con valore di mitosi/mm2 <1	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Disease free survival												
3 ^{1,2,3}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	620/2731 (22.7%)	25/742 (3.4%)	RR 3.93 (2.67 a 5.77)	10 più per 100 (da 6 più a 16 più)	 MOLTO BASSA	CRITICO
Overall survival												
1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	337/1367 (24.7%)	8/157 (5.1%)	RR 4.84 (2.45 a 9.56)	20 più per 100 (da 7 più a 44 più)	 MOLTO BASSA	CRITICO
Positività del linfonodo sentinella												
8 ^{2,3,4,5,6,7,8,9}	studi osservazionali	non importante	serio ^b	serio ^a	non importante	nessuno	1183/9519 (12.4%)	204/5754 (3.5%)	RR 2.27 (1.61 a 3.20)	5 più per 100 (da 2 più a 8 più)	 MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Candidabilità a biopsia del linfonodo sentinella - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Candidabilità a terapia adiuvante - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Nuovo esito												
	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno			non stimabile		 BASSA	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. Il confronto tra gli studi era di <1 vs <=1 e non era un confronto fra riportare il numero di mitosi/mm2 vs non riportarlo

b. Nonostante un I2= 68% la certezza nelle prove non è stata abbassata di livello per eterogeneità in quanto la variazione era nella magnitudo e non nella direzione dell'effetto

References

1. Namikawa, K., Aung, P. P., Gershenwald, J. E., Milton, D. R., Prieto, V. G. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive cancer center. Cancer Med; Mar 2018.

2. Mandalà, M., Galli, F., Cattaneo, L., Merelli, B., Rulli, E., Ribero, S., Quaglino, P., De Giorgi, V., Pigozzo, J., Sileni, V. C., Chirco, A., Ferrucci, P. F., Occelli, M., Imberti, G., Piazzalunga, D., Massi, D., Tondini, C., Queirolo, P.. 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*; Feb 2017.
3. Evrard, D., Routier, E., Mateus, C., Tomasic, G., Lombroso, J., Kolb, F., Robert, C., Moya-Plana, A.. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; May 2018.
4. Tejera-Vaquerizo, A., Ribero, S., Puig, S., Boada, A., Paradela, S., Moreno-Ramírez, D., Cañueto, J., de Unamuno, B., Brinca, A., Descalzo-Gallego, M. A., Osella-Abate, S., Cassoni, P., Carrera, C., Vidal-Sicart, S., Bennàssar, A., Rull, R., Alos, L., Requena, C., Bolumar, I., Traves, V., Pla, À, Fernández-Orland, A., Jaka, A., Fernández-Figueres, M. T., Hilari, J. M., Giménez-Xavier, P., Vieira, R., Botella-Estrada, R., Román-Curto, C., Ferrándiz, L., Iglesias-Pena, N., Ferrándiz, C., Malvehy, J., Quaglino, P., Nagore, E.. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer Med*; Aug 2019.
5. Tejera-Vaquerizo, A., Pérez-Cabello, G., Marínez-Leborans, L., Gallego, E., Oliver-Martínez, V., Martín-Cuevas, P., Arias-Santiago, S., Aneiros-Fernández, J., Herrera-Acosta, E., Traves, V., Herrera-Ceballos, E., Nagore, E.. Is mitotic rate still useful in the management of patients with thin melanoma?. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; Dec 2017.
6. Tejera-Vaquerizo, A., Martín-Cuevas, P., Gallego, E., Herrera-Acosta, E., Traves, V., Herrera-Ceballos, E., Nagore, E.. Factores predictivos del estado del ganglio centinela en el melanoma cutáneo: análisis mediante un árbol de clasificación y regresión. *Actas Dermo-Sifiliográficas*; 2015/04/01/.
7. Maurichi, A., Miceli, R., Eriksson, H., Newton-Bishop, J., Nsengimana, J., Chan, M., Hayes, A. J., Heelan, K., Adams, D., Patuzzo, R., Barretta, F., Gallino, G., Harwood, C., Bergamaschi, D., Bennett, D., Lasithiotakis, K., Ghiorzo, P., Dalmasso, B., Manganoni, A., Consoli, F., Mattavelli, I., Barbieri, C., Leva, A., Cortinovis, U., Espeli, V., Mangas, C., Quaglino, P., Ribero, S., Broganelli, P., Pellacani, G., Longo, C., Del Forno, C., Borgognoni, L., Sestini, S., Pimpinelli, N., Fortunato, S., Chiarugi, A., Nardini, P., Morittu, E., Florita, A., Cossa, M., Valeri, B., Milione, M., Pruneri, G., Zoras, O., Anichini, A., Mortarini, R., Santinami, M.. Factors Affecting Sentinel Node Metastasis in Thin (T1) Cutaneous Melanomas: Development and External Validation of a Predictive Nomogram. *J Clin Oncol*; May 10 2020.
8. Egger, M. E., Stevenson, M., Bhutiani, N., Jordan, A. C., Scoggins, C. R., Philips, P., Martin, R. C., 2nd, McMasters, K. M.. Should Sentinel Lymph Node Biopsy Be Performed for All T1b Melanomas in the New 8(th) Edition American Joint Committee on Cancer Staging System?. *J Am Coll Surg*; Apr 2019.
9. Chang, J. M., Kosiorek, H. E., Dueck, A. C., Leong, S. P. L., Vetto, J. T., White, R. L., Avisar, E., Sondak, V. K., Messina, J. L., Zager, J. S., Garberoglio, C., Kashani-Sabet, M., Pockaj, B. A.. Stratifying SLN incidence in intermediate thickness melanoma patients. *Am J Surg*; Apr 2018.

Quesito 4 GRADE: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere il numero di mitosi/mm2 a fini prognostici?

POPULATION:	Pazienti con melanoma cutaneo invasivo
INTERVENTION:	Essere riportato il numero di mitosi/mm2 nel referto istopatologico
COMPARISON:	Non essere riportato
MAIN OUTCOMES:	Disease free survival; Overall survival; Positività del linfonodo sentinella; Candidabilità a biopsia del linfonodo sentinella; Candidabilità a terapia adiuvante;
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun Conflitto di Interesse dichiarato; Assenti: Marchetti, Barberis, Malapelle, Troncone, Pennacchioli e Forchetta. La Dott.ssa Ragazzini presente in riunione, si è astenuta dalle votazioni per una richiesta personale dovuta ad una mancanza di competenze relative al quesito.

VALUTAZIONE

Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	L'incidenza del melanoma è in costante aumento negli ultimi 40 anni, con una incidenza annuale europea che varia da 3-5/100 000 nei paesi mediterranei a 12-35/100 in000 nei paesi nordici. L'incidenza del melanoma raggiunge il picco a 65 anni, sebbene qualsiasi età possa essere colpita (1). Il melanoma cutaneo primario rappresenta solo il 4% di tutti i tumori della pelle; tuttavia, causa il maggior numero di decessi correlati al cancro della pelle in tutto il mondo. Come per altre neoplasie, quanto prima il rilevamento, tanto migliore è l'esito (2, 3). I classici fattori associati alla prognosi sfavorevole del melanoma sono legati allo spessore della lesione e all'esistenza di metastasi linfonodali. Entrambi questi fattori giocano un ruolo significativo nella stadiazione del melanoma. La settima edizione del sistema di stadiazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha utilizzato la presenza o l'assenza di ulcerazione e mitosi per la categoria T stratificata nei melanomi sottili (T1). Di conseguenza, alcuni hanno riportato che la proporzione di casi di T1b è aumentata, il che ha un impatto sulla gestione clinica di questi pazienti, mentre altri non hanno riscontrato differenze importanti prima e dopo l'introduzione di questa variabile. Le informazioni provenienti da 13.269 pazienti del database di stadiazione del melanoma AJCC hanno mostrato che un alto numero di mitosi in un melanoma primario è associato a una minore probabilità di sopravvivenza ed è stato il fattore prognostico più forte dopo lo spessore del tumore. Pertanto, sebbene sia stato rimosso come criterio di stadiazione nella più recente edizione (ottava edizione) del sistema di stadiazione AJCC, poiché la substratificazione dei tumori T1 utilizzando un punto di taglio di 0,8 mm ha mostrato	

associazioni più forti con l'esito, si raccomanda ancora che il tasso mitotico venga valutato e registrato in tutti i melanomi primari invasivi. Il tasso mitotico dovrebbe essere una variabile importante per il futuro sviluppo di modelli di prognosi che forniranno una gestione più personalizzata per il singolo paziente (4).

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																										
o Trivial o Small ● Moderate o Large o Varies o Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1425 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 41 studi. 26 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no esito di interesse (17), no intervento di interesse (4), no popolazione con melanoma cutaneo (n=1), no confronto di interesse (n=1), e no disegno di interesse (n=3). Nessun studio ha confrontato il fatto di riportare il numero di mitosi/mm2 nella diagnosi istopatologica rispetto a non riportarlo. Per questo motivo abbiamo cercato gli studi dove era stato riportato il numero di mitosi/mm2 e confrontato gruppi di pazienti con diversi numeri di mitosi/mm2. Infine, sono stati inclusi un totale di 15 studi osservazionali retrospettivi che hanno incluso un totale di 27426 pazienti (5, 6, 7, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 3, 13, 14, 15, 1, 16, 17). Gli studi dove è stato possibile confrontare i pazienti che avevano un valore di mitosi/mm2 <1 versus un valore di mitosi/mm2 ≥1 sono stati analizzati quantitativamente (9 studi).																											
	<table><tr><th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Commenti</th></tr><tr><th>Rischio con valore di mitosi/mm2 ≥1</th><th>Rischio con valore di mitosi/mm2 <1</th></tr><tr><td>Disease free survival</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td rowspan="2">RR 3.93 (2.67 a 5.77)</td><td rowspan="2">3473 (3 studi osservazionali)^{1,2,3}</td><td rowspan="2">⊕○○○ MOLTO BASSA^a</td><td rowspan="2">È stato riscontrato un rischio relativo di 3,93 volte inferiore nei pazienti con un valore di mitosi/mm2 <1 sopravvivenza libera da malattia</td></tr><tr><td></td><td>3 per 100</td><td>13 per 100 (9 a 19)</td></tr><tr><td>Overall</td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td>RR 4.84</td><td>1524</td><td>⊕○○○</td><td>È stato</td></tr></table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con valore di mitosi/mm2 ≥1	Rischio con valore di mitosi/mm2 <1	Disease free survival	Popolazione in studio		RR 3.93 (2.67 a 5.77)	3473 (3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^a	È stato riscontrato un rischio relativo di 3,93 volte inferiore nei pazienti con un valore di mitosi/mm2 <1 sopravvivenza libera da malattia		3 per 100	13 per 100 (9 a 19)	Overall	Popolazione in studio		RR 4.84	1524	⊕○○○	È stato	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																		
	Rischio con valore di mitosi/mm2 ≥1	Rischio con valore di mitosi/mm2 <1																										
Disease free survival	Popolazione in studio		RR 3.93 (2.67 a 5.77)	3473 (3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^a	È stato riscontrato un rischio relativo di 3,93 volte inferiore nei pazienti con un valore di mitosi/mm2 <1 sopravvivenza libera da malattia																						
	3 per 100	13 per 100 (9 a 19)																										
Overall	Popolazione in studio		RR 4.84	1524	⊕○○○	È stato																						

survival	5 per 100	25 per 100 (12 a 49)	(2.45 a 9.56)	(1 studio osservazionale) ²	MOLTO BASSA ^a	riscontrato un rischio relativo pari a 4.84 volte inferiore di morte nei pazienti che avevano un valore di mitosi/mm2 <1 rispetto i pazienti che avevano un valore di mitosi/mm2 ≥1.
Positività del linfonodo sentinella	Popolazione in studio		RR 2.27 (1.61 a 3.20)	15273 (8 studi osservazionali) ^{2,3,4,5,6,7,8,9}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	È stato riscontrato un rischio di 2,27 volte inferiore di avere la positività del linfonodo sentinella per pazienti con un valore di mitosi/mm2 <1.
	4 per 100	8 per 100 (6 a 11)				
Candidabilità a biopsia del linfonodo sentinella - non riportato	-	-	-	-	-	
Candidabilità a terapia adiuvante - non riportato	-	-	-	-	-	
Namikawa, K., Aung, P. P., Gershenwald, J. E., Milton, D. R., Prieto, V. G.. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous						

	melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive cancer center. <i>Cancer Med</i>; Mar 2018. Mandalà, M., Galli, F., Cattaneo, L., Merelli, B., Rulli, E., Ribero, S., Quaglino, P., De Giorgi, V., Pigozzo, J., Sileni, V. C., Chirco, A., Ferrucci, P. F., Occelli, M., Imberti, G., Piazzalunga, D., Massi, D., Tondini, C., Queirolo, P.. 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. <i>J Am Acad Dermatol</i>; Feb 2017. Evrard, D., Routier, E., Mateus, C., Tomasic, G., Lombroso, J., Kolb, F., Robert, C., Moya-Plana, A.. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i>; May 2018. Tejera-Vaquerizo, A., Ribero, S., Puig, S., Boada, A., Paradela, S., Moreno-Ramírez, D., Cañueto, J., de Unamuno, B., Brinca, A., Descalzo-Gallego, M. A., Osella-Abate, S., Cassoni, P., Carrera, C., Vidal-Sicart, S., Bennàssar, A., Rull, R., Alos, L., Requena, C., Bolumar, I., Traves, V., Pla, Á, Fernández-Orland, A., Jaka, A., Fernández-Figueres, M. T., Hilari, J. M., Giménez-Xavier, P., Vieira, R., Botella-Estrada, R., Román-Curto, C., Ferrándiz, L., Iglesias-Pena, N., Ferrándiz, C., Malvey, J., Quaglino, P., Nagore, E.. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. <i>Cancer Med</i>; Aug 2019. Tejera-Vaquerizo, A., Pérez-Cabello, G., Marínez-Leborans, L., Gallego, E., Oliver-Martínez, V., Martín-Cuevas, P., Arias-Santiago, S., Aneiros-Fernández, J., Herrera-Acosta, E., Traves, V., Herrera-Ceballos, E., Nagore, E.. Is mitotic rate still useful in the management of patients with thin melanoma?. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i>; Dec 2017. Tejera-Vaquerizo, A., Martín-Cuevas, P., Gallego, E., Herrera-Acosta, E., Traves, V., Herrera-Ceballos, E., Nagore, E.. Factores predictivos del estado del ganglio centinela en el melanoma cutáneo: análisis mediante un árbol de clasificación y regresión. <i>Actas Dermo-Sifiliográficas</i>; 2015/04/01/. Maurichi, A., Miceli, R., Eriksson, H., Newton-Bishop, J., Nsengimana, J., Chan, M., Hayes, A. J., Heelan, K., Adams, D., Patuzzo, R., Barretta, F., Gallino, G., Harwood, C., Bergamaschi, D., Bennett, D., Lasithiotakis, K., Ghiorzo, P., Dalmasso, B., Manganoni, A., Consoli, F., Mattavelli, I., Barbieri, C., Leva, A., Cortinovis, U., Espeli, V., Mangas, C., Quaglino, P., Ribero, S., Broganelli, P., Pellacani, G., Longo, C., Del Forno, C., Borgognoni, L., Sestini, S., Pimpinelli, N., Fortunato, S., Chiarugi, A., Nardini, P., Morittu, E., Florita, A., Cossa, M., Valeri, B., Milione, M., Pruneri, G., Zoras, O., Anichini, A., Mortarini, R., Santinami, M.. Factors Affecting Sentinel Node Metastasis in Thin (T1) Cutaneous Melanomas: Development and External Validation of a Predictive Nomogram. <i>J Clin Oncol</i>; May 10 2020. Egger, M. E., Stevenson, M., Bhutiani, N., Jordan, A. C., Scoggins, C. R., Philips, P., Martin, R. C., 2nd, McMasters, K. M.. Should Sentinel Lymph Node Biopsy Be Performed for All T1b Melanomas in the New 8(th) Edition American Joint Committee on Cancer Staging System?. <i>J Am Coll Surg</i>; Apr 2019. Chang, J. M., Kosiorek, H. E., Dueck, A. C., Leong, S. P. L., Vetto, J. T., White, R. L., Avisar, E., Sondak, V. K., Messina, J. L., Zager, J. S., Garberoglio, C., Kashani-Sabet, M., Pockaj, B. A.. Stratifying SLN incidence in intermediate thickness melanoma patients. <i>Am J Surg</i>; Apr 2018. Il confronto tra gli studi era di <1 vs <=1 e non era un confronto fra riportare il numero di mitosi/mm2 vs non riportarlo	
--	--	--

Nonostante un I2= 68% la certezza nelle prove non è stata abbassata di livello per eterogeneità in quanto la variazione era nella magnitudo e non nella direzione dell'effetto.

Mentre per gli studi dove non è stato possibile fare questo confronto i dati sono riportati in tabella 1 (6 studi).

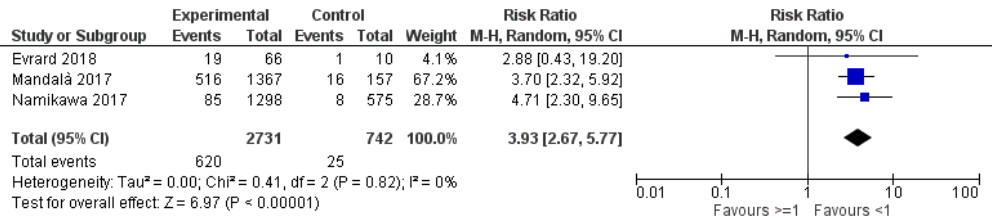
Autore, anno	N° pazienti	Gruppi mitotici rate (mm ²)	Overall Survival	Disease-free survival	Positività del linfonodo sentinella
Allard-Picou 2018	309	<1 1-5 5-10 >10	NR	<1: 39.5 mesi 1-5: 34.9 mesi 6-10: 31.6 mesi >10: 22 mesi (p<0.001)	NR
Barnica 2013	239	0 1-7 ≥8	NR	0 vs 1-7: HR 3.56 (95%CI 0.44-28.6) 0 vs 8: 13.2 (95%CI 1.67-103.8)	NR
Conic 2019	9186	Assente Presente Sconosciuto	NR	NR	Assente: 92 (3.0) Presente: 325 (6.2) Sconosciute: 40 (4.8)
Laks 2018	265	<3.2 3.2-10.3 ≥10.4	1 anni <3.2:83% (74.4%,89%) 3.2-10.3:84.8% (74.3%,91.3%) ≥10.4:48% (28.9%,64.7%) 5 anni <3.2:71.4% (61.1%,79.4%) 3.2-10.3:76% (63.6%,84.7%) ≥10.4:44.3% (25.8%,61.3%)	3 anni <3.2:72% (62.6%,79.4%) 3.2-10.3:73.8% (60.3%,80.5%) ≥10.4:31.1% (15.4%,48.2%) 5 anni <3.2:57.4% (47%,66.5%) 3.2-10.3:55.8% (42.9%,66.9%) ≥10.4:27.2% (12.5%,44.3%)	NR
Massi 2000	140	0.1 a 6 >6 <10 >10	NR	5 anni 0.1 a 6:37% >6: 34.7% <10: 39.8% >10:24.1% 10 anni 0.1 a 6:30.5% >6: 29% <10: 31.4% >10:24.1%	NR
Piñero-Madrone 2019	141	<1 ≥1 ≥2 ≥2	OS era inferiore quando c'erano una o più mitosi per mm2 (p=0.018) e quando c'erano due o più mitosi per mm2 (p<0,0005)	DFS era inferiore quando c'erano una o più mitosi per mm2 (p=0,008) e quando c'erano due o più mitosi per mm2 (p<0,0005)	NR

NR: non riportato

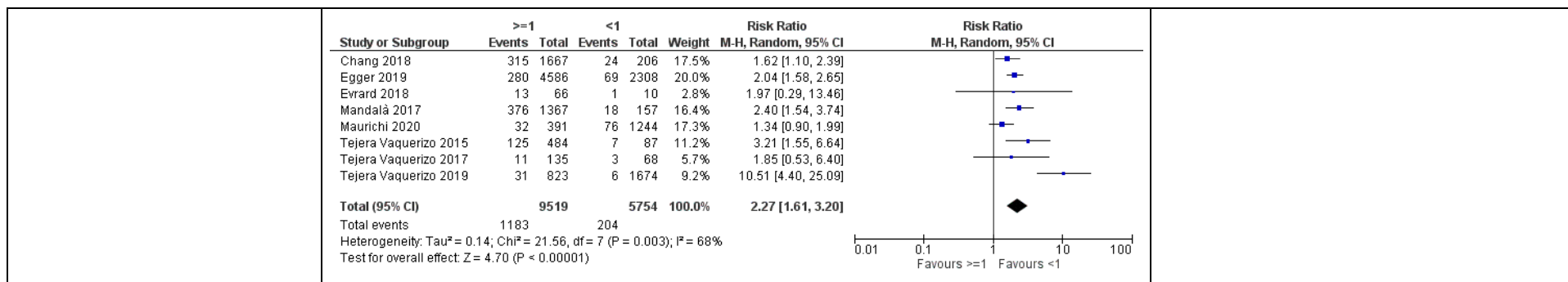
Gli esiti prioritizzati candidatura a biopsia del linfonodo sentinella e candidatura a terapia adiuvante non sono stati riportati.

Forest plot

Disease free survival



Positività del linfonodo sentinella



Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1425 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 41 studi. 26 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no esito di interesse (17), no intervento di interesse (4), no popolazione con melanoma cutaneo ($n=1$), no confronto di interesse ($n=1$), e no disegno di interesse ($n=3$). Nessun studio ha confrontato il fatto di riportare il numero di mitosi/mm2 nella diagnosi istopatologica rispetto a non riportarlo. Per questo motivo abbiamo cercato gli studi dove era stato riportato il numero di mitosi/mm2 e hanno confrontato gruppi di pazienti con diversi numeri di mitosi/mm2. Infine, sono stati inclusi un totale di 15 studi osservazionali retrospettivi che hanno incluso un totale di 27426 pazienti (5, 6, 7, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 3, 13, 14, 15, 1, 16, 17). Non sono stati prioritizzati dal Panel esiti di danno per il quesito considerato e non sono stati rilevati nemmeno all'interno degli studi inclusi.	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della tipologia di studi considerati (studi osservazionali retrospettivi) e per mancanza di generalizzabilità (Il confronto tra gli studi era di <1 vs >=1 e non era un confronto fra riportare il numero di mitosi/mm2 vs non riportarlo).	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1425 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 41 studi. Nessuna evidenza è stata trovata.	In base alla propria esperienza, Il panel considera che vi sia poca variabilità o incertezza in termini di giudizio di valore tra pazienti e medici relativamente alla possibilità di evitare la recidiva di malattia, la positività del linfonodo sentinella o la morte.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Un valore del numero di mitosi/mm2 >= 1 indica un rischio maggiore in termini di sopravvivenza globale, di Disease Free Survival e Positività del linfonodo sentinella rispetto a un valore di numero di mitosi/mm2 <1.	
Equity		

What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1425 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 41 studi. Nessuna evidenza è stata trovata.	Il panel ritiene che l'intervento non crei disparità sull'intero territorio nazionale in quanto il parametro analizzato può essere incluso del referto in qualsiasi servizio di Anatomia Patologica.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1425 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 41 studi. Nessuna evidenza è stata trovata.	Il panel ritiene che l'intervento non crei difficoltà ad essere accettato dai portatori di interesse in quanto la valutazione del tumor burden può essere eseguita su sezioni allestite di routine senza esami aggiuntivi e senza un sostanziale aggravio economico.
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1425 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 41 studi. Nessuna evidenza è stata trovata.	Il panel ritiene che la fattibilità dell'intervento proposto possa essere condizionata dall'expertise del centro.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Il panel delle Linee Guida SIAPEC-IAP Divisione Italiana suggerisce di riportare il numero di mitosi/mm2 nella diagnosi istopatologica del melanoma invasivo.

Justification

La raccomandazione è giustificata in quanto il parametro in esame è in grado di predire la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza globale e la positività del linfonodo sentinella.

Subgroup considerations

È necessario promuovere la diffusione di un referto melanoma che includa il numero di mitosi/mm² e con futuri studi valutare l'impatto prognostico di questo parametro nelle diverse categorie di Stadiazione pT.

Implementation considerations

Rimane da sottolineare che la valutazione accurata del numero di mitosi/mm² deve essere condotta nel rispetto delle raccomandazioni su sezioni colorate con ematossilina ed eosina e dopo attenta calibrazione delle strumentazioni utilizzate.

Monitoring and evaluation

SIAPEC-IAP Divisione Italiana si impegna a monitorare l'implementazione e diffusione di una refertazione istopatologica del melanoma accurata e completa attraverso iniziative di controlli di qualità nella diagnostica anatomopatologica e verifiche nei centri con certificazione ISO 9001. Saranno diffusi a livello nazionale survey ad hoc e questionari da distribuire ai team multidisciplinari e pazienti per valutarne anche l'indice di soddisfazione rispetto ai bisogni.

Research priorities

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

REFERENCES SUMMARY

1. Michielin, O., van Akkooi, A. C. J., Ascierto, P. A., Dummer, R., Keilholz, U.. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]Approved by the ESMO Guidelines Committee: February 2002, last update September 2019. *Annals of Oncology*; 2019/12/01/.
2. Siegel, Rebecca L., Miller, Kimberly D., Jemal, Ahmedin. *Cancer statistics, 2016*. CA: A Cancer Journal for Clinicians; 2016/01/01.
3. Mandalà, M., Galli, F., Cattaneo, L., Merelli, B., Rulli, E., Ribero, S., Quaglino, P., De Giorgi, V., Pigozzo, J., Sileni, V. C., Chirco, A., Ferrucci, P. F., Occhelli, M., Imberti, G., Piazzalunga, D., Massi, D., Tondini, C., Queirolo, P.. 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*; Feb 2017.
4. Piñero-Madrona, A., Ruiz-Merino, G., Cerezuela Fuentes, P., Martínez-Barba, E., Rodríguez-López, J. N., Cabezas-Herrera, J.. Mitotic rate as an important prognostic factor in cutaneous malignant melanoma. *Clin Transl Oncol*; Oct 2019.
5. Massi, D., Borgognoni, L., Franchi, A., Martini, L., Reali, U. M., Santucci, M.. Thick cutaneous malignant melanoma: a reappraisal of prognostic factors. *Melanoma Res*; Apr 2000.
6. Tejera-Vaquerizo, A., Martín-Cuevas, P., Gallego, E., Herrera-Acosta, E., Traves, V., Herrera-Ceballos, E., Nagore, E.. Factores predictivos del estado del ganglio centinela en el melanoma cutáneo: análisis mediante un árbol de clasificación y regresión. *Actas Dermo-Sifiliográficas*; 2015/04/01/.
7. Maurichi, A., Miceli, R., Eriksson, H., Newton-Bishop, J., Nsengimana, J., Chan, M., Hayes, A. J., Heelan, K., Adams, D., Patuzzo, R., Barretta, F., Gallino, G., Harwood, C., Bergamaschi, D., Bennett, D., Lasithiotakis, K., Ghiorzo, P., Dalmasso, B., Manganoni, A., Consoli, F., Mattavelli, I., Barbieri, C., Leva, A., Cortinovis, U., Espeli, V., Mangas, C., Quaglino, P., Ribero, S., Broganelli, P., Pellacani, G., Longo, C., Del Forno, C., Borgognoni, L., Sestini, S., Pimpinelli, N., Fortunato, S., Chiarugi, A., Nardini, P., Morittu, E., Florita, A., Cossa, M., Valeri, B., Milione, M., Pruneri, G., Zoras, O., Anichini, A., Mortarini, R., Santinami, M.. Factors Affecting Sentinel Node Metastasis in Thin (T1) Cutaneous Melanomas: Development and External Validation of a Predictive Nomogram. *J Clin Oncol*; May 10 2020.
8. Egger, M. E., Stevenson, M., Bhutiani, N., Jordan, A. C., Scoggins, C. R., Philips, P., Martin, R. C., 2nd, McMasters, K. M.. Should Sentinel Lymph Node Biopsy Be Performed for All T1b Melanomas in the New 8(th) Edition American Joint Committee on Cancer Staging System?. *J Am Coll Surg*; Apr 2019.
9. Tejera-Vaquerizo, A., Ribero, S., Puig, S., Boada, A., Paradela, S., Moreno-Ramírez, D., Cañueto, J., de Unamuno, B., Brinca, A., Descalzo-Gallego, M. A., Osella-Abate, S., Cassoni, P., Carrera, C., Vidal-Sicart, S., Bennáscar, A., Rull, R., Alos, L., Requena, C., Bolumar, I., Traves, V., Pla, Á., Fernández-Orland, A., Jaka, A., Fernández-Figueres, M. T., Hilari, J. M., Giménez-Xavier, P., Vieira, R., Botella-Estrada, R., Román-Curto, C., Ferrándiz, L., Iglesias-Pena, N., Ferrándiz, C., Malvehy, J., Quaglino, P., Nagore, E.. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer Med*; Aug 2019.
10. Barnica, V. H., et al.. High mitotic rates in patients with cutaneous melanoma. *Annals of Surgical Oncology*; 2013.
11. Chang, J. M., Kosiorek, H. E., Dueck, A. C., Leong, S. P. L., Vetto, J. T., White, R. L., Avisar, E., Sondak, V. K., Messina, J. L., Zager, J. S., Garberoglio, C., Kashani-Sabet, M., Pockaj, B. A.. Stratifying SLN incidence in intermediate thickness melanoma patients. *Am J Surg*; Apr 2018.
12. Tejera-Vaquerizo, A., Pérez-Cabello, G., Marín-Leborans, L., Gallego, E., Oliver-Martínez, V., Martín-Cuevas, P., Arias-Santiago, S., Aneiros-Fernández, J., Herrera-Acosta, E., Traves, V., Herrera-Ceballos, E., Nagore, E.. Is mitotic rate still useful in the management of patients with thin melanoma?. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; Dec 2017.
13. Laks, S., Meyers, M. O., Deal, A. M., Frank, J. S., Stitzenberg, K. B., Yeh, J. J., Thomas, N. E., Ollila, D. W.. Tumor Mitotic Rate and Association with Recurrence in Sentinel Lymph Node Negative Stage II Melanoma Patients. *Am Surg*; Sep 1 2017.
14. A. Allard-Picou, * D. George, J. C. Hardaway, A. Saied-Calvino, J. Kness, J. Espat, S. C. Katz.. Degree of Mitotic Activity Predicts Risk of Recurrence and Survival in Melanoma Patients Independent of Sentinel Node Status. *Society of Surgical Oncology 71st Annual Cancer Symposium*; 2018.
15. Namikawa, K., Aung, P. P., Gershenwald, J. E., Milton, D. R., Prieto, V. G.. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive cancer center. *Cancer Med*; Mar 2018.
16. Evrard, D., Routier, E., Mateus, C., Tomicic, G., Lombroso, J., Kolb, F., Robert, C., Moya-Plana, A.. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; May 2018.
17. Conic, R. R. Z., Ko, J., Damiani, G., Funchain, P., Knackstedt, T., Vij, A., Vidimos, A., Gastman, B. R.. Predictors of sentinel lymph node positivity in thin melanoma using the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol*; Feb 2019.

Quesito 9 GRADE: Nei pazienti con melanoma sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella è indicata la valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella a fini prognostici?

Autore/i: MM, MC

Domanda: La valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella (diametro > 1mm) rispetto a non effettuare tale valutazione (diametro massimo <=1 mm) in pazienti con melanoma cutaneo per migliorare la prognosi

Setting: inpatients

Bibliografia: ¹⁻⁶

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella (diametro > 1mm)	non effettuare tale valutazione (diametro massimo <=1 mm)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall Survival (valutato con: Tasso di mortalità a 5 anni)												
4 ^{1,2,3,4}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^a	non importante	nessuno	200/349 (57.3%)	124/400 (31.0%)	RR 1.96 (1.54 a 2.50)	31 meno per 100 (da 45 meno a 18 meno)	⊕○○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Disease Free Survival (valutato con: Tasso di ripresa di malattia o morte)												
4 ^{1,2,4,5}	studi osservazionali	non importante	serio ^b	serio ^{a,c}	serio ^d	nessuno	110/180 (61.1%)	102/287 (35.5%)	RR 1.93 (1.13 a 3.28)	24 meno per 100 (da 32 meno a 16 meno)	⊕○○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Melanoma specific Survival (valutato con: Tasso di morte per melanoma)												
3 ^{2,5,6}	studi osservazionali	non importante	serio ^e	serio ^{a,c}	serio ^d	nessuno	95/849 (11.2%)	88/962 (9.1%)	RR 1.68 (0.69 a 4.08)	14 meno per 100 (da 36 meno a 8 più)	⊕○○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- È stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per indirectness in quanto è stato analizzato il confronto tra <=1 mm e >1 mm di diametro della lesione metastatica
- Si è deciso di abbassare la certezza nelle prove per eterogeneità dei risultati (I-squared=83%)
- Per lo studio di Riber-Hansen 2009 i gruppi a confronto sono >=1.0mm vs <1.0mm
- È stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per OIS non raggiunta (< 300 eventi)
- Si è deciso di abbassare la certezza nelle prove per eterogeneità dei risultati (I-squared=88%)

References

- Augustinus P.T. van der Ploeg, Alexander C.J. van Akkooi Paul I.M. Schmitz Senada Koljenovic Cornelis Verhoef Alexander M. M. Eggermont. EORTC Melanoma Group sentinel node protocol identifies high rate of submicrometastases according to Rotterdam Criteria. European Journal of Cancer (2010); 2010.
- Mikko Vuoristo, Timo Muhonen, Virve Koljonen, Susanna Juteau, Micaela Hernberg, Suvi Ilmonen & Tiina Jahkola. Long-term prognostic value of sentinel lymph node tumor burden in survival of melanoma patients. Acta Oncologica; 2021.
- Alexander C. J. van Akkooi, Zbigniew I. Nowecki, Christiane Voit, Gregor Schafer-Hesterberg, Wanda Michej, Johannes H. W. de Wilt, Piotr Rutkowski, Cornelis Verhoef, and Alexander M. M. Eggermont. Sentinel Node Tumor Burden According to the Rotterdam Criteria Is the Most Important Prognostic Factor for Survival in Melanoma Patients A Multicenter Study in 388 Patients With Positive Sentinel Nodes. Annals of Surgery; 2008.
- A. C. J. van Akkooi, J. H. W. de Wilt, C. Verhoef, P. I. M. Schmitz, A. N. van Geel, A. M. M. Eggermont & M. Kliffen. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative?. Annals of Oncology; 2006.
- Rikke Riber-Hansen, Jens R Nyengaard, Stephen J Hamilton-Dutoit, Pia Sjoegren & Torben Steiniche. Metastatic melanoma volume in sentinel nodes: objective stereology-based measurement predicts disease recurrence and survival. Histopathology 2009; 2009.
- Augustinus P.T. van der Ploeg, Alexander C.J. van Akkooi Lauren E. Haydu Richard A. Scolyer Rajmohan Murali Cornelis Verhoef John F. Thompson Alexander M.M. Eggermont. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: An international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. European Journal of Cancer (2014); 2014.

DOMANDA

Quesito 9 GRADE: Nei pazienti con melanoma sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella è indicata la valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella a fini prognostici?

POPULATION:	Pazienti con melanoma cutaneo per migliorare la prognosi
INTERVENTION:	La valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella (diametro > 1mm)
COMPARISON:	Non effettuare tale valutazione (diametro massimo ≤1 mm)
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Disease Free Survival; Melanoma specific Survival
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun Conflitto di Interesse dichiarato; Assenti: Marchetti, Barberis, Malapelle, Troncone, Pennacchioli e Forchetta. La Dott.ssa Ragazzini presente in riunione, si è astenuta dalle votazioni per una richiesta personale dovuta ad una mancanza di competenze relative al quesito.

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	L'incidenza del melanoma è in costante aumento negli ultimi 40 anni, con una incidenza annuale europea che varia da 3-5/100 000 nei paesi mediterranei a 12-35/100 in 000 nei paesi nordici. L'incidenza del melanoma raggiunge il picco a 65 anni, sebbene si possa essere colpiti a qualsiasi età (Michielin et al., 2019). Il melanoma cutaneo primario rappresenta solo il 4% di tutti i tumori della cute; tuttavia, causa il maggior numero di decessi correlati ai tumori della cute in tutto il mondo. Come per altre neoplasie, quanto prima viene fatta la diagnosi, tanto migliore è l'esito (Siegel et al., 2016, Mandalà et al., 2017). Lo stato del linfonodo sentinella (SN) è il fattore prognostico più importante nel melanoma cutaneo ma molto discusso è invece l'impatto della valutazione di alcune caratteristiche clinico-patologiche di tale linfonodo sulla sopravvivenza globale e quella libera da progressione (1).	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 519 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 162 studi.

Nessuno di questi studi rispondeva al quesito originale. D'accordo con il panel si è deciso di rispondere indirettamente al quesito considerando la misurazione del diametro massimo della metastasi del linfonodo sentinella > 1 mm rispetto alla misurazione ≤1 mm e l'impatto di questa misurazione sugli esiti importanti per i pazienti (Overall Survival, Progression Free Survival e Melanoma Specific Survival).

Per tale motivo, i 162 full-text sono stati rivalutati e sono stati inclusi 6 studi retrospettivi (1, 2, 3, 4, 5, 6).

In questi studi sono stati arruolati in totale 2394 pazienti affetti da melanoma cutaneo, con linfonodo sentinella positivo e sottoposti a valutazione del diametro massimo della metastasi valutato con Rotterdam Criteria. Cinque dei sei studi inclusi sono stati condotti in Paesi Bassi, Danimarca e Finlandia, mentre lo studio di Van Akkooi del 2008 ha analizzato pazienti provenienti da centri europei appartenenti all'EORTC melanoma group. I pazienti arruolati sono equamente divisi tra maschi e femmine ed hanno un'età ≥ 50 anni.

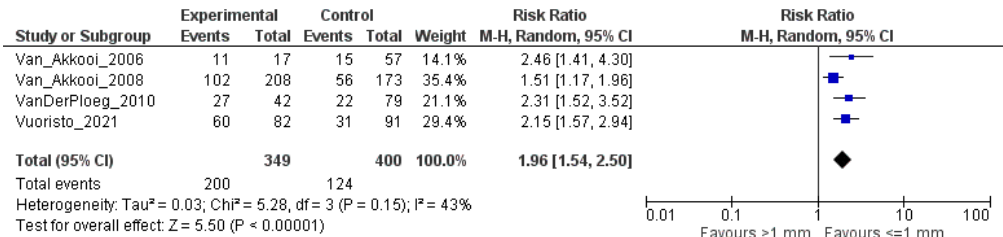
In cinque degli studi considerati la classificazione per la lunghezza massima del diametro della metastasi è stata la seguente: < 0.1 mm, 0.1 - 1.0 mm, > 1.0 mm. Solo lo studio di Riber-Hansen del 2009 ha utilizzato la seguente classificazione: < 0.2 mm, 0.2 - 0.99 mm, 1.0 - 1.99 mm e > 2.0 mm. Per poter metanalizzare i risultati si è deciso di dicotomizzare il dato nelle due classi: ≤1 mm e > 1 mm.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con non effettuare tale valutazione (diametro massimo ≤1 mm)	Rischio con la valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella (diametro > 1mm)				
Overall Survival valutato con: Tasso di mortalità a 5 anni	Popolazione in studio		RR 1.96 (1.54 a 2.50)	749 (4 studi osservazionali) ^{1,2,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^a	Una valutazione del diametro massimo del linfonodo sentinella > 1 mm indica un rischio maggiore in termini di sopravvivenza globale rispetto ad una
	31 per 100	61 per 100 (48 a 78)				

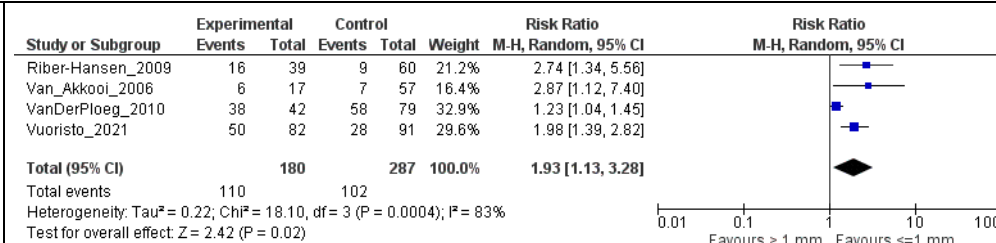
						misurazione <= 1 mm
Disease Free Survival valutato con: Tasso di ripresa di malattia o morte	Popolazione in studio		RR 1.93 (1.13 a 3.28)	467 (4 studi osservazionali) ^{1,2,4,5}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d}	Una valutazione del diametro massimo del linfonodo sentinella > 1 mm indica un rischio maggiore in termini di ripresa di malattia o morte rispetto ad una misurazione <= 1 mm
	36 per 100	69 per 100 (40 a 100)				
Melanoma specific Survival valutato con: Tasso di morte per melanoma	Popolazione in studio		RR 1.68 (0.69 a 4.08)	1811 (3 studi osservazionali) ^{2,5,6}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,d,e}	Una valutazione del diametro massimo del linfonodo sentinella > 1 mm non implica un rischio maggiore in termini di Melanoma Specific Survival rispetto ad una misurazione <= 1 mm
	9 per 100	15 per 100 (6 a 37)				
Augustinus P.T. van der Ploeg, Alexander C.J. van Akkooi Paul I.M. Schmitz Senada Koljenovic Cornelis Verhoef Alexander M.M. Eggermont.. EORTC Melanoma Group sentinel node protocol identifies high rate of submicrometastases according to Rotterdam Criteria. European Journal of Cancer (2010); 2010. Mikko Vuoristo, Timo Muhonen, Virve Koljonen, Susanna Juteau, Micaela Hernberg, Suvi Ilmonen & Tiina Jahkola. Long-term prognostic value of sentinel lymph node tumor burden in survival of melanoma patients. Acta Oncologica; 2021. Alexander C. J. van Akkooi, Zbigniew I. Nowecki, Christiane Voit, Gregor Schanfer-Hesterberg, Wanda Michej, Johannes H. W. de Wilt, Piotr Rutkowski, Cornelis Verhoef, and Alexander M. M. Eggermont. Sentinel Node Tumor Burden According to the Rotterdam Criteria Is the Most Important Prognostic Factor for Survival in Melanoma Patients A Multicenter Study in 388 Patients With Positive Sentinel Nodes. Annals of Surgery; 2008. A. C. J. van Akkooi, J. H. W. de Wilt, C. Verhoef, P. I. M. Schmitz, A. N. van Geel, A. M. M. Eggermont & M. Kliffen. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative?. Annals of Oncology; 2006. Rikke Riber-Hansen, Jens R Nyengaard, Stephen J Hamilton-Dutoit, Pia Sjoegren & Torben						

Steiniche. Metastatic melanoma volume in sentinel nodes: objective stereology-based measurement predicts disease recurrence and survival. Histopathology 2009; 2009.
Augustinus P.T. van der Ploeg, Alexander C.J. van Akkooi Lauren E. Haydu Richard A. Scolyer Rajmohan Murali Cornelis Verhoef John F. Thompson Alexander M.M. Eggermont. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: An international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. European Journal of Cancer (2014); 2014.
È stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per indirectness in quanto è stato analizzato il confronto tra ≤ 1 mm e > 1 mm di diametro della lesione metastatica
Per lo studio di Riber-Hansen 2009 i gruppi a confronto sono ≥ 1.0 mm vs < 1.0 mm
Si è deciso di abbassare la certezza nelle prove per eterogeneità dei risultati (I-squared=83%)
È stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per OIS non raggiunta (< 300 eventi)
Si è deciso di abbassare la certezza nelle prove per eterogeneità dei risultati (I-squared $>=88\%$)

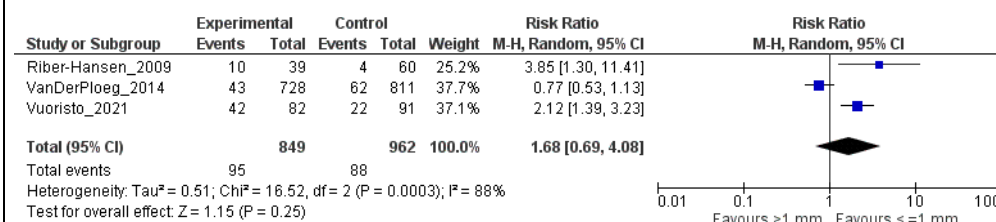
Overall Survival:



Disease Free Survival:



Melanoma Specific Survival:



Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 519 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 162 studi. Nessuno di questi studi rispondeva al quesito originale. D'accordo con il panel si è deciso di rispondere indirettamente al quesito considerando la misurazione del diametro massimo della metastasi del linfonodo sentinella > 1 mm rispetto alla misurazione ≤1 mm e l'impatto di questa misurazione sugli esiti importanti per i pazienti (Overall Survival, Progression Free Survival e Melanoma Specific Survival). Per tale motivo, i 162 full-text sono stati rivalutati e sono stati inclusi 6 studi retrospettivi (1, 2, 3, 4, 5, 6). In questi studi sono stati arruolati in totale 2394 pazienti affetti da melanoma cutaneo, con linfonodo sentinella positivo e sottoposti a valutazione del diametro massimo della metastasi valutato con Rotterdam Criteria. Cinque dei sei studi inclusi sono stati condotti in Paesi Bassi, Danimarca e Finlandia, mentre lo studio di Van Akkooi del 2008 ha analizzato pazienti provenienti da centri europei appartenenti all'EORTC melanoma group. I pazienti arruolati sono equamente divisi tra maschi e femmine ed hanno un'età ≥ 50 anni. In cinque degli studi considerati la classificazione per la lunghezza massima del diametro della metastasi è stata la seguente: < 0.1 mm, 0.1 - 1.0 mm, > 1.0 mm. Solo lo studio di Riber-Hansen del 2009 ha utilizzato la seguente classificazione: < 0.2mm, 0.2 - 0.99 mm, 1.0 - 1.99 mm e > 2.0mm. Per poter metanalizzare i risultati si è deciso di dicotomizzare il dato nelle due classi: ≤1 mm e > 1 mm. Non sono stati prioritizzati dal Panel esiti di danno per il quesito considerato e non sono stati rilevati nemmeno all'interno degli studi inclusi.	
---	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente a causa della tipologia di studi considerati (di coorte e retrospettivi), per indirectness e per eterogeneità di alcuni risultati.	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 519 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 162 studi. Nessuna evidenza è stata trovata circa i valori e le preferenze dei pazienti	In base alla propria esperienza, il panel considera che vi sia poca variabilità o incertezza in termini di giudizio di valore tra pazienti e medici in quanto la valutazione del tumor burden fornisce informazioni prognostiche senza aggiungere effetti indesiderati.

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Una valutazione del diametro massimo del linfonodo sentinella > 1 mm indica un rischio maggiore in termini di sopravvivenza globale e di PFS rispetto ad una misurazione <= 1 mm Una valutazione del diametro massimo del linfonodo sentinella > 1 mm sembrerebbe non implicare un rischio maggiore in termini di Melanoma Specific Survival rispetto ad una misurazione <= 1 mm	

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 519 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 162 studi. Nessuna evidenza è stata trovata circa l'equità.	Il panel ritiene che l'intervento non crei disparità sull'intero territorio nazionale in quanto il parametro analizzato può essere incluso del referto in qualsiasi servizio di Anatomia Patologica.

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 519 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 162 studi. Nessuna evidenza è stata trovata circa l'accettabilità.	Il panel ritiene che l'intervento non crei difficoltà ad essere accettato dai portatori di interesse in quanto la valutazione del tumor burden può essere eseguita su sezioni allestite di routine senza esami aggiuntivi e senza un sostanziale aggravio economico.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline e Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 18 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 519 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 162 studi. Nessuna evidenza è stata trovata circa la fattibilità	Il panel ritiene che la fattibilità dell'intervento proposto possa essere condizionata dall'expertise del centro.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI**Recommendation**

Il panel delle linee guida SIAPC-IAP Divisione Italiana suggerisce di effettuare la valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella nei pazienti con melanoma.

Justification

La raccomandazione è giustificata in quanto il parametro in esame è in grado di predire la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza globale con un trend positivo sulla sopravvivenza melanoma specifica.

Subgroup considerations

È necessario promuovere la diffusione di un referto del linfonodo sentinella in pazienti con melanoma che includa il diametro massimo della metastasi e con futuri studi valutare l'impatto prognostico di questo parametro nei diversi cut-off (<0,1 mm vs. 0,1-1 mm vs >1 mm) ed in relazione alla sede microanatomica.

Implementation considerations

Rimane da sottolineare che la valutazione accurata del diametro massimo deve essere condotta nel rispetto delle raccomandazioni (se ci sono più focolai, deve essere misurato il diametro della metastasi maggiore) su sezioni colorate con ematossilina ed eosina e dopo attenta calibrazione delle strumentazioni utilizzate.

Monitoring and evaluation

SIAPEC-IAP Divisione Italiana si impegna a monitorare l'implementazione e diffusione di una refertazione istopatologica del melanoma accurata e completa attraverso iniziative di controlli di qualità nella diagnostica anatomopatologica e verifiche nei centri con certificazione ISO 9001. Saranno diffusi a livello nazionale survey ad hoc e questionari da distribuire ai team multidisciplinari e pazienti per valutarne anche l'indice di soddisfazione rispetto ai bisogni.

Research priorities

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

REFERENCES SUMMARY

1. Augustinus P.T. van der Ploeg, Alexander C.J. van Akkooi Paul I.M. Schmitz Senada Koljenovic Cornelis Verhoef Alexander M.M. Eggermont.. EORTC Melanoma Group sentinel node protocol identifies high rate of submicrometastases according to Rotterdam Criteria. *European Journal of Cancer* (2010); 2010.
2. A. C. J. van Akkooi, J. H. W. de Wilt, C. Verhoef, P. I. M. Schmitz, A. N. van Geel, A. M. M. Eggermont & M. Kliffen. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative?. *Annals of Oncology*; 2006.
3. Mikko Vuoristo, Timo Muhonen, Virve Koljonen, Susanna Juteau, Micaela Hernberg, Suvi Ilmonen & Tiina Jahkola. Long-term prognostic value of sentinel lymph node tumor burden in survival of melanoma patients. *Acta Oncologica*; 2021.
4. Augustinus P.T. van der Ploeg, Alexander C.J. van Akkooi Lauren E. Haydu Richard A. Scolyer Rajmohan Murali Cornelis Verhoef John F. Thompson Alexander M.M. Eggermont. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: An international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *European Journal of Cancer* (2014); 2014.
5. Alexander C. J. van Akkooi, Zbigniew I. Nowecki, Christiane Voit, Gregor Scha fer-Hesterberg, Wanda Michej, Johannes H. W. de Wilt, Piotr Rutkowski, Cornelis Verhoef, and Alexander M. M. Eggermont. Sentinel Node Tumor Burden According to the Rotterdam Criteria Is the Most Important Prognostic Factor for Survival in Melanoma Patients A Multicenter Study in 388 Patients With Positive Sentinel Nodes. *Annals of Surgery*; 2008.
6. Rikke Riber-Hansen, Jens R Nyengaard, Stephen J Hamilton-Dutoit, Pia Sjoegren & Torben Steiniche. Metastatic melanoma volume in sentinel nodes: objective stereology-based measurement predicts disease recurrence and survival. *Histopathology* 2009; 2009.

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

Quesito 1: Nei pazienti con melanoma confermato istologicamente è indicata la valutazione immunoistochimica con anticorpo VE1 come metodica di screening per la valutazione dello stato mutazionale di BRAFV600E?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract])) AND (("Mutation/genetics"[Mesh]) 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 "BRAFV600E"[Title/Abstract] OR "V600E BRAF mutation"[Title/Abstract] OR "BRAF-mutant melanoma"[Title/Abstract] OR "BRAF-mutated melanoma"[Title/Abstract])))) AND (((("Antibodies"[Majr])) OR (VE1[Title/Abstract]))

Records: 290

Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)

#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 "BRAFV600E" OR "V600E BRAF mutation" OR "BRAF-mutant melanoma" OR "BRAF-mutated melanoma") NEXT/2 mutat*

#5 'antibody'/mj OR ve1:ti,ab

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 88

Quesito 2: Nei pazienti affetti da melanoma avanzato candidati a monoterapia con immunocheckpoint inibitori è indicata la valutazione immunoistochimica di PD-L1 per la decisione terapeutica?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract])) AND (("B7-H1 Antigen"[Majr]) OR ("PD-L1 antibodies"[Title/Abstract] OR "PD-L1"[Title/Abstract])))) AND ("Immunohistochemistry"[Mesh:NoExp])

Records: 70

Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'programmed death 1 ligand 1'/mj OR 'pd-l1 antibodies' OR 'pd-l1':ti,ab

#5 'immunohistochemistry'/mj

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 52

Quesito 3: Nei pazienti con tumore cutaneo melanocitario ambiguo o sospetto melanoma è indicata la valutazione immunoistochimica di p16 a fini diagnostici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

((("Melanocytes"[Majr:NoExp]) OR ("Cutaneous Melanocytic Lesions"[Title/Abstract] OR "melanocytic skin lesions"[Title/Abstract] OR "Cutaneous melanocytic tumor*[Title/Abstract] OR "melanocytic lesion*[Title/Abstract])) AND (("Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p16"[Majr]) OR (p16[Title/Abstract] OR P16[Title/Abstract] OR "p16 protein"[Title/Abstract])) AND ("Immunohistochemistry"[Mesh:NoExp])

Records: 21

Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)

#1 'melanocyte'/mj OR 'melanocyte' OR 'cutaneous melanocytic lesions' OR 'melanocytic skin lesions' OR 'cutaneous melanocytic tumor*' OR 'melanocytic lesion*':ti,ab
 #2 'cyclin dependent kinase inhibitor 2a'/mj OR p16 OR 'p16 protein'
 #3 'immunohistochemistry'/mj
 #4 #1 AND #2 AND #3

Records: 13

Quesito 4 GRADE: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere il numero di mitosi/mm2 a fini prognostici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

((("Melanoma/pathology"[Mesh]) OR (melanoma*[Title/Abstract]))) AND (("Mitotic Index"[Majr]) OR ("Mitotic rate"[Title/Abstract] OR "mitotic index"[Title/Abstract]))

Records: 588

Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)

#1 'melanoma'/exp
 #2 'melanoma':de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'mitosis rate'/mj OR 'mitosis rate' OR 'mitotic rate' OR 'mitotic index':ti,ab
 #5 #3 OR #4

Records: 1350

Quesito 5: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere la valutazione dei TILs a fini prognostici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

((("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma[Title/Abstract]))) AND (("Lymphocytes, Tumor-Infiltrating"[Majr]) OR ("tumor-infiltrating lymphocytes (TIL)"[Title/Abstract] OR "Tumor-infiltrating lymphocyte*"[Title/Abstract]))

Records: 1209

Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)

#1 'melanoma'/exp
 #2 'melanoma':de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'tumor-infiltrating lymphocytes (til)' OR 'tumor-infiltrating lymphocyte*':de,ti,ab
 #5 #3 OR #4

Records: 1668

Quesito 6: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere l'estensione della regressione ove presente ai fini di discutere eventuale biopsia del linfonodo sentinella?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

((("Melanoma/pathology"[Majr] OR "Melanoma/secondary"[Majr])) OR (melanoma[Title/Abstract] OR "invasive primary cutaneous melanoma"[Title/Abstract] OR "primary cutaneous melanoma"[Title/Abstract])) AND ((regression[Title/Abstract]) AND (tumor[Title/Abstract] OR tumo*[Title/Abstract] OR histologic[Title/Abstract] OR spontaneous[Title/Abstract]))

Records: 2772

Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)

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

#3 #1 OR #2

#4 regression NEXT/4 (tumor OR tumo* OR histologic OR spontaneous)

#5 #3 AND #4

Records: 479

Quesito 7: Nei pazienti con melanoma è indicata la valutazione intraoperatoria in associazione a chirurgia micrografica di Mohs a fini diagnostici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

((("Melanoma"[Mesh]) OR (melanoma[Title/Abstract])) AND (((((((("Mohs Surgery"[Mesh] OR "mohs surgery"[Title/Abstract]) OR "micrographic mohs surgery"[Title/Abstract]) OR "mohs micrographic surgery"[Title/Abstract])

Records: 484

Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'mohs micrographic surgery'/mj OR "mohs surgery" OR "micrographic mohs surgery" OR "mohs micrographic surgery":ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 647

Quesito 8: Nei pazienti con melanoma è raccomandato l'utilizzo del protocollo EORTC per la diagnosi istopatologica del linfonodo sentinella?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

((((((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract]) AND (((("Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]) OR ("sentinel lymph node"[Title/Abstract]) OR ("lymph node"[Title/Abstract] OR "lymph node status"[Title/Abstract]))) AND ((("histopathological workup"[Title/Abstract] OR "histopathological reporting"[Title/Abstract] OR histopathology[Title/Abstract]))

Records: 130

Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'sentinel lymph node biopsy'/mj OR 'sentinel lymph node' OR 'lymph node' OR 'lymph node status':ti,ab

#5 'histopathological workup' OR 'histopathological reporting' OR histopathology:ti,ab

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 315

Quesito 9 GRADE: Nei pazienti con melanoma sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella è indicata la valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella a fini prognostici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

((("Melanoma/classification"[Majr] OR "Melanoma/genetics"[Majr]))) AND (((("Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]) OR ("sentinel lymph node"[Title/Abstract]) OR ("lymph node"[Title/Abstract] OR "lymph node status"[Title/Abstract])))

Records: 213

Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'sentinel lymph node biopsy'/mj OR 'sentinel lymph node' OR 'lymph node' OR 'lymph node status':ti,ab

#5 'histopathological workup' OR 'histopathological reporting' OR histopathology:ti,ab

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 315

Quesito 10: Nei pazienti affetti da melanoma in stadio III o in stadio IV è indicata la determinazione dello stato mutazionale di BRAF a fini predittivi?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

((("Melanoma/drug therapy"[Majr] OR "Melanoma/genetics"[Majr] OR "Melanoma/pathology"[Majr] OR "Melanoma/secondary"[Majr])) AND (((("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 "BRAFV600E"[Title/Abstract] OR "V600E BRAF mutation"[Title/Abstract] OR "BRAF-mutant melanoma"[Title/Abstract] OR "BRAF-mutated melanoma"[Title/Abstract]))))) OR ("BRAF V600 mutation"[Title/Abstract]) OR ("BRAF V600E/K muta"[Title/Abstract]) AND ("Antineoplastic Agents"[Majr])

Records: 642**Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)**

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'braf- mutation*' OR 'val600 braf-mutation*' OR 'braf-mutant' OR 'braf(v600e)' OR 'brafv600e' OR 'v600e braf mutation' OR 'braf-mutant melanoma' OR 'braf-mutated melanoma' OR 'braf v600 mutation*' OR 'braf v600e/k muta*':ti,ab

#5 'antineoplastic agent'/mj

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 394

Quesito 11: Nei pazienti affetti da melanoma in stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di NRAS a fini predittivi?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

((((((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract])))))))) AND (NRAS-mutant*[Title/Abstract] OR NRAS-mutation*[Title/Abstract] OR NRAS[Title/Abstract])

Records: 1055**Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)**

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'nras mutant*' OR 'nras mutation*' OR nras:ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 2283

Quesito 12: Nei pazienti affetti da melanoma acrale o mucosale in stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di c-KIT a fini predittivi?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

("(c-Kit)"[Title/Abstract] OR KIT[Title/Abstract] OR "c-KIT"[Title/Abstract]) AND (((((((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract])))))))))))

Records: 794

Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 '(c-kit)' OR kit OR 'c-kit':ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 2207

Quesito 13: Nei pazienti affetti da melanoma è indicato il test 31-GEP (genetic expression profiling) su tessuto del tumore primitivo a fini prognostici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Aprile 2021)

((((((((((((((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma*[Title/Abstract]))))))))))))) AND (("Gene Expression Profiling"[Majr:NoExp]) OR ("Gene Expression Profiling*[Title/Abstract] OR GEP[Title/Abstract]))

Records: 588

Embase (Embase.com) (1974 a Aprile 2021)

#1 'melanoma'/exp

#2 'melanoma':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

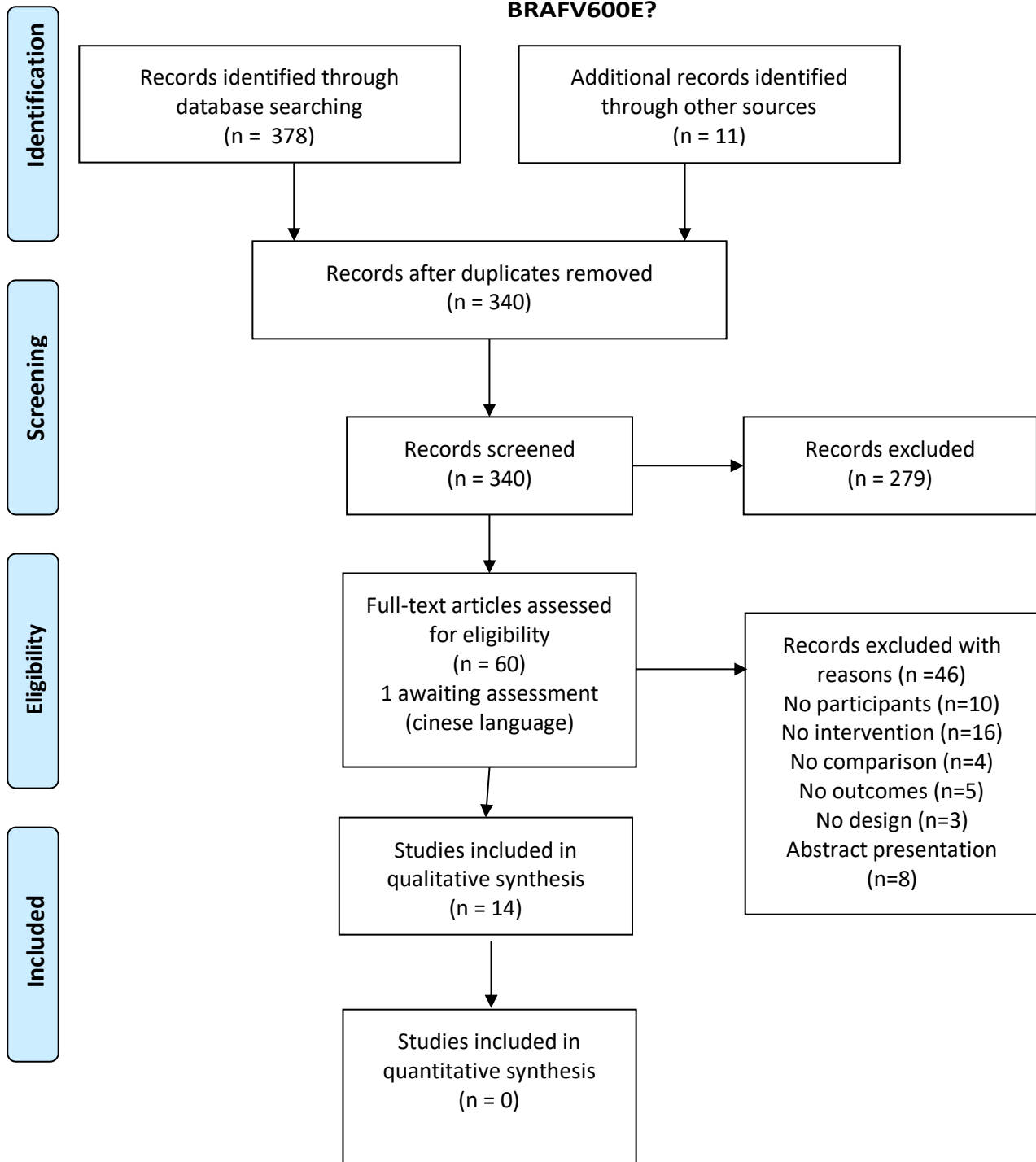
#4 'gene expression profiling'/mj OR 'gene expression profiling' OR 'gene expression profile' OR 'gene expression profiling*':ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 1897

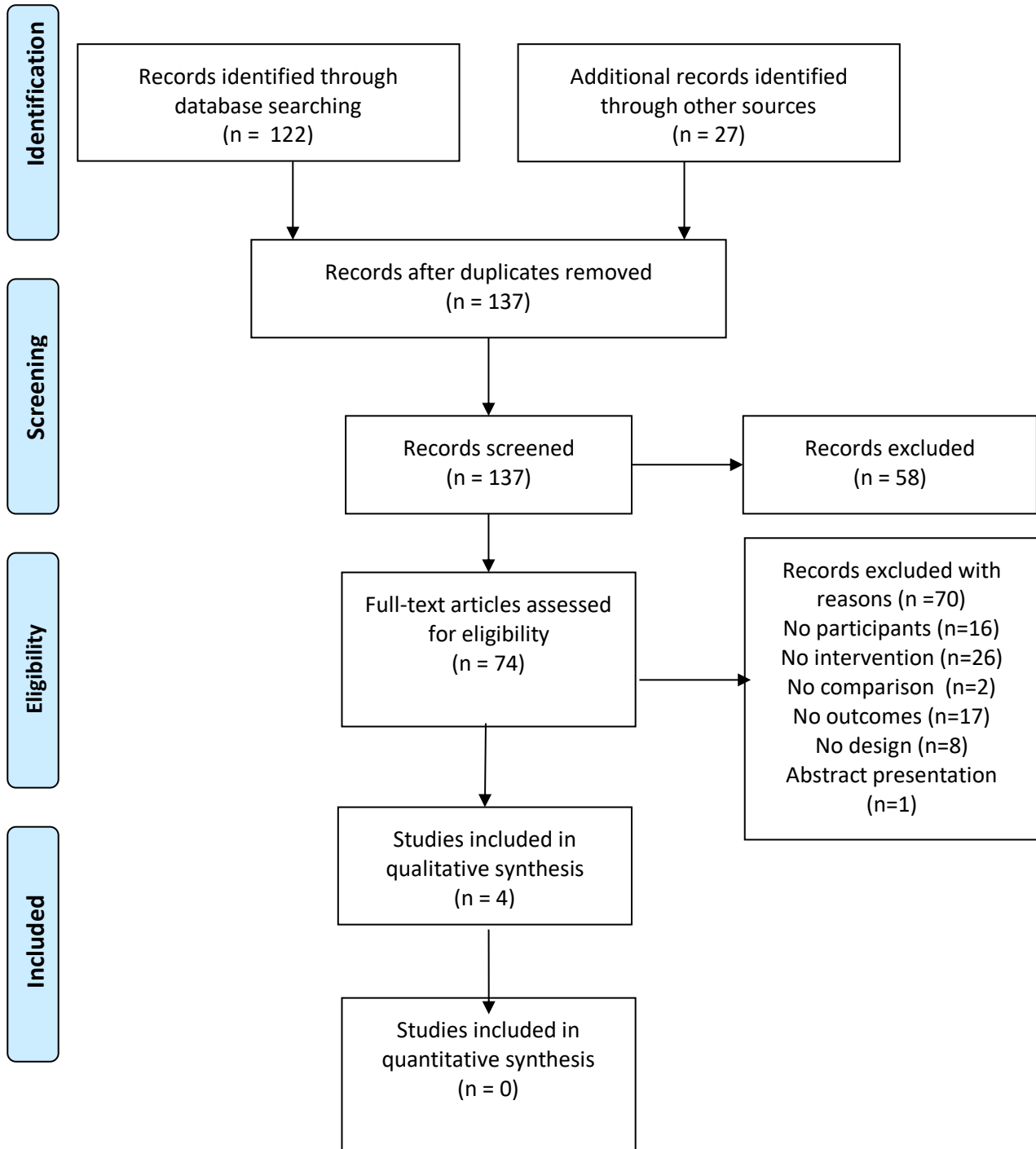


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 1: Nei pazienti con melanoma confermato istologicamente è indicata la valutazione immunoistochimica con anticorpo VE1 come metodica di screening per la valutazione dello stato mutazionale di BRAFV600E?



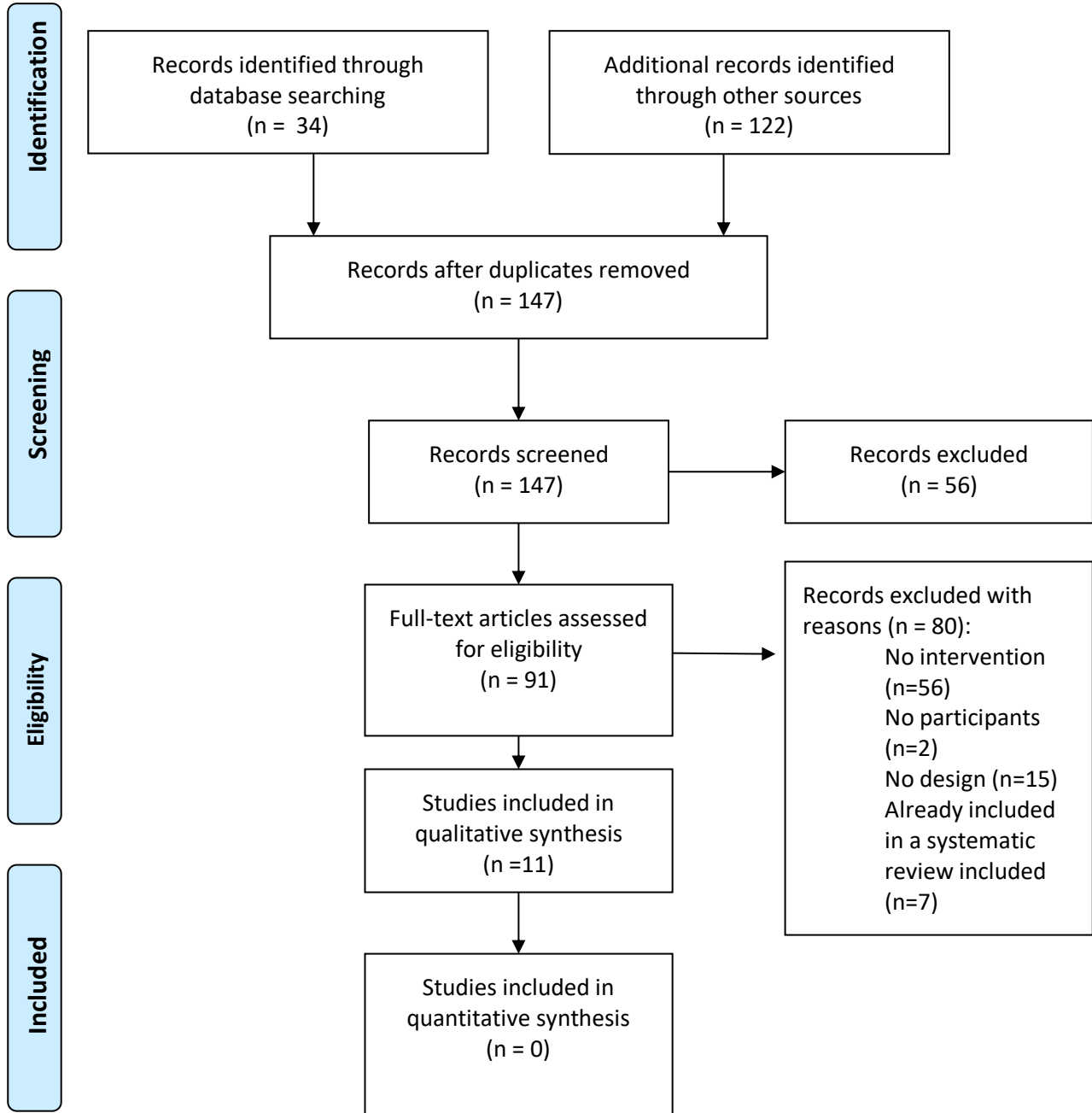


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 2: Nei pazienti affetti da melanoma avanzato candidati a monoterapia con immunocheckpoint inibitori è indicata la valutazione immunohistochimica di PD-L1 per la decisione terapeutica?



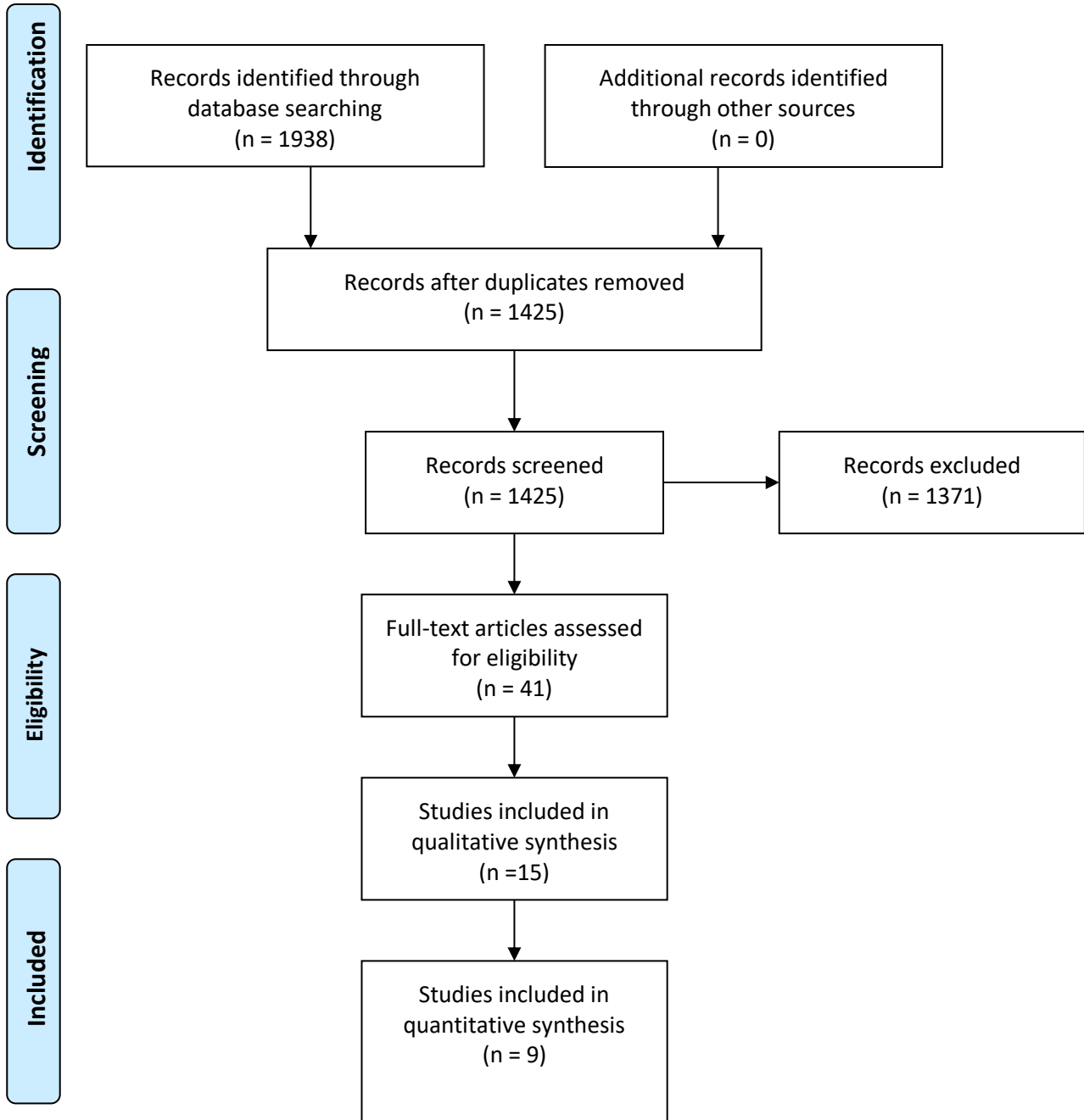


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 3: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere il numero di mitosi/mm2 a fini prognostici?



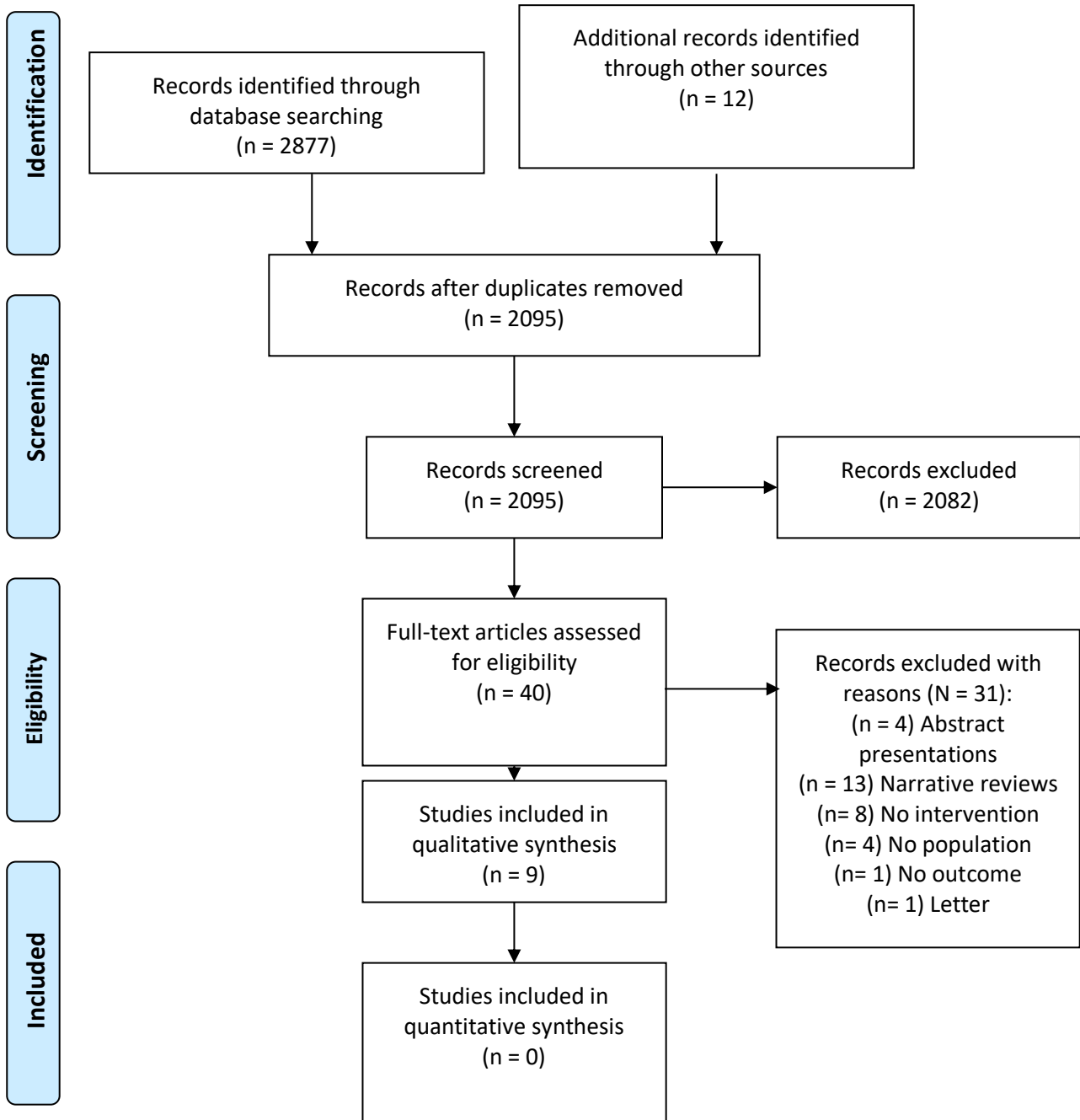


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 4 GRADE: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere il numero di mitosi/mm² a fini prognostici?



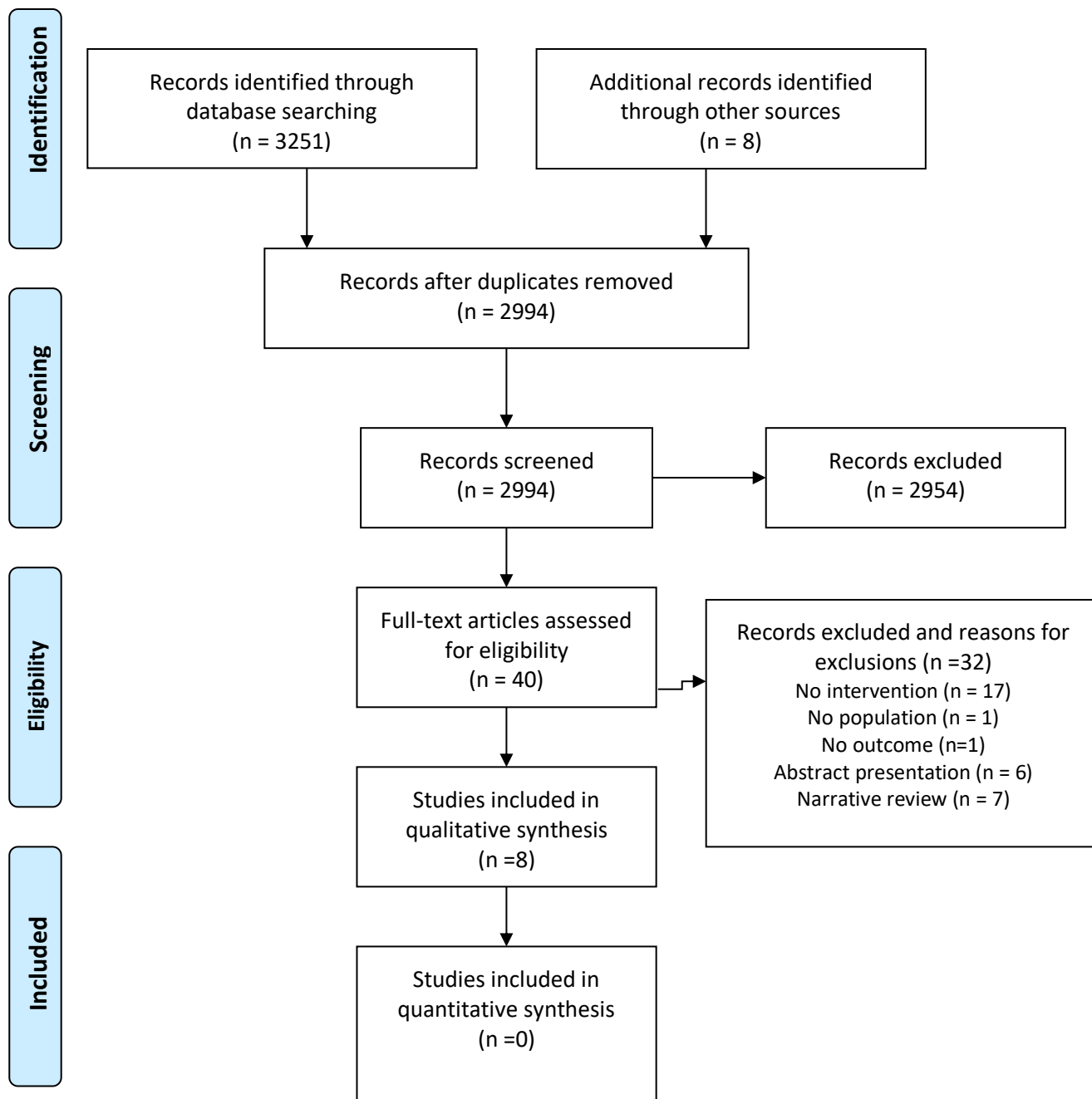


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 5: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere la valutazione dei TILs a fini prognostici?



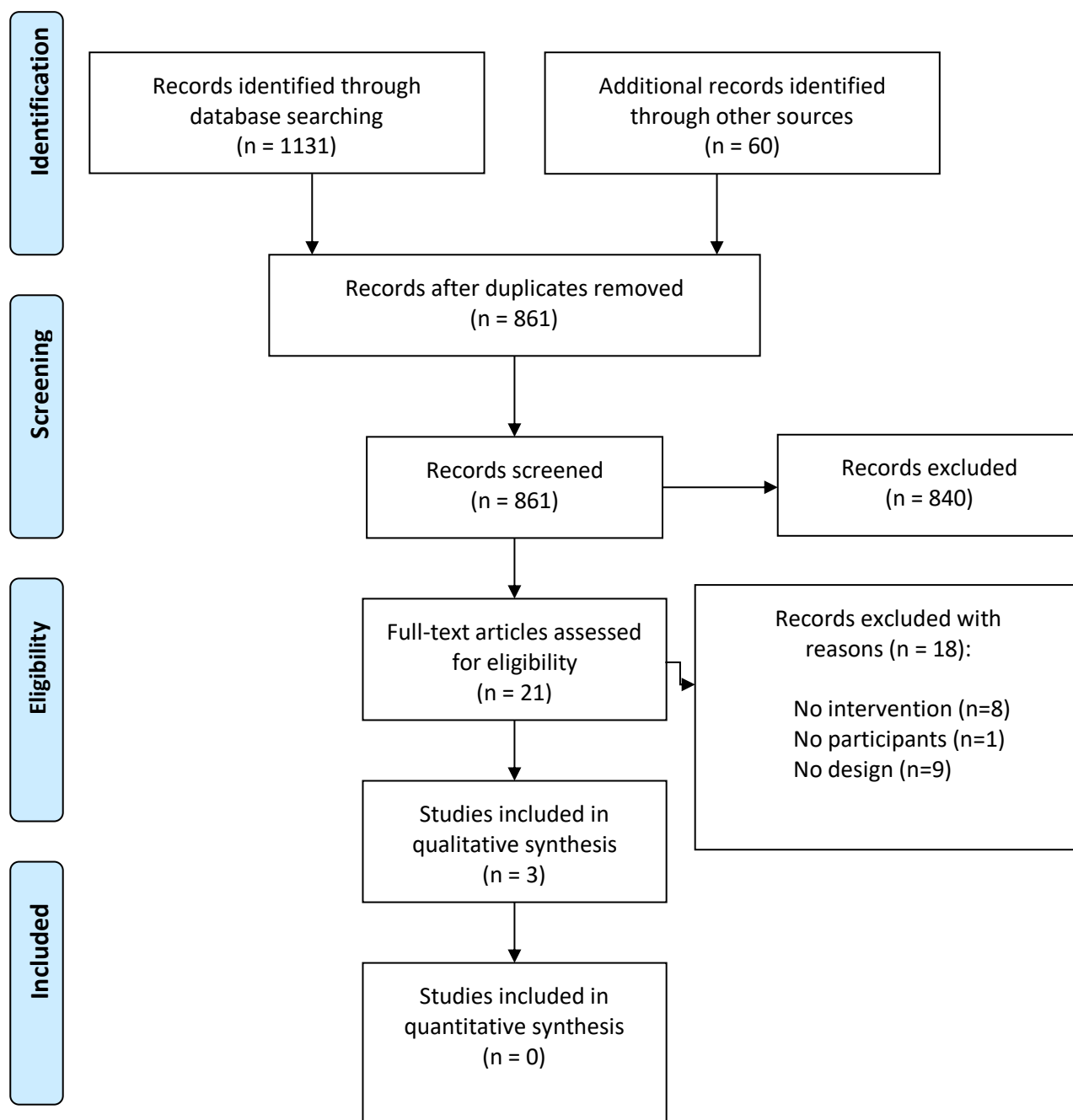


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 6: Nel referto istologico di pazienti con melanoma cutaneo primitivo è opportuno includere l'estensione della regressione ove presente ai fini di discutere eventuale biopsia del linfonodo sentinella?



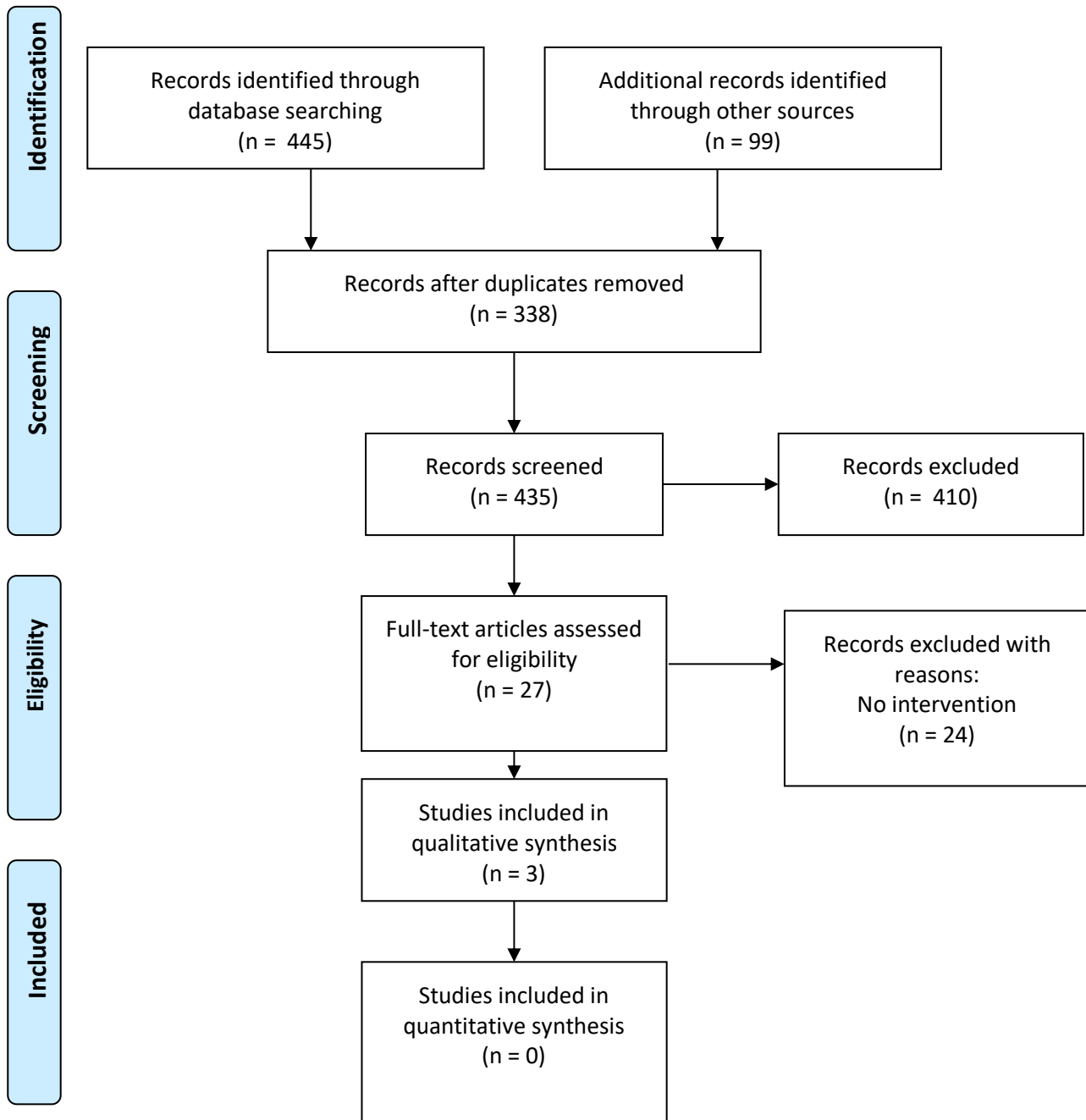


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 7: Nei pazienti con melanoma è indicata la valutazione intraoperatoria in associazione a chirurgia micrografica di Mohs a fini diagnostici?



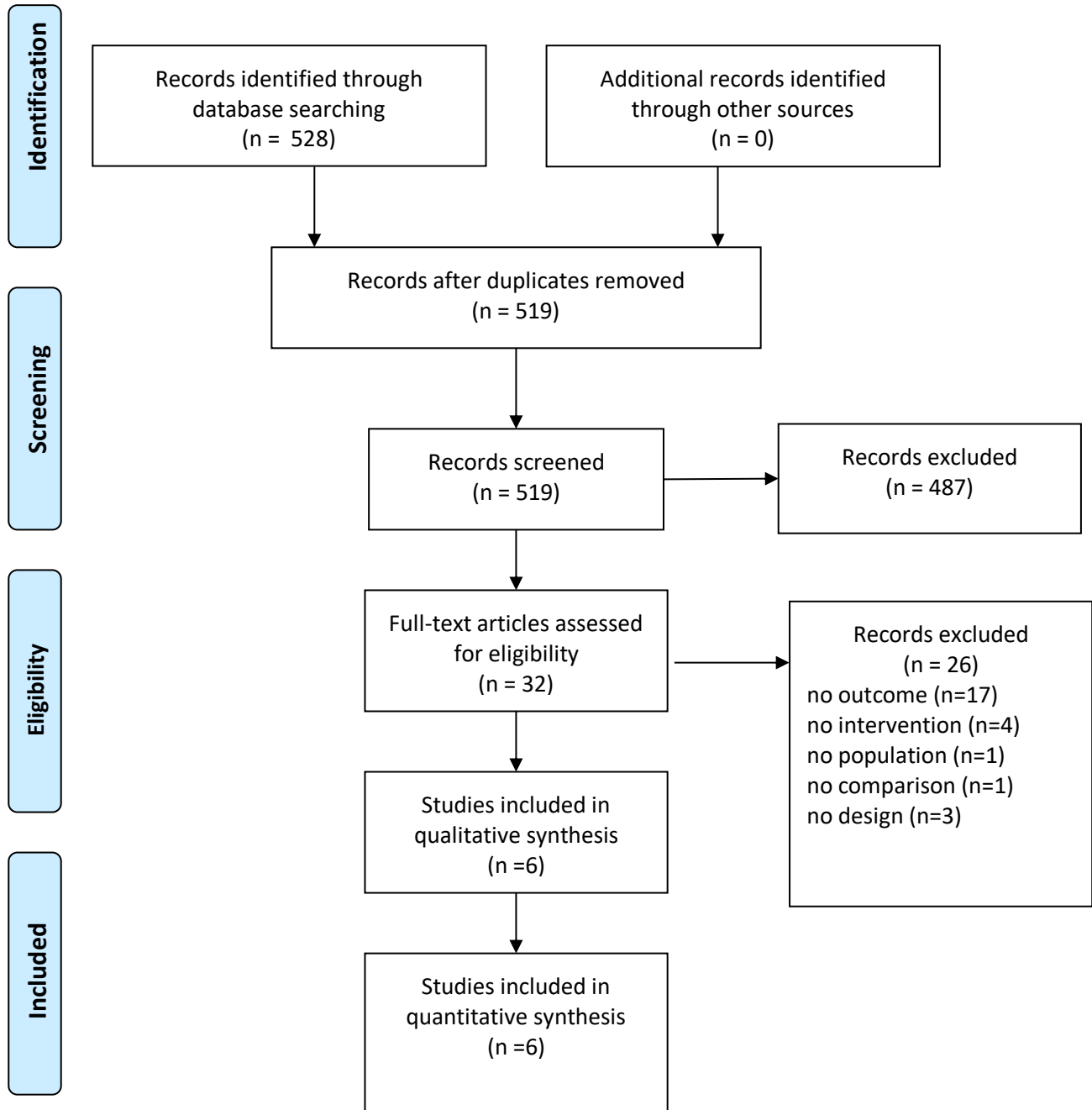


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 8: Nei pazienti con melanoma è raccomandato l'utilizzo del protocollo EORTC per la diagnosi istopatologica del linfonodo sentinella?



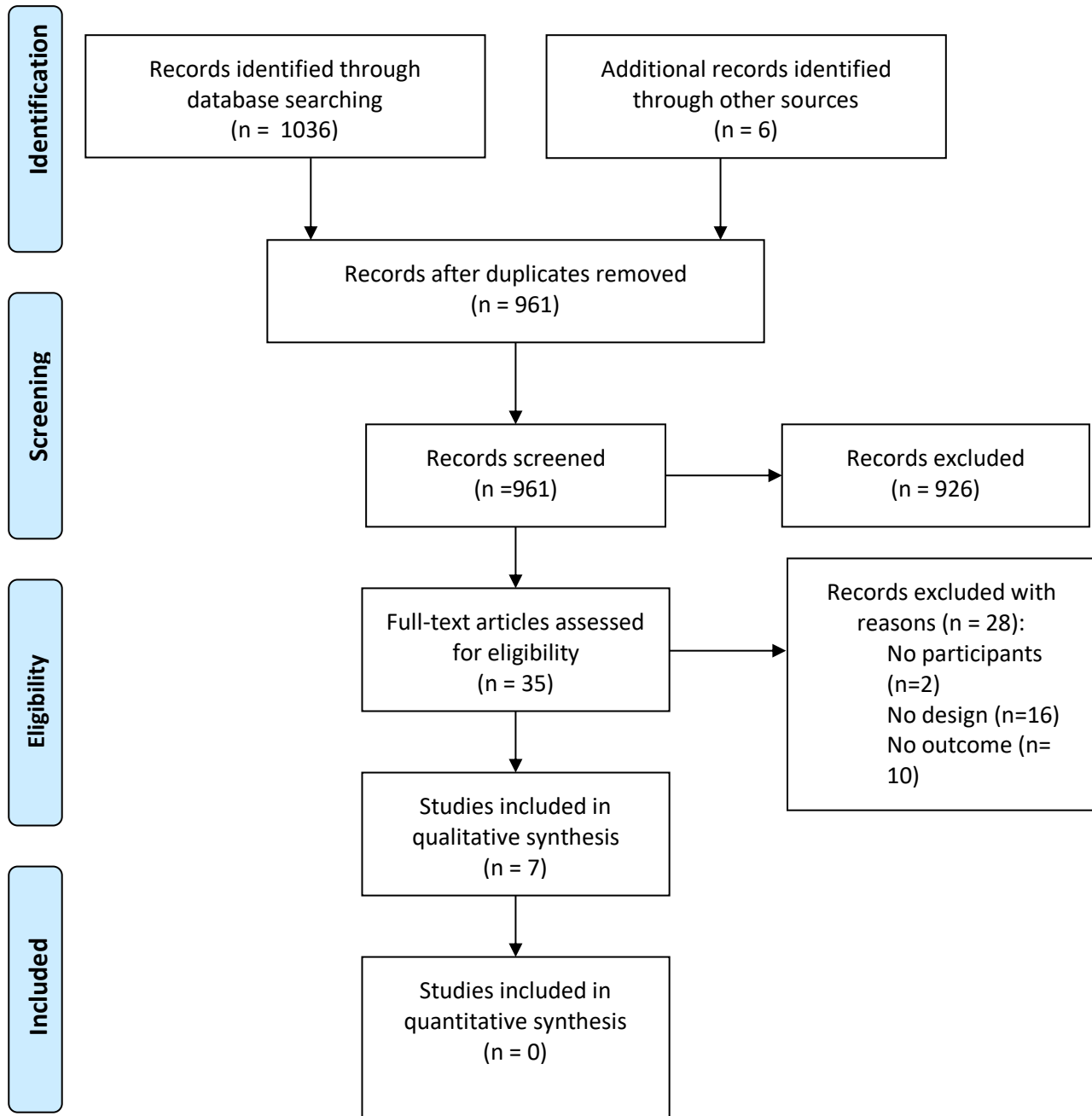


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 9 GRADE: Nei pazienti con melanoma sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella è indicata la valutazione del diametro massimo della metastasi nel linfonodo sentinella a fini prognostici?



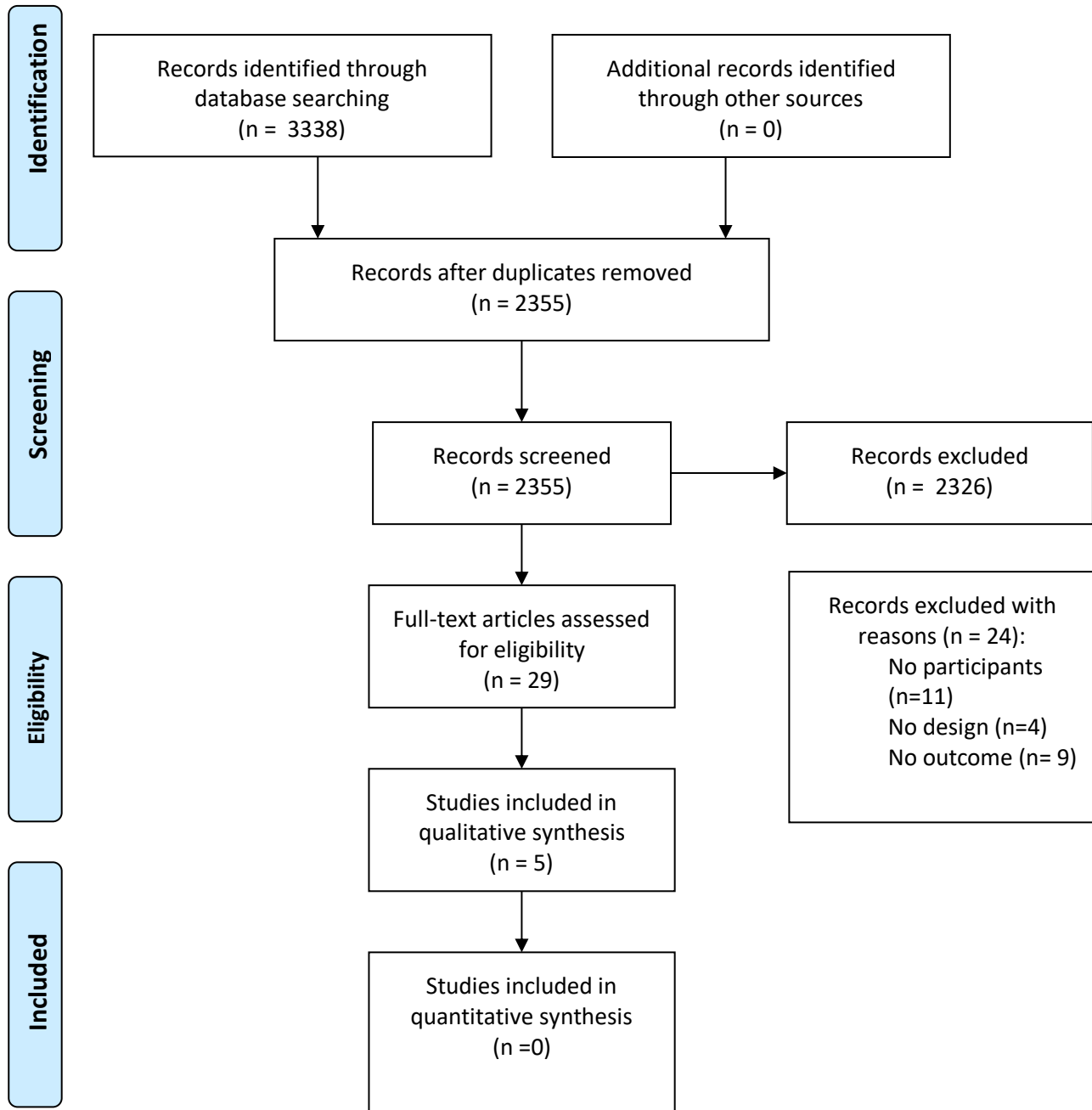


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 10: Nei pazienti affetti da melanoma in stadio III o in stadio IV è indicata la determinazione dello stato mutazionale di BRAF a fini predittivi?



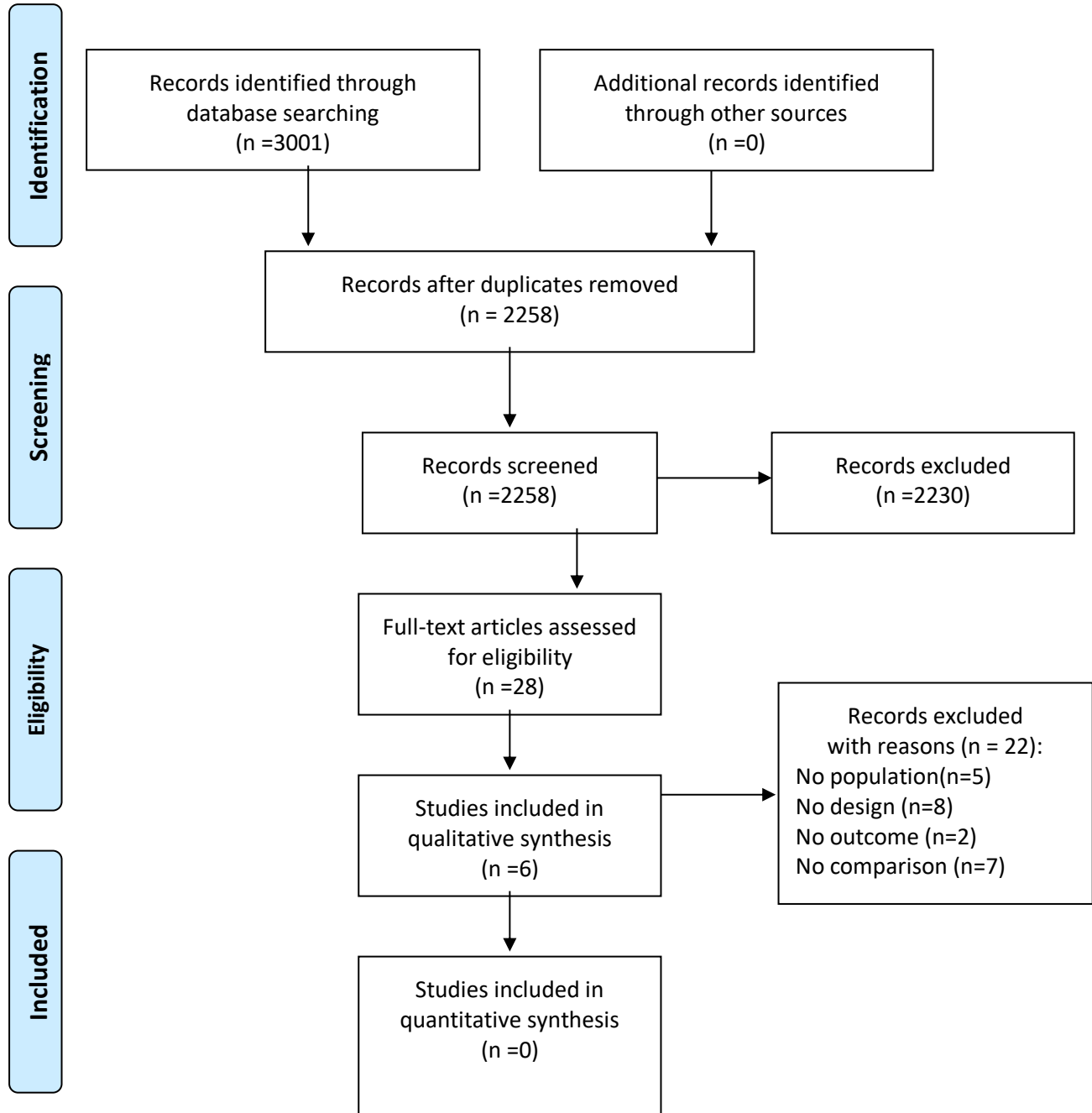


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 11: Nei pazienti affetti da melanoma in stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di NRAS a fini predittivi?



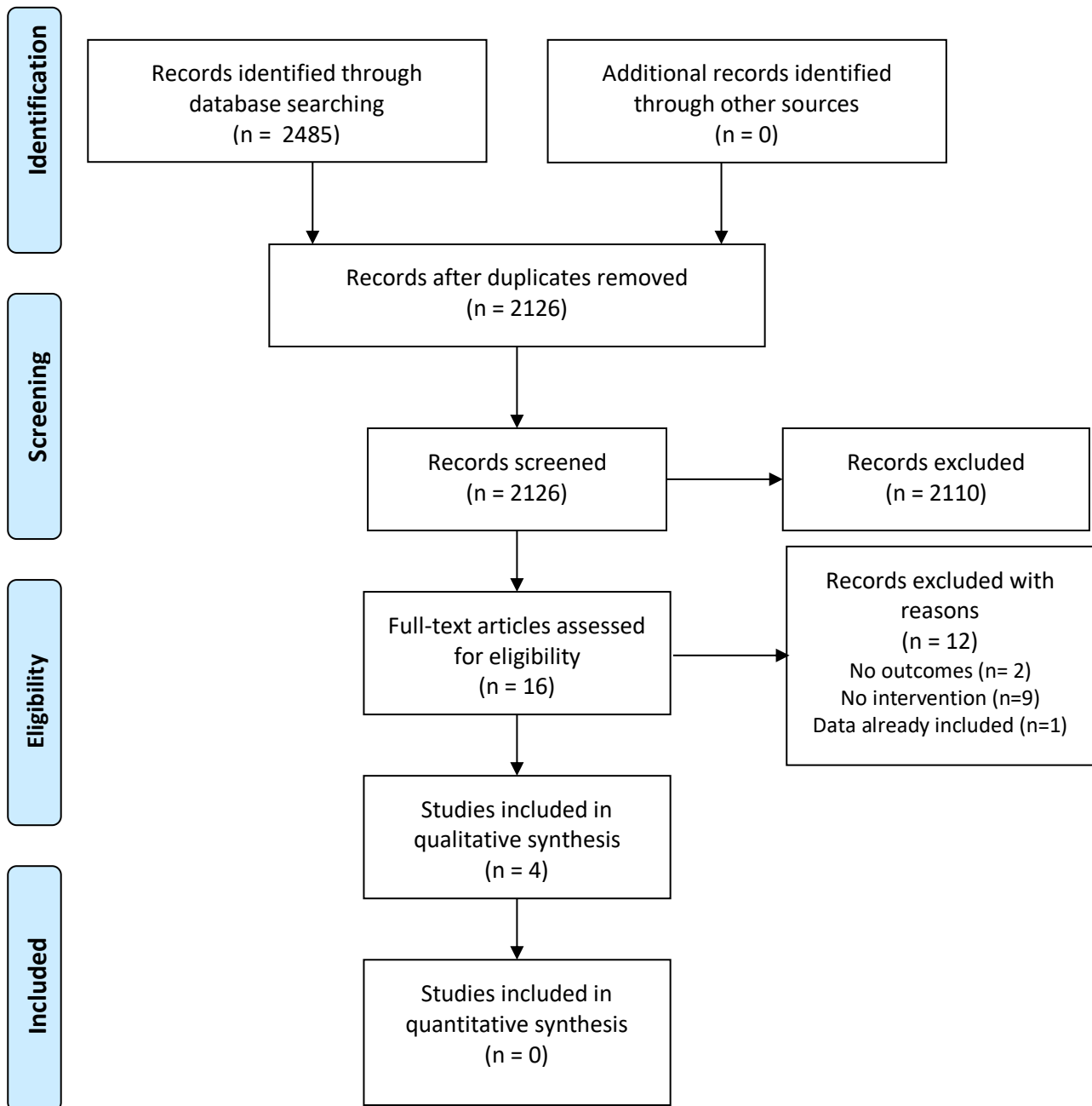


PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 12: Nei pazienti affetti da melanoma acrale o mucosale in stadio III inoperabile o stadio IV è indicata l'analisi mutazionale di c-KIT a fini predittivi?





PRISMA 2009 Flow Diagram. Quesito 13: Nei pazienti affetti da melanoma è indicato il test 31-GEP (genetic expression profiling) su tessuto del tumore primitivo a fini prognostici?



Appendice 3: Commenti revisori esterni

NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Rebecca Senetta	a) Inserimento voci bibliografiche b) Modifiche stilistiche ed editoriali c) Definizione Spessore di Breslow e mitosi nel capitolo la refertazione del melanoma d) Definizione della regressione nel capitolo refertazione del melanoma e Quesito 6 e) Aggiunta ulteriori referenze su regressione per Quesito 6	a) Revisione accettata b) Revisione accettata c) Revisione accettata d) Revisione accettata e) Revisione non accettata in quanto i lavori non considerano l'estensione della regressione ma solo regressione presente vs. assente
Barbara Valeri	a) Definizione misurazione spessore di Breslow e ulcerazione nel capitolo la refertazione del melanoma b) Modifica definizione del T nel caso di MM multipli c) Definizione invasione linfatica perilinfonodale nel capitolo Stadiazione d) Valutazione PD-L1 per la combinazione immunoterapia (approvazione AIFA gennaio 2022)	a) Revisione accettata b) Revisione accettata c) Revisione accettata d) Revisione accettata con integrazione testo
Vincenzo De Giorgi	a) Modifiche stilistiche ed editoriali b) Modifiche sulle tipologie di prelievo delle lesioni cutanee c) Modifiche nella classificazione morfo-molecolare dei tumori melanocitari	a) Revisione accettata b) Revisione accettata c) Revisione accettata
Gerardo Botti	Nessun Commento	
Ketty Peris	Nessun Commento	

Michele Maio	Nessun Commento	
Paola Queirolo	Nessun commento	

Appendice 4: Conflitti di interesse

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: _____ Claudio Clemente _____

Codice Fiscale: _____ CLMCLD43A26A182I _____

Titolo di studio: _____ Laurea in medicina e chirurgia _____

Ente/organizzazione di appartenenza:

_____ IRCC Policlinico San Donato, Milano _____

E-mail: _____ cclemente.ap@iol.it _____

Argomento/titolo della LG: _____ Linee guida lesioni melanocitarie _____

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo / clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.
Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Si ☒ No ☐

1b Consulenza

Si ☒ No ☐

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ☒ No ☐

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Si ☒ No ☐

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli **No**

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. **No**

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) **No**

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo **No**

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? **No**

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? **No**



6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? **No**

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* **No**

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? **No**

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? **No**

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.



Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 05 / 10 / 2020

Firma

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 05 / 10 / 2020

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 05 / 10 / 2020

Firma _____



SIAPEC - IAP

Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citopatologia diagnostica

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: Guido Collina

Codice Fiscale: CLL 404 570 20A 462 Z

Titolo di studio: Lauree in Medicina e chirurgia

Ente/organizzazione di appartenenza:

AREA VASTA 5 ASUR MARCHE

E-mail: guido.collina @ sanita.marche.it

Argomento/titolo della LG: Diagnosi istopatologica e molecolare
delle lesioni melanocitarie.

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del panel di esperti in qualità di anatomopatologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.



1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Si ~~No~~

1b Consulenza

Si ~~No~~

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ~~No~~

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente

Linea Guida

Si ~~No~~



SIAPEC - IAP

Società Italiana di Anatomia Patologica
• Citopatologia diagnostica

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ~~No~~

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ~~No~~

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si ~~No~~

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si ~~No~~

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si ~~No~~



6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si ~~No~~

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

Si ~~No~~

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si ~~No~~

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si ~~No~~

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.



Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.



Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 19/01/2021

Firma



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 19 / 01 / 2024

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 19 / 01 / 2024

Firma _____

Linee guida

DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: Andrea Veronica Fittipaldo

Codice Fiscale: FTTVNC68B68Z600W

Titolo di studio: Laurea in Sociologia

Ente/organizzazione di appartenenza:

Istituto Mario Negri

E-mail: veronicaandrea.fittipaldo@marionegri.it

Argomento/titolo della LG: Diagnosi istopatologica e molecolare delle lesioni melanocitarie_

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Si No×

1b Consulenza

Si No×

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si No×

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Si No×

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

Si No×

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.

Si No×

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No×

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No×

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si No×

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si No×

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Si No×

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* Si No×

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Si No×

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare

indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Sì No×

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

--	--	--	--	--

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 02/02/2022



Firma:

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 02/02/2022

A handwritten signature in blue ink, reading "Veronica D. Filippello", with a horizontal line underneath.

Firma

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 02/02/2022

A handwritten signature in blue ink, reading "Veronica D. Filippello", with a horizontal line underneath.

Firma

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome:

Monica Forchetta _____

Codice

Fiscale: _FRCMNC83P44H501X_____

Titolo di studio: _LICEO_____

Ente/organizzazione di appartenenza:

_ASSOCIAZIONE APAIM_____

E-mail: monicaforchetta@gmail.com

Argomento/titolo della LG: _____

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

_Associazione_____

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Si No

1b Consulenza Si No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Si No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione?

Si No



5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?

Si No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

No

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: __25__ / __11__ / __2021__

Firma _____ **Monica Forchetta** _____

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: __25__ / __11__ / __2021__

Firma _____

Monica Forchetta _____

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: __25__ / __11__ / __2021__



**Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citopatologia diagnostica**

SIAPEC - IAP

Firma _____ Monica Forchetta

Linee guida
DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE
DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: _____ Marien Gonzalez Lorenzo _____

Codice Fiscale: _____ GNZMRN78D55Z614C _____

Titolo di studio: _____ Psicologia _____

Ente/organizzazione di appartenenza:

E-mail: _____ marien.gonzalez_lorenzo@marionegri.it _____

Argomento/titolo della LG: _____ DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE

DELLE LESIONI MELANOCITARIE _____

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

____ Membro dell'Evidence Review Team _____

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo. Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Si NoX

1b Consulenza Si NoX

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si NoX

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Si NoX

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si NoX

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si NoX

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si NoX

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si NoX

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si NoX

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali,

finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si

NoX

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella*

fase di selezione pubblica)

Si

NoX

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si

NoX

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si

NoX

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il	Riportare il nome	Specificare se si	Si consiglia di	Indicare:

numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	risponde al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	“Attuale/Non attuale”. Se “Non attuale”, indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 2 /febbraio / 2022

Firma _____



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: / /

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: ____/____/____

Firma _____



Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: Umberto Malapelle

Codice Fiscale: MLPMRT85D17F839M

Titolo di studio: Dottorato di Ricerca in Biologia Molecolare applicata alla Morfopatologia

Ente/organizzazione di appartenenza:

Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II

E-mail: umberto.malapelle@unina.it

Argomento/titolo della LG: Linee guida SIAPEC Melanoma

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Membro del Panel di esperti in qualità di Patologo Molecolare

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

No

1b Consulenza

Sì

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì



2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un



Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Consulente	Boeringher Ingelheim	me medesimo	~2500 euro	20019/2020
Consulente	MSD	me medesimo	~ 2000 euro	2019
Consulente	Diaceutics	me medesimo	~ 500 euro	2020
Consulente	Roche	me medesimo	~ 2000 euro	2019/2020
Consulente	Ely Lilly	me medesimo	~ 2500 euro	2020
Proprietà Marchio SiRe®	Genedin	me medesimo	0 euro	2017/2020

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	



CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 11, 10, 20

Firma Chir. Roberto

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 11, 10, 2020

Firma Chir. Roberto

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale



Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 11/10/2020

Firma

Christa Polzella



SIAPEC - IAP

Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citopatologia diagnostica

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: MARIO MANIOLA
Codice Fiscale: MNR MRA 70C 29 G 543 D
Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA - SPECIALIZZAZIONE ONCOLOGIA
Ente/organizzazione di appartenenza: ASST-PARAGIOVANNI ~~ITALIA~~ BERGAMO
E-mail: M.MANIOLA @ ASST-PG23.IT
Argomento/titolo della LG: DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE LESIONI MELANOCITARIE
Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

- ☒ Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo/ oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.
Membro dell'Evidence Review Team
Developer
Referee
Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.



1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

~~Si No~~

1b Consulenza

~~Si No~~

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

~~Si No~~

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

~~Si No~~



3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ~~No~~

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ~~No~~

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione?

~~Si No~~

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?

~~Si No~~



6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si ~~No~~

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

Si ~~No~~

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si ~~No~~

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si ~~No~~

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.



Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

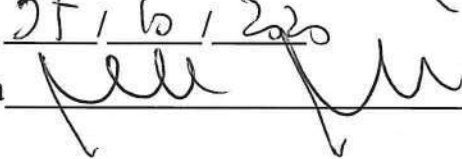


Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 25/10/2020
Firma: 

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 05 / 10 / 2020

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 05 / 10 / 2020

Firma _____

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: Antonio marchetti

Codice Fiscale: MRCNTN56B22B007V

Titolo di studio: Medicina e Chirurgia / Specializzazione in Anatomia Patologica / Prof. Ordinario di Anatomia Patologica

Ente/organizzazione di appartenenza:

Università di Chieti-Pescara

E-mail: amarchetti@unich.it

Argomento/titolo della LG: Melanoma

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego No

1b Consulenza No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) No

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? No

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

No

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 04/02/2021

Firma



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 04/02/2021

Firma



I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 04/02/2021



Firma

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: DANIELA MASSI

Codice Fiscale: MSSDNL69E65H501Y

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia

Ente/organizzazione di appartenenza: Università degli Studi di Firenze e Azienda Ospedaliero
Universitaria Careggi

E-mail: daniela.massi@unifi.it

Argomento/titolo della LG: DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE
DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Membro del Panel (anatomo patologo) e Coordinatore

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Si No X

1b Consulenza Si No X

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No X



2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Si No X

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No X

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No X

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No X

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG,



per conto di un ente o organizzazione?

Si No X

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?

Si No X

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si No X

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

Si No X

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si X No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si No X

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4



Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	



N. 6c

- Novartis Consultancy Board and Melanoma Academy Projects sul tema della diagnosi istopatologica e la refertazione del melanoma (impegno previsto di 40 ore comprensive di webinars, virtual meetings, teleconferenze e preparazione dei relativi materiali) Aprile-Dicembre 2020 - Compenso Euro 8400
- Novartis Partecipazione board scientifico nel progetto editoriale "La mutazione BRAF: diagnosi di melanoma e carcinoma del polmone" con un impegno previsto di 5 ore (Maggio-Ottobre 2020) – Compenso Euro 2000 - Cessato
- MSD Partecipazione a corso febbraio 2020 Key insights nel trattamento del melanoma: mi curo prima di te (Febbraio 2020) – Compenso Euro 1000 - Cessato

N. 6d

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 11/10/2020

Firma _____

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 11/10/2020



Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 11/10/2020



SIAPEC - IAP

**Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citopatologia diagnostica**

Handwritten signature

Firma _____



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citopatologia diagnostica

SIAPEC - IAP

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: _Alessandro Marco Minisini

Codice Fiscale MNS LSN 75L03L483R

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chir, Specializzazione in Oncologia

Ente/organizzazione di appartenenza:

Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale- Udine

E-mail: alessandro.minisini@asufc.sanita.fvg.it

Argomento/titolo della LG: melanoma

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Membro del Panel di esperti in qualità di oncologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

No

1b Consulenza

Si

2. SUPPORTO ALLA RICERCA



SIAPEC-IAP

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.



3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) No

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? No

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? No

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella*



SIAPEC-IAP

fase di selezione pubblica)

No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il	Riportare il nome	Specificare se si	Si consiglia di	Indicare:



numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	referisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	"Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
1 Advisory board	Novartis	Se stesso		Non attuale 2020
1 Advisory board	Pierre fabre	Se stesso		Non attuale 2020
1 Advisory board	MSD	Se stesso		Non attuale 2020

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

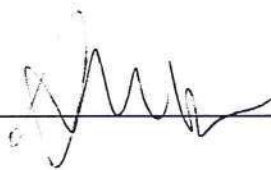
N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	



N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 5/10/2020

Firma _____ 

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.



SIAPEC IAP

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 5 / 10 / 2020

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 5 / 10 / 2020

Firma _____

Linee guida
DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE
DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: _____ Marta Monteforte _____

Codice Fiscale: _____ MNTMRT77E57D862Q _____

Titolo di studio: _____ Laurea in Statistica _____

Ente/organizzazione di appartenenza:

_____ ISTITUTO MARIO NEGRI _____

E-mail: _____ marta.monteforte@guest.marionegri.it _____

Argomento/titolo della LG: _____ Diagnosi istopatologia e molecolare delle lesioni melanocitarie _____

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

_____ Membro dell 'Evidence Review Team' _____

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Si No^x

1b Consulenza Si No^x

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No^x

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Si No^x

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No×

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No×

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No×

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si No×

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si No×

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Si No×

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella*

fase di selezione pubblica)

Si No×

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si No×

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si No×

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito. In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

SSN, ecc.				

Domande 5-6

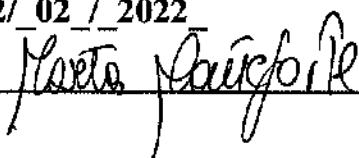
Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 02/ 02 / 2022

Firma



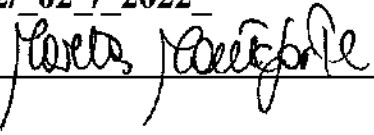
DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

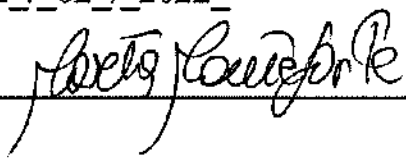
Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 02/ 02 / 2022

Firma 

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 02 / 02 / 2022

Firma 

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: GIUSEPPE PALMIERI

Codice Fiscale: PLM GPP 64M23 H931D

Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA CHIRURGIA - SPECIALIZZAZIONE IN ONCOLOGIA

Ente/organizzazione di appartenenza:

UNITA' GENETICA TUMORI, ISTITUTO RICERCA GENETICA E BIOMEDICA (IRGB), CNR

E-mail: gpalmieri@yahoo.com

Argomento/titolo della LG: INDAGINI MOLECOLARI CON IMPLICAZIONI CLINICHE

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL DI ESPERTI IN QUALITÀ DI ONCOLOGO MOLECOLARE

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Si ☐ No ☒

1b Consulenza Si ☐ No ☒

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si ☐ No ☒

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente

Linea Guida Si ☐ No ☒



3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si ☒ No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ☒ No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ☒ No

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si ☒ No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si ☒ No

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si ☒ No



6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si ☒ No

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

Si ☒ No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si ☒ No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si ☒ No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.



Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6



Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 05 / 10 / 2020

Firma _____

DICHIARAZIONE



SIAPEC-IAP

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 05 / 10 / 2020

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

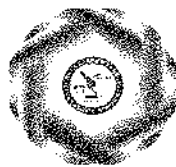
Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 05 / 10 / 2020

Firma _____

PALMIERI
GIUSEPPE
05.10
.2020
14:05:35
UTC





Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: ROBERTO IVO PATUZZO

Codice Fiscale: PTZRRT65A11C618S

Titolo di studio: Laurea Medicina e Chirurgia

Ente/organizzazione di appartenenza:

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

E-mail: roberto.patuzzo@istitutotumori.mi.it

Argomento/titolo della LG: LINEE GUIDA DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE
DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Ruolo previsto nella produzione della LG

Membro del Panel di esperti in qualità di chirurgo oncologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Si ~~No~~

1b Consulenza

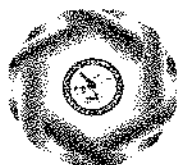
Si ~~No~~

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ~~No~~



2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Si ~~No~~

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si ~~No~~

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ~~No~~

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ~~No~~

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si ~~No~~

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione?

Si ~~No~~

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?

Si ~~No~~

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si ~~No~~

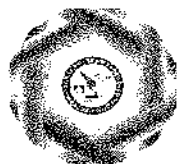
6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

Si ~~No~~

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si ~~No~~

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora



SIAPEC-IAP

menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

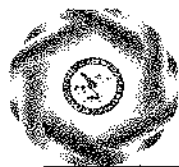
Si ☒ No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato,	Indicare: “Attuale/Non attuale”. Se “Non attuale”, indicare l'anno e il mese (se

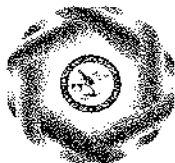


ASL/ dipendente ASL/ terapista in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	all'interesse.	famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	l'importo sarà considerato significativo	conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	



CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 20/10/2020

Firma [Signature]

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 20/10/2020



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citopatologia diagnostica

Firma

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 20 / 10 / 2020

Firma



SIAPEC - IAP

Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citopatologia diagnostica

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: ELISABETTA PENNACCHIOLI

Codice Fiscale: PNNLBT 65 C 63C 933H

Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA

Ente/organizzazione di appartenenza:

ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

E-mail: elisabetta.pennacchioli@ieo.it

Argomento/titolo della LG: _____

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del panel di esperti, chirurgo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.



SIAPEC - IAP

Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citopatologia diagnostica

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Si ☒ No

1b Consulenza

Si ☒ No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ☒ No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Si ☒ No



3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si ☒ No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ☒ No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ☒ No

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si ☒ No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione?

Si ☒ No

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?

Si ☒ No



6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

☒ Sì ☐ No

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

☒ Sì ☐ No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

☒ Sì ☐ No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

☒ Sì ☐ No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.



Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapista in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.



Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 18/1/2021

Firma _____



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 18/1/2021

Firma: [Signature]

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 18/1/2021

Firma: [Signature]



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citopatologia diagnostica

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: CHIARA MARGHERITA PURI PURIM
Codice Fiscale: PRPCRM76P574501J
Titolo di studio: LAUREA
Ente/organizzazione di appartenenza: MELANOMA ITALIA ONUS
E-mail: CHIARA PURI PURIM @ HOTMAIL.COM
Argomento/titolo della LG: _____
Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)
Esempi:
Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo / clinico / ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.
Membro dell'Evidence Review Team
Developer
Referee
Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.
ASSOCIAZIONE PAZIENTI MELANOMA

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.
Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Sì No

1b Consulenza

Sì No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente

Linea Guida

Sì No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si ☒ No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ☒ No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ☒ No

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si ☒ No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione?

Si ☒ No

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?

Si ☒ No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si ☒ No

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)

Si ☒ No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si

No ☒

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si ☒ No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.
In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.
In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

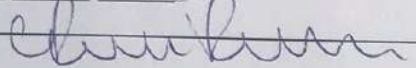
Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	

N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

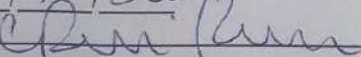
Data: 16/1/2021
Firma: 

DICHIARAZIONE

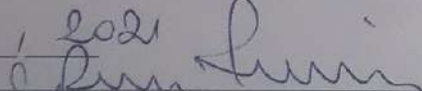
Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 16/1/2021
Firma: 

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 16/1/2021
Firma: 

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.
In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.
In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si ☒ No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ☒ No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ☒ No

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si ☒ No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione?

Si ☒ No

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?

Si ☒ No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si ☒ No

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)

Si ☒ No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si

☒ No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si ☒ No



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citopatologia diagnostica

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: CHIARA MARGHERITA PURI PURIM
Codice Fiscale: PRPCRM76P574501J
Titolo di studio: LAUREA
Ente/organizzazione di appartenenza: MELANOMA ITALIA ONUS
E-mail: CHIARA PURI PURIM @ HOTMAIL.COM
Argomento/titolo della LG: _____
Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)
Esempi:
Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo / clinico / ecc.
Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.
Membro dell'Evidence Review Team
Developer
Referee
Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.
ASSOCIAZIONE PAZIENTI MELANOMA

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.
Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Sì No

1b Consulenza

Sì No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente

Linea Guida

Sì No



SIAPEC - IAP

Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citopatologia diagnostica

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: TERESA RAGAZZINI

Codice Fiscale: RGZTRS64H53D458K

Titolo di studio: Laurea in Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico e Laurea Specialistica in Scienze delle Professioni Sanitarie

Ente/organizzazione di appartenenza:

Università degli Studi di Bologna (in convenzione con AUSL Bologna)

E-mail: teresa.ragazzini@ausl.bologna.it

Argomento/titolo della LG: "Diagnosi Istopatologica e Molecolare delle Lesioni Melanocitarie"

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Membro del Panel di esperti in qualità di Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

No

1b Consulenza

No



2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un



SIAPEC-IAP

fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) No

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? No

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? No



6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)* No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)



Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6



SIAPEC-IAP

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 05 / 10 / 2020

Firma Tuare Rapp



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 05 / 10 / 2020

Firma Torre Prof.

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 05 / 10 / 2020

Firma Torre Prof.

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: licia rivoltini

Codice Fiscale: ____RVLLCI61E70F205J____

Titolo di studio: ____Medico Oncologo____

Ente/organizzazione di appartenenza:

____Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano____

E-mail: ____licia.rivoltini@istitutotumori.mi.it____

Argomento/titolo della LG: _ DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI
MELANOCITARIE ____

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

membro del panel in qualità d esperto in immunologica dei tumori

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Si **No**

1b Consulenza Si **No**

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si **No**

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Si **No**

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si **No**

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si **No**

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si **No**

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si **No**

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si **No**

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si **No**

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si **No**

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

Si **No**

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si **No**

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si **No**

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: __18__ / __1__ / 2021__

Firma_____

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: ____/____/____



LICIA
RIVOLTINI
22.01.2021
17:03:58 UTC

Firma_____

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: ____/____/____



LICIA
RIVOLTINI
22.01.2021
17:05:01
UTC

Firma_____



Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: STEFANIA STAIBANO

Codice Fiscale: STBSFN58C68F839S

Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA e CHIRURGIA

Ente/organizzazione di appartenenza: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II
DIPARTIMENTO UNIVERSITARIO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE

E-mail: staibano @ unina.it

Argomento/titolo della LG: _____

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

☒ Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo / clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.



1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Si ~~No~~

1b Consulenza

Si ~~No~~

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ~~No~~

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente

Linea Guida

Si ~~No~~



3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si ~~No~~

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ~~No~~

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ~~No~~

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si ~~No~~

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione?

Si ~~No~~

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?

Si ~~No~~



6. ULTERIORI INFORMAZIONI

- 6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?
- ☒ SI ☐ NO
- 6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? (non applicabile nella fase di selezione pubblica)
- ☒ SI ☐ NO
- 6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?
- ☒ SI ☐ NO
- 6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?
- ☒ SI ☐ NO

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.



Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.



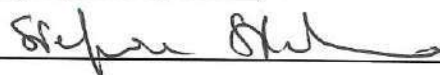
Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 06 / 10 / 2020

Firma 



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 06/10/2020

Firma [Signature]

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 06/10/2020

Firma [Signature]

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: IGNAZIO STANGANELLI

Codice Fiscale: ____STNGNZ60T15L331K__

Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Ente/organizzazione di appartenenza:

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA E IRCCS IRST ISTITUTO TUMORI ROMAGNA

E-mail: _ignazio.stanganelli@unipr.it

Argomento/titolo della LG: __ **DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE
DELLE LESIONI MELANOCITARIE**

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di dermatologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Si No X

1b Consulenza Si No X

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si No X

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Si No X

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si No x

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si No x

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si No x

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si No x

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si No x

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si No ☒

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella*

fase di selezione pubblica)

Si No ☒

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si No ☒

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si No ☒

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me stesso), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: ____/____/____

Firma_____

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: __01__ / __02__ / __2021

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: __01__ / __02__ / __2021

Firma _____

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: Giancarlo Troncone

Codice Fiscale: TRNGCR60M03F839L

Titolo di studio: Laurea in Medicina e Chirurgia

Ente/organizzazione di appartenenza:

A.O.U. Federico II, Napoli

E-mail: giancarlo.troncone@unina.it

Argomento/titolo della LG: DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE
DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego Si ~~No~~

1b Consulenza Si ~~No~~

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti Si ~~No~~

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida Si ~~No~~

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si ~~No~~

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ~~No~~

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ~~No~~

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si ~~No~~

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si ~~No~~

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si ~~No~~

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si ~~No~~

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

Si ~~No~~

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si ~~No~~

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare

indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si ~~No~~

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 19/01/2021

Firma



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 19/01/2021

Firma



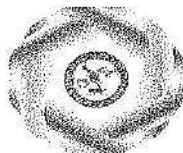
I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 19/01/2021

Firma





SIAPEC - IAP

Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citopatologia diagnostica

Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: PAOLO A. ASCERTO

Codice Fiscale: SCRPT64S08I809S

Titolo di studio: MEDICO ONCOLOGO

Ente/organizzazione di appartenenza:

INT FONDAZIONE PASCALE

E-mail: paolo.ascerto@gmail.com

Argomento/titolo della LG: _____

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

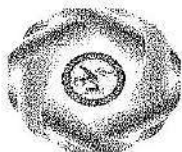
Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL IN QUALITÀ DI ONCOLOGO

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.



1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Si ~~No~~

1b Consulenza

~~Si~~ No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

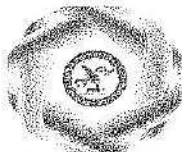
Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

~~Si~~ No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Si ~~No~~



3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si ~~No~~

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ~~No~~

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ~~No~~

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si ~~No~~

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

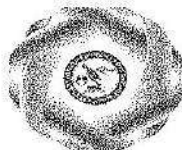
5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione?

Si ~~No~~

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?

~~Si~~ No

COORDINATORE NAZIONALE LG AIOM MELANO MA



6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si ~~No~~

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

Si ~~No~~

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si ~~No~~

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si ~~No~~

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapista in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
COME DA Allegato				



Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	COORDINATORE NAZIONALE LG ALON MELANOLA
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 06 / 10 / 2020

Firma



DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 06/10/22

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 06/10/22

Firma _____

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

ALLEGATO

Paolo A. Ascierto has/had a consultant/advisory role for Bristol Myers Squibb, Roche-Genentech, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Array, Merck Serono, Pierre-Fabre, Incyte, Medimmune, AstraZeneca, Syndax, Sun Pharma, Sanofi, Idera, Ultimovacs, Sandoz, Immunocore, 4SC, Alkermes, Italfarmaco, Nektar, Boehringer-Ingelheim, Eisai, Regeneron, Daiichi Sankyo. He also received research funding from Bristol Myers Squibb, Roche-Genentech, Array and travel support from MSD.

Linee guida
DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE
DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: MASSIMO BARBERIS

Codice Fiscale: BRBMSM49E06L219D

Titolo di studio: LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Ente/organizzazione di appartenenza:
ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

E-mail: massimo.barberis@ieo.it

Argomento/titolo della LG: SIAPEC-LG-MELANOMA

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo / oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO DEL PANEL DI ESPERTI IN QUALITÀ DI

ANATOMOPATOLOGICO

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Si No

1b Consulenza

Si No

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si No

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Si No

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si No

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc.

Si No

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso)

Si No

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo

Si No

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione?

Si No

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?

Si No

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si No

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

Si No

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

Si No

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si No

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 03 / 12 / 2021

Firma Ummuo Bechee

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 03 / 12 / 2021

Firma Mumia Berling

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 03 / 12 / 2021

Firma Mumia Berling



Linee guida DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse

Nome e Cognome: Cassisa Angelo

Codice Fiscale: CSSNGL61B09L331C

Titolo di studio: Laurea Medicina

Ente/organizzazione di appartenenza:

USL centro

E-mail: angelo.cassisa@uslcentro.toscana.it

Argomento/titolo della LG: melanoma

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

oncologo / chirurgo/ clinico / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / Associazione pazienti / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di anatomopatologo /

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.



1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Si ~~No~~

1b Consulenza

Si ~~No~~

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Si ~~No~~

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.), Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Si ~~No~~



3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2019) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si ~~No~~

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ~~No~~

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ~~No~~

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si ~~No~~

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione?

Si ~~No~~

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida?

Si ~~No~~



6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

Si ~~No~~

6b Vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? *(non applicabile nella fase di selezione pubblica)*

Si ~~No~~

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG?

~~Si~~ ~~No~~ →

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza?

Si ~~No~~

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.



Domande 1 – 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapeuta in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.
Dipendente USL	SIAPEC	Società scientifica	no	attuale



Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	Convegno MELAPATH Sicily 2020 titolo della relazione: "la regressione nel melanoma"
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 17/01/2021

Firma _____

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 17/01/2021

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti dall'Unità di metodologia di revisioni sistematiche e produzione di linee guida dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale

Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 17/01/2021

Firma _____

Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS

(Tradotto e adattato da: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf; ultimo accesso: 30/1/2019)

Nello sviluppo di linee guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e preservare la fiducia dei cittadini, il CNEC richiede a tutti i soggetti¹ coinvolti a qualunque titolo nella produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS di dichiarare ogni circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnatigli dal CNEC.

Attraverso questo modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto della policy sul conflitto d'interessi deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche gli interessi rilevanti dei familiari² e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare l'imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali, non-commerciali, economiche, intellettuali, istituzionali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si prega di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul processo di identificazione, disclosure e gestione del conflitto d'interessi nello sviluppo delle LG dell'ISS, si rimanda al *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG*, scaricabile dal sito web <https://snlg.iss.it>.

La partecipazione a qualunque titolo alla produzione e/o valutazione delle LG dell'ISS è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte, firmato e inviato, per e-mail all'indirizzo: cnecc-snlg@iss.it.

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione alla partecipazione a un Panel e ai meeting o alla collaborazione con il CNEC.

La sussistenza di potenziali conflitti d'interesse rispetto all'argomento oggetto della LG sarà valutata dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata), può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti misure per la gestione del conflitto di interesse: a) piena partecipazione, con *disclosure* pubblica dell'interesse; b) esclusione parziale dai lavori (per esempio, esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); c) esclusione totale (estromissione dalla partecipazione alle riunioni e al processo).

Una sintesi delle dichiarazioni e delle azioni intraprese per la gestione degli interessi potenzialmente rilevanti dichiarati sarà pubblicata nel documento finale della LG.

La compilazione di questo modulo implica l'accettazione delle suddette condizioni e la violazione delle stesse comporterà l'estromissione dal gruppo di lavoro.

¹ Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della LG, dai membri del Comitato tecnico-scientifico al Panel di esperti, ai Developer, all'Evidence Review Team, ai membri del Team per la Valutazione Economica, ai referee esterni, consulenti esperti e soggetti collaboratori, compresi i dipendenti ISS coinvolti a qualunque titolo, devono identificare e dichiarare qualsiasi interesse.

² Per 'familiari' si intende il coniuge o il convivente e i figli minori e adulti (conviventi e non conviventi) per i quali il soggetto tenuto al rispetto del codice è responsabile legale, mentre 'altre parti' possono essere, ad esempio, il datore di lavoro, stretti collaboratori, unità amministrative o dipartimento.

Nome e Cognome: RICHERZA CINQUINI

Codice Fiscale: CNQHLL79D41F205U

Titolo di studio: BIOSTATISTICO

Ente/organizzazione di appartenenza:

ISTITUTO DI RICERCA FARMACOLOGICA MARCONI IRCCS

E-mail: cinquini@marconipr.it

Argomento/titolo della LG: DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA E MOLECOLARE DELLE LESIONI MELANOCITARIE

Ruolo previsto nella produzione della LG (nel caso dei membri del panel, specificare il profilo)

Esempi:

Membro del Panel di esperti in qualità di neurologo / logopedista / infermiere / assistente sociale / ecc.

Membro del Panel di esperti in qualità di persona con la condizione / genitore / caregiver / ecc.

Membro dell'Evidence Review Team

Developer

Referee

Membro del Team per la Valutazione Economica, ecc.

MEMBRO ERT

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande elencate di seguito. Se la risposta a una qualsiasi delle domande è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato sia ai suoi familiari.

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi, ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

1a Impiego

Sì ☐ No ☒

1b Consulenza

Sì ☐ No ☒

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi, lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG in oggetto?

2a Sovvenzioni, sponsorizzazioni e altri finanziamenti

Sì ☐ No ☒

2b Borse di studio o altre forme di finanziamento non monetario (come ad esempio, finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni, ecc.)

Supporto (incluso il compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione con un interesse commerciale relativo alla tematica della presente Linea Guida

Sì ☐ No ☒

3. INVESTIMENTI

Attualmente, ha degli investimenti del valore totale di più di €8.000 (circa \$10.000, 2018) in un ente con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente Linea Guida?

Si prega di includere anche investimenti indiretti come partecipazioni a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote di un fondo di investimento o di un fondo pensionistico o in trust non

nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

3a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli Si ☐ No ☒

3b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a consigli di amministrazione, ecc. Si ☐ No ☒

4. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

4a Brevetti, marchi registrati o copyright (incluse le domande in sospeso) Si ☐ No ☒

4b Know-how e/o diritti di autore relativi a un medicinale, tecnologia o processo Si ☐ No ☒

5. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

5a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario, ha fornito un parere o una testimonianza di esperti, relativi alla tematica della presente LG, per conto di un ente o organizzazione? Si ☐ No ☒

5b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della presente Linea Guida? Si ☐ No ☒

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

6a Per quanto a sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come i suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? Si ☐ No ☒

6b Escludendo l'ISS-CNEC, vi sono persone o altri enti o organizzazioni che hanno pagato o contribuito in termini monetari o di altri benefits? (non applicabile nella fase di selezione pubblica) Si ☐ No ☒

6c Ha ricevuto pagamenti (diversi dai rimborsi per le spese di viaggio e alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema della presente LG? Si ☐ No ☒

6d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? Si ☐ No ☒

Se la risposta a una qualsiasi delle domande precedenti (da 1 a 6) è Sì, si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato utilizzando le tabelle di seguito.

In caso di mancata descrizione della natura di un interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande 1 - 4 (Aggiungere righe, se necessario)

Interesse	Nome della società, organizzazione o istituzione relativa all'interesse	Soggetto cui si riferisce l'interesse	Importo del pagamento o valore monetario dell'interesse	Periodo di riferimento dell'interesse
Specificare il numero ordinale della domanda e la categoria. Ad es. 1a impiego: Dirigente medico/ dipendente ASL/ terapista in struttura convenzionata dal SSN, ecc.	Riportare il nome della società, azienda, ente per il quale si è espletata l'attività relativa all'interesse.	Specificare se si riferisce al soggetto stesso (per esempio me medesimo), a un membro della sua famiglia, al datore di lavoro, all'unità di ricerca o altro	Si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato, l'importo sarà considerato significativo	Indicare: "Attuale/Non attuale". Se "Non attuale", indicare l'anno e il mese (se conosciuto) di cessazione.

Domande 5-6

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
N. 5a	
N. 5b	
N. 6a	
N. 6b	
N. 6c	
N. 6d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE. Completando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data: 7/2/22

Firma Richard Cuppini

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le informazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire dei cambiamenti, provvederò a informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione della LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto della LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data: 7/2/22

Firma Richard Cuppini

I dati personali forniti saranno raccolti dal CNEC per le finalità di partecipazione al gruppo di produzione della LG, ai sensi del Regolamento Europeo 2016/679 concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati. Tale Regolamento, applicabile dal 25/5/2018, abroga la direttiva 95/46/CE recepita in Italia attraverso il D. Lgs. 196/2003.

Data: 7/2/22

Firma Richard Cuppini