Raccomandazioni di Buone Pratiche Clinico-Assistenziali

sulla

GESTIONE CLINICO-TERAPEUTICA DEL NEVO DISPLASTICO

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO

ENTE PROMOTORE: ADOI - Associazione Dermatologi-venereologi Ospedalieri Italiani e della Sanità Pubblica

ENTI DI COLLABORAZIONE:

Dipartimento di Epidemiologia del Sistema Sanitario Regionale - ASL Roma1 / Regione Lazio

Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse - SIDEMAST

Società Italiana di Anatomia Patologica e di Citopatologia Diagnostica – SIAPEC

Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali -AIDA

Associazione Italiana di Oncologia Medica – AIOM

Associazione Italiana Tecnici Di Istologia E Citologia – AITIC

Hospital & Clinical Risk Managers – HCRM

Intergruppo Melanoma Italiano – IMI

Società Italiana Citologia – SICI

Società Italiana di Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica – SICPRE

Società Italiana di Dermatologia Chirurgica e Oncologica – SIDCO

Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni – SIMLA

Società Italiana di Telemedicina - SIT

COORDINATORI E COMITATO TECNICO SCIENTIFICO DEL PROGETTO

CHAIR

NOME	QUALIFICA	AFFILIAZIONE
Cesare Massone	Medico-Dermatologo	**Direttore medico SC Dermatologia EO Galliera – Genova Associazione Dermatologi-venereologi Ospedalieri Italiani e della Sanità Pubblica - ADOI**

CO-CHAIR

NOME	QUALIFICA	AFFILIAZIONE
Francesco Cusano	Medico-Dermatologo	**Associazione Dermatologi-venereologi Ospedalieri Italiani e della Sanità Pubblica - ADOI**

CHAIR METODOLOGICO

NOME	QUALIFICA	AFFILIAZIONE
Rosella Saulle	Medico igienista, nutrizionista, metodologo	**Dipartimento di Epidemiologia del Sistema Sanitario Regionale - ASL Roma1 / Regione Lazio Centro GRADE Italiano / Network Italiano Cochrane**

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

NOME	QUALIFICA	AFFILIAZIONE
Cesare Massone	Medico-Dermatologo	**Direttore medico SC Dermatologia EO Galliera – Genova Associazione Dermatologi-venereologi Ospedalieri Italiani e della Sanità Pubblica - ADOI**
Carlo Cota	Medico-Dermatologo, Dermatopatologo	**Direttore UOSD Ricerca Genetica, Biologia Molecolare a indirizzo dermatologico e Dermatopatologia- Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri Roma Associazione Dermatologi-venereologi Ospedalieri Italiani e della Sanità Pubblica - ADOI**
Daniela Massi	Medico – Anatomo Patologo	**Università degli Studi di Firenze SODc Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Intergruppo Melanoma Italiano - IMI**
Gerardo Ferrara	Medico – Anatomo Patologo, Dermatologo	**S.C. Anatomia Patologica e Citopatologia - Istituto Nazionale Tumori, IRCCS**

		Fondazione 'G. Pascale' NAPOLI
Giuseppe Argenziano	Medico-Dermatologo	**Direttore Clinica Dermatologica Università della Campania - Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse**

PANEL DI ESPERTI

NOME	QUALIFICA	AFFILIAZIONE
Carlo Cota	Medico-Dermatologo, Dermatopatologo	**Direttore UOSD Ricerca Genetica, Biologia Molecolare a indirizzo dermatologico e Dermatopatologia- Istituto Dermatologico San Gallicano IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri Roma Associazione Dermatologi-venereologi Ospedalieri Italiani e della Sanità Pubblica - ADOI**
Luca Fania	Medico-Dermatologo	**Dirigente Medico con alta specialità presso l'IDI-IRCCS di Roma e Docente**

		(RTT) presso la Link Campus University di Roma
Giovanni Menchini	Medico-Dermatologo	**Direttore Sanitario Istituto Dermacademy per AIDA**
Margaret Ottaviano	Medico-Oncologo	**Dirigente Medico U.O.C. Melanoma, Immunoterapia e Terapie Innovative, INT IRCCS Fondazione G. Pascale, Via M. Semmola, Napoli, 80131**
Teresa Ragazzini	Tecnico di Laboratorio	**Tecnico con incarico di funzione Dipartimento Interaziendale di Anatomia Patologica, Bologna. Associazione Italiana Tecnici Istologia e Citologia - AITIC**
Luciana Bevilacqua	Medico	**Clinical Risk Manager – Fondazione don Gnocchi – Milano - Hospital & Clinical Risk Managers - HCRM**
Daniela Massi	Medico – Anatomo Patologo	**Università degli Studi di Firenze SODc Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Intergruppo Melanoma Italiano - IMI**
Roberto Ivo Patuzzo	Medico-Oncologo	**Dirigente Medico presso IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Foundation, Milan - Intergruppo Melanoma Italiano - IMI**

Ignazio Stanganelli	Medico-Dermatologo	**Professore e Direttore Scuola di Specializzazione in Dermatologia - Università di Parma** **Direttore Skin Cancer Unit IRCCS IRST - Istituto Tumori Romagna** **Intergruppo Melanoma Italiano - IMI**
Angelo Cassisa	Medico – Anatomo Patologo	**Director of Anatomic Pathology Florence USL Toscana centro - Società Italiana di Anatomia Patologica e di Citopatologia Diagnostica - SIAPEC**
Gerardo Ferrara	Medico – Anatomo Patologo, Dermatologo	**S.C. Anatomia Patologica e Citopatologia - Istituto Nazionale Tumori, IRCCS Fondazione 'G. Pascale' NAPOLI**
Antonio Perasole	Medico – Anatomo Patologo	**Specialista in Anatomia Patologica** **Consulente Cerba HC s.r.l. - Rete Diagnostica Italiana, Limena (PD)**
Rebecca Senetta	Medico – Anatomo Patologo	**Dipartimento di Oncologia-Università degli Studi di Torino, Unità di Anatomia Patologica-AOU Città della Salute e della Scienza di Torino**

		Società Italiana di Anatomia Patologica e di Citopatologia Diagnostica –SIAPEC Intergruppo Melanoma Italiano- IMI
Galliano Tinacci	Medico – Anatomo Patologo	**Libero Professionista – Istituto Fanfani - Firenze**
Giovanni Papa	Medico - Chirurgo Plastico	**Direttore SC (UOC) Chirurgia Plastica Azienda sanitaria universitaria Giuliano Isontina (ASU GI), professore associato di Chirurgia Plastica e direttore della Scuola di Specializzazione di Chirurgia Plastica presso l'Università degli Studi di Trieste - Società Italiana di Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica - SICPRE**
Franco Picciotto	Medico-Dermatologo, Oncologo, Chirurgo Oncologico	**S.S.D. Dermo-chirurgia Dipartimento di Chirurgia A.O.U. Città della Salute e della Scienza Torino SIDCO / ADOI**
Giuseppe Argenziano	Medico-Dermatologo	**Direttore Clinica Dermatologica Università della Campania - Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse - SIDEMAST**

Pietro Quaglino	Medico-Dermatologo	**Clinica Dermatologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, AOU Città della Salute e della Scienza**
Marco Ardigò	Medico-Dermatologo	**Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano**
Francesco Ventura	Medico Legale	**Professore ordinario Dipartimento di scienze della salute - DISSAL – Università di Genova Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni - SIMLA**
Annalisa Patrizi	Medico-Dermatologo	**Professore Alma Mater Università di Bologna · Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine DIMES Società Italiana di Telemedicina - SIT**

GRUPPO DI LAVORO METODOLOGICO

NOME	QUALIFICA	AFFILIAZIONE
Rosella Saulle	Medico igienista, nutrizionista; metodologo	**Dipartimento di Epidemiologia del Sistema Sanitario Regionale - ASL Roma1 / Regione Lazio Centro GRADE Italiano / Network Italiano Cochrane**
Zuzana Mitrova	Information specialist, documentalista	**Dipartimento di Epidemiologia del Sistema Sanitario Regionale - ASL Roma1 / Regione Lazio Centro GRADE Italiano / Network Italiano Cochrane**

GRUPPO EDITORIALE

EDITING

NOME	**QUALIFICA**	**AFFILIAZIONE**
Pierluigi Di Giulio	**Medico**	**Direttore Medico IMR Consulting**

REVISORI ESTERNI

NOME	QUALIFICA	AFFILIAZIONE
Luigi Naldi	**Medico-Dermatologo**	**Associazione Dermatologi-venereologi Ospedalieri Italiani e della Sanità Pubblica - ADOI**
Elvira Moscarella	**Medico-Dermatologo**	**Ricercatore a tempo determi nato (RTD A) Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Dip. L.240/2010 SALUTE MENTALE E FISICA E ME DICINA PREVENTIVA, Dermatologia**

STAKEHOLDERS

NOME	QUALIFICA	**AFFILIAZIOME**
Gianluca Pistore	Divulgatore scientifico	**Associazione pazienti - MELANOMA DAY**

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

NOME	AFFILIAZIONE
Doris Franco	**Responsabile amministrativo ADOI**

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI DI BPCA

Quesito 1: Nei pazienti con diagnosi istologica di nevo displastico di alto grado completamente asportato (con margini negativi), la ri-escissione del sito chirurgico, rispetto al solo follow-up clinico, è più efficace nel ridurre il rischio di comparsa di nevo ricorrente o melanoma, senza compromettere la qualità della vita e contenendo il rischio di complicanze chirurgiche (es. infezioni, cicatrici)?

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

INTERVENTO VS CONFRONTO	QUALITA' DELLE PROVE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
Ri-escissione vs solo Follow up	Molto bassa	*"Il panel suggerisce che, in assenza di prove scientifiche evidenti, un ulteriore intervento di allargamento/radicalizzazione di un nevo displasico di alto grado, quando è stato già completamente asportato con escissione a losanga, non appare necessario"*	Raccomandazione condizionata contro l'intervento

Giustificazione della raccomandazione

Poiché è notorio che la diagnosi differenziale tra nevo displastico con displasia di alto grado e melanoma iniziale è una diagnosi differenziale complessa e difficile anche per patologi esperti, nei casi controversi il panel suggerisce, per una decisione definitiva, di rimandare ad una correlazione clinico patologica da implementare caso per caso.

LISTA DEGLI ACRONIMI

ADOI	Associazione dermatologi-venereologi italiani e della sanità pubblica
AGREE	Appraisal of guidelines for research & evaluation
AIDA	Associazione italiana dermatologi ambulatoriali
AIOM	Associazione italiana oncologia medica
AITIC	Associazione italiana tecnici istologia e citologia
AO	Azienda ospedaliera
AOU	Azienda ospedaliera universitaria
ASL	Azienda sanitaria locale
CDI	Conflitto di interesse
CNCG	Centro Nazionale per la Clinical Governance e l'Eccellenza delle Cure
CTS	Comitato tecnico scientifico
EtD	Evidence to Decision
DN	Displastic nevus
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HCRM	Hospital & clinical risk management
IMI	Intergruppo melanoma italiano
IMR	Italian medical research
IRCCS	Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico
ISS	Istituto superiore di sanità
MESH	Medical Subject Headings
PICO	Population, intervention, comparison, outcome
RBPCA	Raccomandazioni buone pratiche cliniche assistenziali
RCT	Randomized Controlled Study
RS	Revisioni sistematiche
SIAPEC	Società italiana anatomia patologica e citopatologia diagnostica
SICI	Società italiana citologia
SIDCO	Società italiana dermatologia chirurgica e oncologica
SIDEMAST	Società italiana dermatologia e malattie sessualmente trasmesse
SIMLA	Socità italiana medicina legale e delle assicurazioni

SIT	Società italiana telemedicina
SODc	Struttura organizzativa dipartimentale complessa
UOC	Unità operativa complessa
UOSD	Unità operativa semplice dipartimentale

INDICE

Composizione del Gruppo di Sviluppo	Pag.2
Coordinatori e Comitato Tecnico Scientifico del Progetto	Pag.3
Elenco delle Raccomandazioni di BPCA	Pag.12
Elenco degli Acronimi	Pag.13
Introduzione e Razionale	Pag.16
Obiettivi, ambiti di applicazione delle RBPCA e coinvolgimento degli stakeholders	Pag.17
Metodi	Pag.18
Risultati	Pag.24
Evidence to Decision Framwork	Pag.27
Revisione Esterna	Pag.31
Applicabilità	Pag.31
Aggiornamento delle RBPCA	Pag.32
Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni	Pag.32
Appendice	Pag.33

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

“Dysplastic nevus’’ è un termine istopatologico usato per descrivere i nevi con atipia citologica e disordine architetturale. Malgrado tentativi di stabilire indicazioni che definiscano tali criteri istopatologici (Rhodes 1989, Clement 1991 e Stejilen 1988, da Engeln 2017), diversi studi mostrano una bassa riproducibilità nella gradazione dei nevi displastici anche tra esperti patologi e dermato-patologi, in particolare nella differenziazione dei nevi displastici con atipia severa dal melanoma in fase di crescita radiale (*Engeln et al. Am Ac Derm 2017).*

Allo stato attuale non esistono pertanto indicazioni univoche che definiscano il management del paziente con nevo displastico: tale *vacatio* porta storicamente molti specialisti, dermatologi e non, a praticare o richiedere un ulteriore intervento di allargamento della lesione diagnosticata come nevo displastico, anche quando è già stata completamente asportata, trattandola di fatto come un melanoma in situ.

Questa tendenza genera quindi un incremento notevole del numero di interventi, con conseguente allungamento delle liste d’attesa dermato-chirurgiche. Pertanto, ridurre il numero di allargamenti non appropriati avrebbe un forte impatto sull’accorciamento delle liste d’attesa dermato-chirurgiche, oltre all’impatto fisico e psicologico che un secondo intervento avrebbe sul singolo paziente.

Esiste ampia letteratura scientifica recente che indica tuttavia come non necessario l’allargamento (o radicalizzazione) di una lesione cutanea diagnosticata istologicamente come nevo displastico, sia con displasia (atipia) di basso grado che di alto grado, soprattutto se già completamente asportata.

Sebbene la gestione del nevo istologicamente displastico rimanga controversa, i dermatologi tendono oggi sempre più all’osservazione piuttosto che alla ri-escissione, anche in base al grado istologico di displasia (*Tong LX, Wu PA, Kim CC. Degree of clinical concern and dysplasia affect biopsy technique and management of dysplastic nevi with positive biopsy margins: results from a survey of New England dermatologists. J Am Acad Dermatol 2017; 74:389–91)*

Tuttavia, di fronte a nevi displastici di basso grado con margini positivi e nevi displastici di alto grado con margini negativi, le strategie di gestione possono ancora significativamente variare.

2. OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE DELLE RBPCA E COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS

Fornire allo specialista dermatologo o ad altro specialista indicazioni chiare su come gestire un paziente a cui è stata asportata una lesione cutanea refertata istologicamente come nevo displastico.

Le presenti raccomandazioni porteranno benefici per i pazienti ai quali è stato asportato un nevo displastico nei seguenti termini:

. Evitare una inopportuna doppia escissione, e di conseguenza riduzione dei costi indiretti a carico del paziente

. Riduzione dell'impatto psicologico del paziente relativo al doppio intervento, qualora potesse essere evitato.

. Riduzione degli esiti estetici impattanti

Inoltre, porteranno benefici al sistema sanitario in termini di riduzione della spesa e delle liste di attesa.

Le RBPCA si applicano a tutti i pazienti a cui è stata asportata una lesione cutanea refertata istologicamente come nevo displastico, indipendentemente dall'età, dal genere e dalla condizione clinica generale del paziente.

UTILIZZATORI TARGET DELLA LINEA GUIDA

Tutti i medici che possono eseguire l'asportazione di un nevo displastico, in particolare dermatologi, dermatochirurghi e chirurghi plastici.

I punti di vista e le preferenze della popolazione target sono stati acquisiti mediante la partecipazione del dr. Pistore (Associazione Melanoma Day) al gruppo di sviluppo della RBPCA.

E' stato anche considerato il valore che le persone attribuiscono agli esiti, attraverso revisioni ad hoc della letteratura.

3. METODI

Questa sezione riporta in dettaglio i metodi e il processo seguito per la revisione della letteratura in risposta al quesito clinico identificato dal CTS e dal Panel e per lo sviluppo delle raccomandazioni. I metodi utilizzati seguono il Manuale Metodologico per la produzione di RBPCA ISS.[18] I contenuti della RBPCA sono stati riportati in accordo alla checklist AGREE II (https://www.iss.it/documents/20126/7949265/AGREEII_ver-Ita.pdf/c1463a65-af13-5bfd-348e-c95adb65a449?t=1680083638646).).

COSTITUZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO

Il Centro Nazionale per la Clinical Governance e l'Eccellenza delle Cure (CNCG) dell'ISS ha identificato la Società scientifica ADOI quale riferimento per il ruolo di capofila, sulla base del maggiore impatto clinico e scientifico che i loro membri hanno nella gestione della patologia oggetto della RBPCA. Nel primo mese del processo di produzione della RBPCA, il consiglio direttivo della ADOI ha nominato i due coordinatori del Comitato tecnico-scientifico (CTS). I due coordinatori hanno convocato i rappresentanti delle Società che hanno accettato di partecipare allo sviluppo della RBPCA, al fine di selezionare gli altri componenti del CTS, al termine di una discussione collegiale dei candidati proposti.

Il CTS ha avuto un ruolo di supervisione dello svolgimento del processo di sviluppo di RBPCA, nell'ambito del quale ha svolto i seguenti compiti: definizione dell'area tematica specifica oggetto della buona pratica e dell'ambito di applicazione; proposta del quesito clinico per l'area tematica identificata; nomina dei membri del panel di esperti; individuazione dei componenti del Gruppo di lavoro; nomina dei revisori esterni indipendenti.

Il Panel di esperti: è stato costituito come gruppo multidisciplinare e multiprofessionale, composto da esperti di contenuto, quali medici specialisti (dermatologo, oncologo, anatomopatologo, medico legale, chirurgo plastico) e rappresentanti dei pazienti/caregiver. Il Panel ha discusso e approvato i quesiti clinici declinati secondo il modello PICO (metodo utilizzato nella pratica basata sulle evidenze per formulare in maniera strutturata un quesito specifico) con il supporto dei metodologi del Gruppo di lavoro.

SVILUPPO DEI QUESITI

È stato formulato il seguente quesito clinico:

Nei pazienti con diagnosi istologica di nevo displastico di alto grado completamente asportato (con margini negativi), la ri-escissione del sito chirurgico, rispetto al solo follow-up clinico, è più efficace nel ridurre il rischio di comparsa di nevo ricorrente o melanoma, senza compromettere la qualità della vita e contenendo il rischio di complicanze chirurgiche (es. infezioni, cicatrici)?

Entro il primo mese, il CTS e il panel di esperti si è riunito per discutere del quesito elaborato seguendo il modello PICO. In seguito alla prima riunione con il panel e dopo una costruttiva discussione, il quesito PICO è stato approvato all'unanimità.

DEFINIZIONE DEL PICO:

(P) Popolazione: pazienti adulti (incluse donne in gravidanza e allattamento) e bambini a cui è stata asportata una lesione cutanea refertata come nevo displastico di alto grado (diagnosi istologica) asportata completamente (margini negativi).

Stratificazione per: adulti (età >18 anni) e bambini; fattori di rischio per melanoma (scottature in età infantile, familiarità, fototipo, numero dei nevi, numero nevi displastici); presenza/assenza follow-up del paziente.

(I) Intervento: ulteriore intervento di allargamento/radicalizzazione della lesione diagnosticata come nevo displasico di alto grado, quando è stata già completamente asportata.

(C) Confronto: nessun intervento di allargamento, osservazione/attesa/follow-up**.**

(O) Esiti: comparsa di nevo ricorrente o melanoma, qualità della vita, complicanze chirurgiche (infezione, cicatrice)

Criteri di esclusione: nevo displastico di basso grado

PRIORITIZZAZIONE DEGLI ESITI

Una volta identificato il quesito, è stata valutata l'importanza di ciascun esito mediante una votazione individuale da parte dei membri del panel, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'esito a una delle tre categorie sulla base del punteggio medio o mediano ottenuto:

• Punteggio 7-9: esiti importanti ed essenziali (anche indicati come "critici");

• Punteggio 4-6: esiti importanti ma non essenziali;

• Punteggio 1-3: esiti non importanti.

Gli esiti considerati nella revisione della letteratura sono stati solo gli esiti classificati come "critici" e/o importanti e successivamente nella formulazione delle raccomandazioni solo quelli "critici".

Di seguito i risultati della votazione degli esiti (effettuata in maniera indipendente da ciascun componente del panel). L'esito "Comparsa di melanoma" è risultato l'unico esito critico.

Tabella Votazione esiti da parte del Panel

ESITI	RISULTATO FINALE DELLA VOTAZIONE DEGLI ESITI
Comparsa di melanoma	8,65
Comparsa di nevo ricorrente	5,95
Qualità della vita	4,39
Complicanze chirurgiche (infezione)	5,08
Complicanze chirurgiche (cicatrice)	5,43

E' stato anche considerato il valore che le persone attribuiscono agli esiti, attraverso una revisione ad hoc della letteratura.

STRATEGIA DI RICERCA, VALUTAZIONE, SINTESI DELLE EVIDENZE E QUALITA' DELLE EVIDENZE

Per il quesito è stato sviluppato un breve protocollo (si veda Appendice 1A), e si è proceduto alla revisione sistematica rapida della letteratura. Per la strategia di ricerca si è fatto riferimento al manuale ovvero combinando parole chiave relative agli elementi del PICO, in particolare alla popolazione/problema di salute e all'intervento considerato (ri-escissione). Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda Appendice 1A), la ricerca sistematica della letteratura è stata eseguita sulle seguenti banche dati: *Cochrane Library*, MEDLINE, Embase:

- fino al **27 novembre 2024,** al fine di individuare revisioni sistematiche (RS), RCT e studi osservazionali sull'efficacia e sicurezza della ri-escissione vs l'osservazione per la gestione del nevo displastico di alto grado (diagnosi istologica). (si veda Appendice 1B);
- fino al **6 gennaio 2025** sui valori e le preferenze da parte dei pazienti e accettabilità (si veda Appendice 1C).

Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca, utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo.

I record ottenuti dalla ricerca bibliografica sono stati selezionati sulla base di titolo e abstract. Degli articoli potenzialmente rilevanti sono stati recuperati il testo in estenso e valutata l'eleggibilità in base ai criteri di inclusione ed esclusione riportati in Appendice 1. Il processo di selezione degli studi è riportato in Appendice 1D. con rappresentazione del PRISMA Flow Diagram.

Per ogni articolo ritenuto pertinente sono stati estratti i dati relativi al disegno di studio, alle caratteristiche della popolazione in studio, alle caratteristiche dei trattamenti, agli esiti studiati e i risultati.

Come da Manuale metodologico, per gli esiti di efficacia e sicurezza si è proceduto alla estrazione dei dati, alla valutazione del rischio di bias degli studi inclusi, al giudizio di qualità delle evidenze tramite metodologia GRADE. Quando possibile le evidenze di efficacia /sicurezza degli interventi sono state riassunte in tabelle "evidence profiles" o "summary of findings tables" per gli esiti ritenuti importanti o "critici". Al termine della valutazione delle dimensioni GRADE, la qualità/certezza delle prove può risultare:

• alta: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;

• moderata: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;

• bassa: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;

• molto bassa: la stima dell'effetto è molto incerta.

SVILUPPO DELLE RACCOMANDAZIONI

- Durante il panel meeting finale avvenuto via web, sono state votate all'unanimità i giudizi e le raccomandazioni di RBPCA ed il loro razionale, sulla base delle evidenze risultanti dalla letteratura reperita e sulla base delle considerazioni aggiuntive degli esperti. In occasione dell'incontro avvenuto è stato presentato al panel: il processo di selezione degli studi con la lista e le caratteristiche degli studi identificati e di quelli esclusi e i correlati motivi di esclusione;
- l' Evidence to Decision (EtD) framework, dove sono riportati i risultati degli studi e la valutazione della qualità delle prove;

E' stato quindi seguito un approccio basato sull'evidenza tenendo sempre conto dei rischi, dei benefici delle raccomandazioni proposte, così come dei valori attribuiti agli esiti. Tutti i risultati sono stati riportati nell' l'EtD, strumento utile per la formulazione delle raccomandazioni utilizzando principalmente i criteri minimi richiesti riportati nel manuale metodologico quali l'entità e il bilancio degli effetti desiderabili e indesiderabili sulla salute rispetto alle opzioni prese in considerazione, il valore di ciascun esito e la certezza delle prove per i suddetti criteri e in aggiunta l'accettabilità. E' stata proposta una bozza di raccomandazione, integrata con le giustificazioni a supporto e priorità per la ricerca. Il testo delle raccomandazioni è stato discusso tra i membri del Panel attraverso un metodo informale, fino al raggiungimento di una versione finale condivisa. La raccomandazione, distinta in "forte" o "debole" (o condizionata), in cui la direzionalità a favore o contro l'uso del trattamento è stata stabilita sulla base del bilancio tra gli effetti positivi (o benefici) e negativi (o dannosi) dell'intervento stesso e dei valori espressi dai pazienti. Il Panel ha discusso le evidenze riportando le proprie considerazioni fino ad esprimere un giudizio all'unanimità sulla forza e direzione delle raccomandazioni.

Il testo e la versione delle raccomandazioni sono stati infine esaminati fino al raggiungimento di una versione conclusiva approvata dal gruppo.

Per una corretta interpretazione del significato delle raccomandazioni è importante considerare che la forza della raccomandazione clinica viene graduata su due livelli, "raccomandazione forte e

“raccomandazione condizionata”, ciascuna delle quali ha delle implicazioni per i diversi destinatari/utilizzatori della raccomandazione. Le raccomandazioni “forti” si riservano alle situazioni in cui vi sono rispettivamente chiare e nette evidenze a favore o contro un intervento (ovvero quando si è certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione) o "condizionata” (debole) ovvero quando le evidenze non sono chiare o non sono disponibili. Le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma vi è ancora rilevante incertezza. Relativamente alle implicazioni per i diversi destinatari/utilizzatori una raccomandazione forte implica che “il Panel raccomanda di” sostenendo una certezza nel beneficio o nel danno di un intervento, mentre nel caso di raccomandazione condizionata “il Panel suggerisce di…”, valutare attentamente in quali condizioni o a quali individui proporre l’intervento, considerando attentamente le peculiarità cliniche individuali e il contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori personali.

4- RISULTATI:

SINTESI DELLE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI

DI BUONA PRATICA CLINICO-ASSISTENZIALE

Risultati della ricerca- Efficacia e sicurezza

Ri-escissione vs nessun intervento di allargamento/osservazione/attesa/follow-up.

Il processo di screening degli studi è avvenuto per l'identificazione di revisioni sistematiche della letteratura scientifica in primis e di studi primari (RCT ed osservazionali). Tale processo di selezione ha portato all'identificazione di n. 1 RS pertinente che è stata utilizzata solo come fonte di referenze (Appendice 1D, 1G) in quanto non era aggiornata alla letteratura più recente e aveva obiettivi e criteri di inclusione più ampi rispetto al quesito oggetto del presente documento di BPCA. Questa, infatti, oltre ad includere studi che consideravano tutti i tipi e gradi di atipia (ovvero lieve, moderata oltre che severa) ha incluso anche gli studi che consideravano pazienti con margini positivi, oltre che negativi, e ha considerato come criteri di inclusione tutti i tipi di studio, anche a singolo braccio (dati che si riferiscono solo a pazienti in osservazione o solo a pazienti sottoposti a ri-escissione).

Dalla RS, dunque, per i criteri PICO definiti a priori, è stato considerato un solo studio osservazionale retrospettivo monocentrico poiché aveva i dati di esito dei pazienti re-escissi e di quelli osservati per la specifica diagnosi istologica di atipia severa e con i dati sui pazienti con margini negativi (Engeln et al. 2017). Tutti gli altri studi non sono stati presi in considerazione per i motivi di esclusione considerati nella definizione del PICO (atipia lieve e/o moderata; margini positivi, studi senza i dati di esito relativi o agli osservati o ai re-escissi).

Dalla strategia di ricerca, oltre all'identificazione dello studio individuato anche nella RS di Vuong 2018 (Engeln et al. 2017), è stato reperito un altro studio osservazionale di coorte retrospettivo monocentrico che ha considerato gli esiti definiti e votati dal panel (Fleming 2020).

Gli esiti dichiarati in Engeln et al. 2017 e Fleming 2020 sono "comparsa di melanoma", e in Fleming 2020 "nevo residuo" piuttosto che "comparsa di nevo ricorrente" come da PICO.

Non sono stati invece reperiti dati direttamente correlabili alla popolazione in studio sulla "qualità della vita" e sulle "complicanze chirurgiche (infezioni e cicatrici)".

Non sono stati reperiti, inoltre, studi specifici condotti sui bambini e non è stato quindi possibile

effettuare stratificazione per età (inferiore o superiore a 18 anni): lo studio condotto da Engeln et al. 2017 includeva una popolazione con età > 18 anni (età mediana pari a 41.3 anni); in Fleming 2020 non viene definita l'età di inclusione dei pazienti ma è riportata una età mediana dei partecipanti allo studio pari a 64 anni. Tutti gli studi riportano le caratteristiche al baseline rispetto alla storia di melanoma ma non è stato possibile effettuare un'analisi di sottogruppo rispetto ai dati ed agli esiti di interesse, così come non è stato possibile effettuare analisi stratificate per follow-up. Non sono state eseguite meta-analisi per mancanza di valutazione degli esiti negli studi ovvero per l'esito "comparsa di nevo", "qualità della vita" e "complicanze chirurgiche quali infezioni o cicatrici".

Per l'esito comparsa /sviluppo di melanoma, il numero di eventi direttamente correlabili alla comparsa di melanoma è risultato pari a zero sia nel gruppo di intervento che nel confronto, come riportato al paragrafo "Limiti degli studi individuati e considerazioni finali".

Per l'esito melanoma è stata effettuata la tabella riassuntiva GRADE per la valutazione della qualità delle prove ovvero il "summary of findings tables", unico esito indagato negli studi (esito ritenuto critico dal panel). Nelle Appendici 1D, 1E, 1F, 1G, 1H, 1I e 1L sono riportati i dettagli sul processo di selezione degli studi, sugli studi esclusi da full-text e i motivi di esclusione, sulle caratteristiche degli studi inclusi nonché l'evidence to decision framework (EtD).

RISULTATI DELLA RICERCA- Valori e Preferenze dei pazienti e Accettabilità

La strategia di ricerca effettuata ad hoc per individuare studi sui valori e preferenze dei pazienti e sull'accettabilità non ha portato a risultati rilevanti (Appendice EtD).

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK - SINTESI DELLE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI

Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle varie banche dati (Appendice 1).

In relazione all' efficacia e alla sicurezza dell'intervento rispetto al confronto sono stati inclusi n. 2 studi (Engeln et al. 2017 e Fleming 2020) poichè avevano i criteri e le caratteristiche definiti nel quesito PICO. Gli studi sono stati descritti in dettaglio in Appendice 1I. Per i domini sui valori e preferenze dei pazienti e per la dimensione di accettabilità non sono stati reperiti studi direttamente riferibili a questi ambiti.

Tutti i risultati relativi alla ricerca nonché le successive considerazioni e giudizi da parte del gruppo di esperti sono stati riportati nell' Evidence to Decision Framework (Appendice 1M- EtD).

Di seguito una sintesi dei risultati, dei giudizi espressi all'unanimità dal panel e delle raccomandazioni finali.

1. EFFETTI DESIDERABILI

Nessuno studio ha valutato gli esiti: **"comparsa di nevo ricorrente"** *(piuttosto è stato considerato "nevo residuo")* e **"qualità della vita".**

L'esito "comparsa di melanoma" (riduzione/assenza come effetto desiderabile dell'intervento) è stato valutato dai due studi (Engeln et al. 2017 e Fleming 2020).

Nei pazienti sottoposti a osservazione non si sono verificati casi di melanoma nello stesso sito iniziale del nevo displastico: n. 0 casi su n. 187 pazienti con margini negativi in Engeln 2017 e n. 0 casi in 26 pazienti con margini negativi in Fleming 2020.

Nota. *Su parere del CTS e del gruppo di esperti del panel all'unanimità, e come riportato nello studio, l'unico caso di melanoma in situ riscontrato riguardava una recidiva di melanoma e non un nuovo caso di melanoma e quindi è stato escluso dall'analisi.*

Nei pazienti sottoposti a ri-escissione: non si sono verificati casi di melanoma in n. 82 pazienti (Engeln 2017) e in n.19 pazienti (Fleming 2020) con margini negativi sottoposti a ri-escissione del nevo displastico.

Nota. *Anche in questa situazione, su parere del CTS e del gruppo di esperti del panel all'unanimità,*

i casi riportati negli studi (n. 1 caso di melanoma su n. 82 pazienti con margini negativi sottoposti a ri-escissione del nevo displastico (Engeln 2017) e n.1 caso su n. 19, valutato come melanoma cutaneo in fase precoce diagnosticato dopo 1 mese dalla biopsia inziale (Fleming 2020)) sono apparsi dubbi sia rispetto alla diagnosi originale di nevo displastico che alla procedura di escissione (non specificata se shave o escissione ellittica), portando all'esclusione di questi 2 casi dall'analisi finale. Questi due casi infatti, come riportato anche in parte negli studi dagli autori stessi, sono più indicativi di un "melanoma residuo" (originariamente non diagnosticato) piuttosto che di "comparsa/sviluppo di melanoma".

Sono stati quindi considerati n. 0 eventi su n. 101 pazienti sottoposti a ri-escissione e n. 0 eventi su n. 213 pazienti sottoposti a osservazione / follow up (Engeln 2017 e Fleming 2020). E' stata effettuata la valutazione della qualità delle prove tramite tabella GRADE di sintesi narrativa e la qualità delle prove è risultata "molto bassa" rispetto ai risultati provenienti dai due studi (Osservazione: 0 eventi su 213 pazienti nei pazienti sottoposti a osservazione e 0 eventi su 101 pazienti sottoposti a ri-escissione; N. 314 pazienti in totale; n. 2 studi non randomizzati) (Appendice 1 L. SoF in Evidence to Decision Framework).

Considerazioni effetti desiderabili: Così come descritto anche negli studi inclusi (Engeln 2017), i dati ottenuti suggeriscono come la sola osservazione potrebbe essere considerata sicura piuttosto che effettuare una ri-escissione e come una mancata ri-escissione dei nevi displastici non comporterebbe un rischio successivo di melanoma.

Giudizio del Panel sugli effetti desiderabili della ri-escissione: *"irrilevanti" nel ridurre la comparsa di melanoma rispetto alla sola osservazione.*

2. EFFETTI INDESIDERABILI

Non sono stati individuati negli studi informazioni circa gli effetti indesiderabili prioritizzati dal Panel quali: *"complicanze chirurgiche: infezioni" e "complicanze chirurgiche: cicatrici".*

Rispetto all'esito "Comparsa di Melanoma" (aumento/comparsa come effetto indesiderabile) vale quanto riportato per gli effetti desiderabili del trattamento. (Appendice 1 L. SoF in Evidence to Decision Framework). Sono stati infatti considerati n. 0 eventi su n. 101 pazienti sottoposti a ri-escissione e n. 0 eventi su n. 213 pazienti sottoposti a osservazione / follow up (Engeln 2017 e Fleming 2020). In ogni caso, la sola osservazione potrebbe essere considerata sicura piuttosto che effettuare una ri -escissione.

Giudizio del panel di esperti sugli effetti indesiderabili della ri-escissione: "Irrilevanti" .

Mancanza di dati rispetto alle *"complicanze chirurgiche: infezioni" e "complicanze chirurgiche: cicatrici"*.

3. VALORI ATTRIBUITI AGLI ESITI

La strategia di ricerca effettuata ad hoc per individuare studi sui valori e preferenze dei pazienti non ha portato a risultati rilevanti. E' stato, infatti, reperito un solo studio ma non direttamente correlabile agli esiti predefiniti. Lo studio riportava infatti l'importanza per i pazienti che si sottopongono a valutazione di ottenere informazioni appropriate e dettagliate durante tutto il percorso diagnostico di una lesione sospetta.

I punti di vista e le preferenze della popolazione target sono stati acquisiti anche mediante la partecipazione del dr. Pistore (Associazione Melanoma Day) al gruppo di sviluppo della RBPCA

Giudizio del panel di esperti: "Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità rispetto agli esiti".

4. BILANCIO DEGLI EFFETTI

Gli effetti desiderabili (ridurre lo sviluppo/comparsa di melanoma) nell'effettuare una ri-escissione rispetto alla sola osservazione sono stati giudicati irrilevanti a fronte di effetti indesiderabili (comparsa di melanoma) irrilevanti o non evidenti (per la mancanza di dati disponibili in letteratura sulle complicanze della ri-escissione, quali infezioni e cicatrici).

La sola osservazione potrebbe infatti essere considerata sicura piuttosto che effettuare un intervento di ri-escissione. Una mancata ri-escissione dei nevi displastici infatti non comporterebbe un rischio di successivo di melanoma. Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili quindi probabilmente NON FAVORISCE l'effettuazione della ri-escissione ma piuttosto di sottoporre il paziente alla sola osservazione / follow-up.

Giudizio del panel di esperti: "Probabilmente favorisce il confronto"

5. CERTEZZA DELLE PROVE

Sulla base del solo esito reperito negli studi ovvero “comparsa di melanoma”, la qualità delle evidenze è risultata essere “molto bassa”.

Giudizio del panel di esperti: “molto bassa”

6. ACCETTABILITÀ

Dalla ricerca ad hoc della letteratura, non sono stati reperiti studi sull’ accettabilità dell’intervento. In mancanza di studi ad hoc sull’accettabilità dell’intervento, la raccomandazione alla non ri-escissione viene supportata anche dal vantaggio che si raggiungerebbe in termini di riduzione di potenziali effetti indesiderati, riduzione dei costi a carico sia dei pazienti che del SSN e non ultimo riduzione delle liste di attesa. Effettuare una ri-escissione potrebbe non essere un intervento accettabile rispetto ad effettuare la sola osservazione /follow-up.

Giudizio del panel di esperti: “probabilmente no”

"Il panel suggerisce che, in assenza di prove scientifiche evidenti, un ulteriore intervento di allargamento/radicalizzazione di un nevo displasico di alto grado, quando è stato già completamente asportato con escissione a losanga, non appare necessario"

GIUSTIFICAZIONE ALLA RACCOMANDAZIONE

Poichè è notorio che la diagnosi differenziale tra nevo displastico con displasia di alto grado e melanoma iniziale è una diagnosi differenziale complessa e difficile anche per patologi esperti, nei casi controversi il panel suggerisce, per una decisione definitiva, di rimandare ad una correlazione clinico patologica da implementare caso per caso.

In assenza di prove scientifiche evidenti o comunque scarse e di qualità molto bassa, la raccomandazione alla non ri-escissione viene supportata anche dal vantaggio che si raggiungerebbe in termini di riduzione di potenziali effetti indesiderati, riduzione dei costi a carico sia dei pazienti che del SSN e non ultimo riduzione delle liste di attesa.

5. REVISIONE ESTERNA

I Referee esterni sono stati individuati dal CTS tra professionisti esperti dell'argomento specifico oggetto di questo documento di RBPCA. Il documento preliminare prodotto dal gruppo di scrittura, in seguito al lavoro dell'intero Panel, è stato sottoposto alla valutazione di due referee esterni indipendenti al termine del processo di produzione del documento di RBPCA ovvero nel marzo 2025 e prima della sottomissione del documento all'ISS. La valutazione è stata positiva e favorevole alla pubblicazione del presente documento. Si allegano i commenti dei revisori.

6. APPLICABILITÀ

- Fattori facilitanti:

l'assenza di precedenti linee guida sul tema in oggetto rende queste raccomandazioni attese. La semplicità della raccomandazione (fare oppure no la ri-escissione) la rende di facile applicazione.

- **Ostacoli:**

La disseminazione di queste RBPCA può rappresentare un fattore critico. Rendere note e fruibili queste raccomandazioni è il punto cardine per la loro applicabilità.

- **Strategie per superare gli ostacoli:**

ADOI (Associazione Dermatologi Ospedalieri e della Sanità Pubblica Italiani) può efficacemente disseminare queste raccomandazioni mediante la rivista ufficiale ADOI Dermatology Reports, i suoi canali web e in occasione dei Congressi nazionali e/o locali, a costi relativamente contenuti. Le altre associazioni dermatologiche AIDA, IMI, SIDCO, SIDEMAST possono ugualmente contribuire alla diffusione.

- **Monitoraggio:**

  ADOI, con cadenza biennale, disseminerà un questionario ai medici coinvolti nel trattamento chirurgico dei nevi displastici del tipo: Nevo ad alto/basso grado di atipia, Margini negativi/positivi, Escissione in data, Ri-escissione si/no, Esito.

Indicatori di processo e di esito per valutare l'implementazione della raccomandazione:

o *Proporzione di pazienti con nevo displastico di alto grado, con margini negativi, sottoposti a sola osservazione clinica (senza ri-escissione) (processo)*

o *Incidenza di diagnosi di melanoma nella sede della precedente escissione entro 24 mesi (esito)*

o *Soddisfazione del paziente rispetto alla gestione del nevo displastico (esito percepito)*

Nota: Verrà effettuato un monitoraggio su strutture campione.

7. AGGIORNAMENTO DELLE RBPCA

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze in ambito scientifico, è necessario prevedere un aggiornamento delle RBPCA entro tre anni.

Nel caso in cui dovessero rendersi disponibili nuove evidenze che modifichino la forza e/o la direzione della raccomandazione, è prevista una revisione parziale o completa del documento di RBPCA. Nell'aggiornamento, sia completo che parziale, verranno utilizzati gli stessi processi e metodi adottati per la produzione di nuove RBPCA.

Diversamente, nel caso in cui dalla letteratura non emergano nuove evidenze scientifiche, e quindi non esistano modifiche da apportare alle raccomandazioni, non sarà necessario nessun aggiornamento delle RBPCA.

8.INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI

ADOI ha sostenuto interamente i costi relativi alla produzione della Linea Guida, senza influenzarne i contenuti.

CONFLITTI DI INTERESSE Policy per la gestione del conflitto di interessi (CdI)

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle RBPCA sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della RBPCA. In conformità con quanto previsto dal manuale metodologico, tutti i membri del panel della RBPCA hanno compilato e firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi. A tutti i partecipanti è stata richiesta la dichiarazione dei CdI all'accettazione dell'incarico, alle votazioni delle raccomandazioni e all'approvazione del documento finale. I documenti relativi alla dichiarazione

dei CI di tutti i partecipanti allo sviluppo delle raccomandazioni sono disponibili e allegati al documento.

APPENDICE

APPENDICE 1A. Protocollo del quesito clinico

Quesito: ***Nei pazienti con diagnosi istologica di nevo displastico di alto grado completamente asportato (con margini negativi), la re-escissione del sito chirurgico, rispetto al solo follow-up clinico, è più efficace nel ridurre il rischio di comparsa di nevo ricorrente o melanoma, senza compromettere la qualità della vita e contenendo il rischio di complicanze chirurgiche (es. infezioni, cicatrici)?***

OBIETTIVO: Fornire allo specialista dermatologo indicazioni chiare su come gestire un paziente a cui è stata asportata una lesione cutanea refertata come nevo displastico di alto grado (diagnosi istologica).

Definizione del PICO

(P) Popolazione: pazienti adulti (incluse donne in gravidanza e allattamento) e bambini a cui è stata asportata una lesione cutanea refertata come nevo displastico **di alto grado** (diagnosi istologica) **asportata completamente (margini negativi).**

Stratificazione per: adulti (età >18 anni) e bambini; fattori di rischio per melanoma (scottature in età infantile, familiarità, fototipo, numero dei nevi, numero nevi displastici); presenza/assenza follow-up del paziente.

(I) Intervento: ulteriore intervento di allargamento/radicalizzazione della lesione diagnosticata come nevo displasico di alto grado**,** quando è stata già completamente asportata

(C) Confronto: nessun intervento di allargamento, osservazione/attesa/follow-up**.**

(O) Esiti: comparsa di nevo ricorrente o melanoma, qualità della vita, complicanze chirurgiche (infezione, cicatrice)

Criteri di esclusione: nevo displastico di basso grado

Tipo di studi: Revisioni sistematiche di alta qualità metodologica, valutate con la checklist AMSTAR 2 di studi randomizzati controllati (RCT) o di studi osservazionali. In caso di più revisioni relative

allo stesso quesito, sono selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono selezionati RCT o studi osservazionali.

APPENDICE 1B. Strategia di ricerca per efficacia e sicurezza (RS, RCT e Studi Osservazionali)

RBPCA: GESTIONE CLINICO-TERAPEUTICA DEL NEVO DISPLASICO

Database: Cochrane Library issue 11, November 2024

#1 MeSH descriptor: [Dysplastic Nevus Syndrome] explode all trees
#2 (dysplastic NEXT (nevus or nevi or naevus or naevi or naevus or naevi)):ti,ab
#3 (atypical NEXT (nevus or nevi or naevus or naevi or naevus or naevi)):ti,ab,kw
#4 atypical NEXT mole
#5 (clark* NEXT (nevus or nevi or naevus or naevi or naevus or naevi)):ti,ab,kw
#6 architectural NEXT disorder
#7 (melanocytic NEXT lesion*):ti,ab,kw
#8 (melanocytic NEXT skin NEXT lesion*):ti,ab,kw
#9 (pigmented NEXT lesion*):ti,ab,kw
#10 ((precancerous OR premalignant OR “pre-cancerous” OR “pre-malignant”) AND (Melanoma OR Melanomas OR “Skin neoplasm” OR “Skin neoplasms” OR “Skin cancer” OR “Skin cancers”)):ti,ab,kw
#11 {OR #1-#10}
#12 MeSH descriptor: [Dermatologic Surgical Procedures] explode all trees
#13 (Excise or Excised or Excising or Excision or Excisions or Reexcision or Re-excision or Reexcisions or Re-excisions or Reexcise or Reexcised or Reexcising or Re-excise or Re-excised or Re-excising or Transect or Transects or Transection or Transections or Transected or Transecting or Biopsy or Biopsies or Biopsied):ti,ab,kw
#14 #12 OR #13
#15 #11 AND #14 in Cochrane Reviews
#16 #11 AND #14 in Trials

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 27, 2024>

1 exp Dysplastic Nevus Syndrome/
2 (dysplastic adj (nevus or nevi or naevus or naevi or naevus or naevi)).mp.
3 (atypical adj (nevi or nevus or naevus or naevi)).mp.

4 atypical mole*.mp.

5 (clark* adj (nevus or nevi or naevus or naevi or naevus or naevi)).mp.

6 architectural disorder.mp.

7 (melanocytic lesion* or melanocytic skin lesion*).ti,ab.

8 (pigmented lesion* or pigmented skin lesion*).ti,ab.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 exp Precancerous Conditions/

11 (precancerous or premalignant or pre-cancerous or pre-malignant).tw.

12 10 or 11

13 exp Melanoma/ or Melanoma.tw. or Melanomas.tw. or "Skin Neoplasms"/ or Skin neoplasm.tw. or Skin neoplasms.tw. or Skin cancer.mp. or Skin cancers.tw.

14 12 and 13

15 exp Dermatologic Surgical Procedures/

16 (Reexcision or Re-excision or Reexcisions or Re-excisions or Reexcise or Reexcised or Reexcising or Re-excise or Re-excised or Re-excising or Transect or Transects or Transection or Transections or Transected or Transecting).tw.

17 ((excision or excise or excised or excising or excisions) and (biopsy or biopsies or biopsied)).tw.

18 complete excision*.tw.

19 ((wide or wider) adj excision*).tw.

20 surgical excision.mp.

21 or/15-20

22 9 and 21

23 14 and 21

24 22 or 23

25 exp animals/ not humans.sh.

26 24 not 25

Database: Embase <1974 to 2024 November 27>

1 exp dysplastic nevus/

2 (dysplastic adj (nevus or nevi or naevus or naevi or naevus or naevi)).tw.

3 (atypical adj (nevi or nevus or naevus or naevi)).tw.

4 atypical mole*.mp.

5 (clark* adj (nevus or nevi or naevus or naevi or naevus or naevi)).mp.

6 architectural disorder.mp.

7 (melanocytic lesion* or melanocytic skin lesion*).ti,ab.

8 (pigmented lesion* or pigmented skin lesion*).ti,ab.

9 or/1-8

10 (Re-excision or Reexcisions or Re-excisions or Reexcise or Reexcised or Reexcising or Re-excise or Re-excised or Re-excising or Transect or Transects or Transection or Transections or Transected or Transecting).tw.

11 exp excision/ or (excision or excise or excised or excising or excisions).tw.

12 exp biopsy/ or (biopsy or biopsies or biopsied).tw.

13 11 and 12

14 complete excision*.tw.

15 ((wide or wider) adj excision*).tw.

16 surgical excision.mp.

17 10 or 13 or 14 or 15 or 16

18 9 and 17

19 (rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset$1).ti. and animal experiment/

20 animal experiment/ not (human experiment/ or human/)

21 19 or 20

22 18 not 21

APPENDICE 1C. Strategia di ricerca sulle dimensioni di valori e preferenze dei pazienti per la gestione del nevo displastico

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 06, 2025>

1 exp Dysplastic Nevus Syndrome/

2 (dysplastic adj (nevus or nevi or naevus or naevi or naevus or naevi)).mp.

3 (atypical adj (nevi or nevus or naevus or naevi)).mp.

4 atypical mole*.mp.

5 (melanocytic adj2 (nevi or nevus or naevus or naevi)).tw.

6 (melanocytic adj2 lesion*).tw.

7 (pigmented adj2 lesion*).tw.

8 (clark* adj (nevus or nevi or naevus or naevi or naevus or naevi)).mp.

9 architectural disorder.mp.

10 or/1-9

11 exp Precancerous Conditions/

12 (precancerous or premalignant or pre-cancerous or pre-malignant).tw.

13 11 or 12

14 exp Melanoma/ or Melanoma.tw. or Melanomas.tw. or "Skin Neoplasms"/ or Skin neoplasm.tw. or Skin neoplasms.tw. or Skin cancer.mp. or Skin cancers.tw.

15 13 and 14

16 (Excise or Excised or Excising or Excision or Excisions or Reexcision or Re-excision or Reexcisions or Re-excisions or Reexcise or Reexcised or Reexcising or Re-excise or Re-excised or Re-excising or Transect or Transects or Transection or Transections or Transected or Transecting or Biopsy or Biopsies or Biopsied).tw.

17 15 and 16

18 10 and 16

19 17 or 18

20 *Attitude to Health/

21 *Patient Participation/

22 patient$2 participation.tw.

23 user$2 participation.tw.

24 *Patient Preference/

25 preference*.tw.

26 choice$1.ti.

27 value*.ti.
28 valuation*.ti.
29 expectation*.tw.
30 attitude*.tw.
31 acceptab*.tw.
32 knowledge.tw.
33 point of view.tw.
34 user$2 view*.tw.
35 patient$2 view*.tw.
36 health state values.tw.
37 health perception*.tw.
38 patient$2 perce*.tw.
39 patient$2 perspective*.tw.
40 or/20-39
41 patient$1.ti.
42 user$1.ti.
43 men.ti.
44 women.ti.
45 children.ti.
46 or/41-45
47 *Decision Making/
48 decision$1 mak*.tw.
49 (decision* and mak*).ti.
50 or/47-49
51 46 and 50
52 discrete choice*.tw.
53 decision board*.tw.
54 decision analy*.tw.
55 decision support.tw.
56 decision tool*.tw.
57 decision aid*.tw.
58 or/52-57
59 decision support techniques/
60 (health and utilit*).ti.

61 health utilit*.tw.

62 (utility adj3 (value* or score* or estimate*)).tw.

63 gamble*.tw.

64 prospect theory.tw.

65 preference score.tw.

66 preference elicitation.tw.

67 preference based.tw.

68 health state.tw.

69 feeling thermometer*.tw.

70 best worst.tw.

71 time trade-off.tw.

72 TTO.tw.

73 probability trade-off.tw.

74 or/59-73

75 (multiattribute or multi attribute).tw.

76 (EuroQoL5D or EuroQoL 5D).tw.

77 (EQ5D or EQ 5D).tw.

78 (SF6D or SF 6D).tw.

79 HUI.tw.

80 15D.tw.

81 (SF36 or SF 36).tw.

82 (SF12 or SF 12).tw.

83 Quality of Life/

84 quality of life.tw.

85 QoL.tw.

86 HRQoL.tw.

87 or/75-86

88 40 or 51 or 58 or 74 or 87

89 19 and 88

Database: Embase <1974 to 2025 January 07>

1 exp dysplastic nevus/

2 (dysplastic adj (nevus or nevi or naevus or naevi or naevus or naevi)).tw.

3 (atypical adj (nevi or nevus or naevus or naevi)).tw.

4 atypical mole*.mp.

5 (melanocytic adj2 (nevi or nevus or naevus or naevi)).tw.

6 (melanocytic adj2 lesion*).tw.

7 (pigmented adj2 lesion*).tw.

8 (clark* adj (nevus or nevi or naevus or naevi or naevus or naevi)).mp.

9 architectural disorder.mp.

10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9

11 exp excision/

12 exp biopsy/

13 (excision or excise or Excised or Excising or Excisions or Reexcision or Re-excision or Reexcisions or Re-excisions or Reexcise or Reexcised or Reexcising or Re-excise or Re-excised or Re-excising or Transect or Transects or Transection or Transections or Transected or Transecting or biopsy or biopsies or biopsied).tw.

14 11 or 12 or 13

15 10 and 14

16 *Attitude to Health/

17 *Patient Participation/

18 patient$2 participation.tw.

19 user$2 participation.tw.

20 *Patient Preference/

21 preference*.tw.

22 choice$1.ti.

23 value*.ti.

24 valuation*.ti.

25 expectation*.tw.

26 patient attitude/

27 attitude*.tw.

28 acceptab*.tw.

29 knowledge.tw.

30 point of view.tw.

31 user$2 view*.tw.

32 patient$2 view*.tw.

33 health state values.tw.

34 health perception*.tw.

35 patient$2 perce*.tw.
36 patient$2 perspective*.tw.
37 or/16-36
38 patient$1.ti.
39 user$1.ti.
40 men.ti.
41 women.ti.
42 children.ti.
43 or/38-42
44 *Decision Making/
45 medical decision making/
46 patient decision making/
47 decision$1 mak*.tw.
48 (decision* and mak*).ti.
49 or/44-48
50 43 and 49
51 discrete choice*.tw.
52 decision board*.tw.
53 decision analy*.tw.
54 decision support.tw.
55 decision tool*.tw.
56 decision aid*.tw.
57 or/51-56
58 decision support system/
59 health status indicator/
60 (health and utilit*).ti.
61 health utilit*.tw.
62 (utility adj3 (value* or score* or estimate*)).tw.
63 gamble*.tw.
64 prospect theory.tw.
65 preference score.tw.
66 preference elicitation.tw.
67 preference based.tw.
68 health state.tw.

69 visual analog scale/

70 feeling thermometer*.tw.

71 best worst.tw.

72 time trade-off.tw.

73 TTO.tw.

74 probability trade-off.tw.

75 or/58-74

76 (multiattribute or multi attribute).tw.

77 (EuroQoL5D or EuroQoL 5D).tw.

78 (EQ5D or EQ 5D).tw.

79 (SF6D or SF 6D).tw.

80 HUI.tw.

81 15D.tw.

82 (SF36 or SF 36).tw.

83 (SF12 or SF 12).tw.

84 Quality of Life/

85 quality of life.tw.

86 QoL.tw.

87 HRQoL.tw.

88 or/76-87

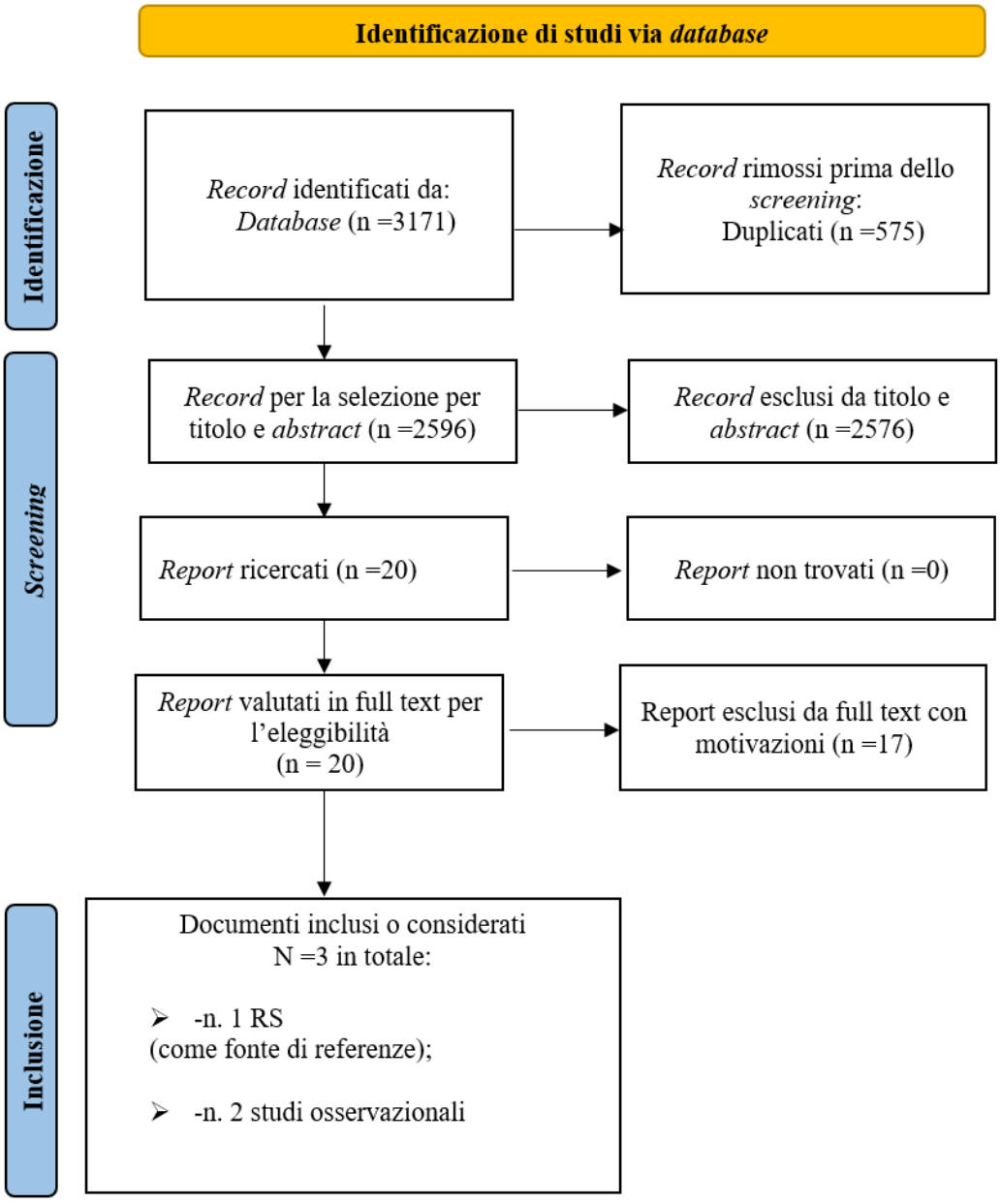
89 37 or 50 or 57 or 75 or 88

90 15 and 89

APPENDICE 1D. Processo di selezione degli studi (RS, RCT e studi Osservazionali)

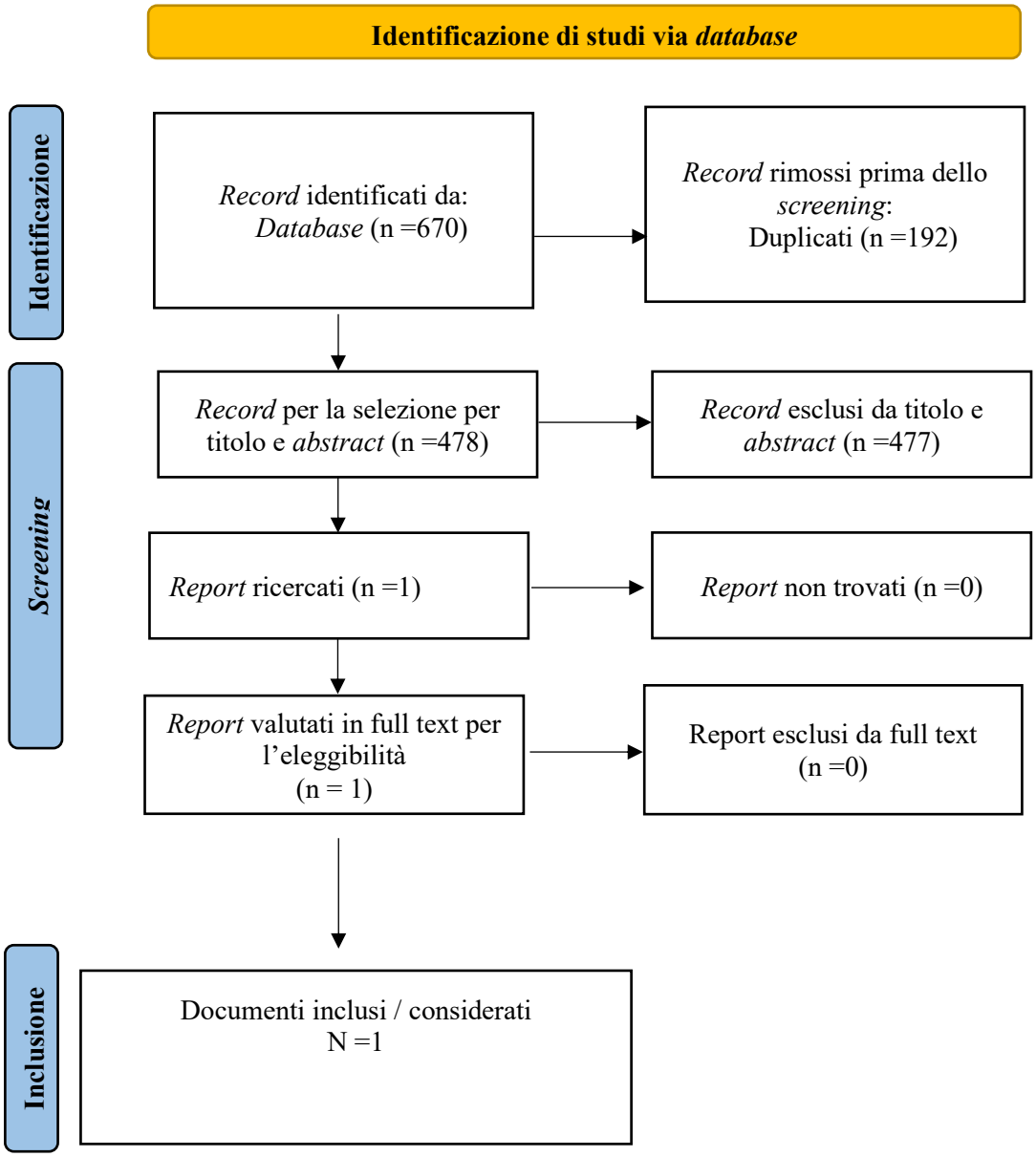
RISULTATI DELLA RICERCA

Processo di selezione degli studi per efficacia e sicurezza



Da: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021, 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71. (http://www.prisma-statement.org/

Processo di selezione degli studi su Valori e Preferenze dei pazienti



Da: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021, 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71. (http://www.prisma-statement.org/)

APPENDICE 1E. Referenze Studi inclusi

Revisioni sistematiche della letteratura (considerata come fonte di referenze)

Vuong KT, Walker J, Powell HB, Thomas NE, Jonas DE, Adamson AS. Surgical re-excision vs. observation for histologically dysplastic naevi: a systematic review of associated clinical outcomes. Br J Dermatol. 2018 Sep;179(3):590-598. doi: 10.1111/bjd.16557. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29570779.

Studi osservazionali inclusi con dati di esito su intevento e confronto

1. Engeln K, Peters K, Ho J et al. Dysplastic nevi with severe atypia: long-term outcomes in patients with and without re-excision. J Am Acad Dermatol 2017; 76:244–9
2. Fleming NH, Shaub AR, Bailey E, Swetter SM. Outcomes of surgical re-excision versus observation of severely dysplastic nevi: A single-institution, retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2020 Jan;82(1):238-240. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.033. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31325549

APPENDICE 1F. Studi primari esclusi e motivi di esclusione

DESCRIZIONE DEGLI STUDI ESCLUSI DOPO LETTURA DEI FULL-TEXT

N. 4 studi hanno valutato le atipie di grado severo oltre a quelli di grado lieve e di grado moderato. I dati però erano relativi ai soli margini positivi e non riferibili a quelli negativi. Tali studi, inoltre, riportavano i dati rispetto a un solo braccio di trattamento (ovvero i soli osservati o i soli re-escissi) (Abello-Poblete 2013; Bronsnick 2014; Hocker 2013; Reddy 2013).

N. 1 studio non riportava dettagli sul grado di atipia (Kmetz 2009).

N. 9 studi riportavano i dati su atipie di tipo lieve o moderato (nessuno sul grado moderato-severo) (Goodson et al. 2009, Hiscox et al. 2016; Maghari et al. 2016; Strazzula et al. 2014; Tallon e Snow et al. 2012; Kim et al. 2015 -Consensus; Morgado-Carrasco D et al. 2020; Jeon H, et al. 2015).

Nello studio condotto da Fleming et al. 2016 non venivano riportati i dati di esito rispetto alle atipie severa ma solo rispetto a quelle di grado lieve-moderato e non venivano riportati i dati rispetto ai margini negativi ma solo su quelli positivi.

Tabella degli studi esclusi e ragione di esclusione

	REFERENZA	RAGIONE DI ESCLUSIONE
1.	Fleming 2016 (in Vuong 2018)	Risultati per atipia di grado lieve-moderato sui margini positivi, no risultati per atipia severa.
2.	Abello-Poblete 2013 (in Vuong 2018)	Coinvolgimento dei margini nel 100% delle atipie severe (margini positivi) e solo dati di esito solo sui re-escissi (atipia da moderata a severa).
3.	Bronsnick 2014(in Vuong 2018)	No dati di esito nel sottogruppo atipia severa. Solo margini positivi e solo dati sui re-escissi.
4.	Hocker 2013(in Vuong 2018)	Margini incompleti e completi indistinti non stratificato per grado severo di atipia. Dati di esito solo sugli osservati.
5.	Kmetz 2009(in Vuong 2018)	Non riporta il grado di displasia. Dati di esito sui soli osservati.
6.	Reddy 2013(in Vuong 2018)	Dati di esito solo su nevi displastici a margini bioptici positivi e solo sui re-escissi.
7.	Goodson et al. 2009 (in Vuong 2018)	Atipia di grado lieve/moderato (da benigno a grado moderato). Non dati su atipie severe (anche se li include). Esito: tasso di ricorrenza di un DN valutato con biopsia iniziale.
8.	Hiscox et al. 2016 (in Vuong 2018)	Atipia di grado lieve/moderato

9.	Maghari et al. 2016 (in Vuong 2018)	Atipia di grado lieve
10.	Strazzula et al. 2014 (in Vuong 2018)	Atipia di grado lieve/moderato
11.	Tallon e Snow et al. 2012 (in Vuong 2018)	Atipia di grado lieve/moderato
12.	Kim et al. 2015	Atipia di grado moderato. Consensus
13.	Lewin et al. 2015	Disegno di studio: case series
14.	Morgado-Carrasco D et al. 2020.	Atipia di grado moderato.
15.	Molenkamp BG et al. 2008	Articolo in tedesco
16.	Jeon H, et al. 2015	Atipia di grado lieve/moderato.
17.	Terushkin V, et al. 2017	Tipo di esito considerato

REFERENZE STUDI ESCLUSI

1. Fleming NH, Egbert BM, Kim J, Swetter SM. Reexamining the Threshold for Reexcision of Histologically Transected Dysplastic Nevi. JAMA Dermatol. 2016 Dec 1;152(12):1327-1334. Doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2869. PMID: 27542070.
2. Abello-Poblete MV, Correa-Selm LM, Giambrone D et al. Histologic outcomes of excised moderate and severe dysplastic nevi. Dermatol Surg 2014; 40:40–5.
3. Bronsnick T, Kazi N, Kirkorian AY, Rao BK. Outcomes of biopsies and excisions of dysplastic acral nevi: a study of 187 lesions. Dermatol Surg 2014; 40:455–9.
4. Hocker TL, Alikhan A, Comfere NI, Peters MS. Favorable long-term outcomes in patients with histologically dysplastic nevi that approach a specimen border. J Am Acad Dermatol 2013; 68:545–51.
5. Kmetz EC, Sanders H, Fisher G et al. The role of observation in the management of atypical nevi. South Med J 2009; 102:45–8
6. Reddy KK, Farber MJ, Bhawan J et al. Atypical (dysplastic) nevi: outcomes of surgical excision and association with melanoma. JAMA Dermatol 2013; 149:928–34.
7. Goodson AG, Florell SR, Boucher KM, Grossman D. Low rates of clinical recurrence after biopsy of benign to moderately dysplastic melanocytic nevi. J Am Acad Dermatology 2010; 62:591–6
8. Hiscox B, Hardin MR, Orengo IF et al. Recurrence of moderately dysplastic nevi with positive histologic margins. J Am Acad Dermatol 2017; 76:527–30

9. Maghari A. Recurrence of dysplastic nevi is strongly associated with extension of the lesions to the lateral margins and into the deep margins through the hair follicles in the original shave removal specimens. Dermatol Res Pract 2016; 2016:8523947
10. Strazzula L, Vedak P, Hoang MP et al. The utility of re-excising mildly and moderately dysplastic nevi: a retrospective analysis. J Am Acad Dermatol 2014; 71:1071–6.
11. Tallon B, Snow J. Low clinically significant rate of recurrence in benign nevi. Am J Dermatopathol 2012; 34:706–9.
12. Kim CC, et al; Pigmented Lesion Subcommittee, Melanoma Prevention Working Group. Risk of Subsequent Cutaneous Melanoma in Moderately Dysplastic Nevi Excisionally Biopsied but With Positive Histologic Margins. JAMA Dermatol. 2018 Dec 1;154(12):1401-1408. Doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3359. PMID: 30304348; PMCID: PMC6583364
13. Lewin et al; 2015 . "Melanoma Diagnosed Following Excision of "Dysplastic Nevi. Dermatol Surg 2015; 41:158–181
14. Morgado-Carrasco D, Feola H, Fustà-Novell X, Martinez N. FR-Nevus con displasia moderada extirpados con márgenes quirúrgicos afectados. ¿Se deben reextirpar? Actas Dermosifiliogr. 2020. https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.01.028
15. Molenkamp BG, Sluijter BJ, Oosterhof B, Meijer S, Van Leeuwen PA. Weinig prognostische betekenis van niet-radicale melanoomexcisie en van melanoomcellen in het re-excisiepreparaat voor totale en ziektevrije overleving van melanoompatiënten [Low prognostic importance of non-radical melanoma excision and the presence of melanoma cells in the re-excision specimen to overall and disease-free survival of melanoma patients]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008 Oct 18;152(42):2288-93. Dutch. PMID: 19009879.
16. Jeon H, Wang YJ, Smart C. What Is the Best Method for Removing Biopsy-Proven Atypical Nevi? A Comparison of Margin Clearance Rates Between Reshave and Full-Thickness Surgical Excisions. Dermatol Surg. 2015 Sep;41(9):1020-3. Doi: 10.1097/DSS.0000000000000437. PMID: 26230329.
17. Terushkin V, Ng E, Stein JA, Katz S, Cohen DE, Meehan S, Polsky D. A prospective study evaluating the utility of a 2-mm biopsy margin for complete removal of histologically atypical (dysplastic) nevi. J Am Acad Dermatol. 2017 Dec;77(6):1096-1099. Doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.016. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28982585.
18. Indicazioni metodologiche per la stesura di raccomandazioni per le buone pratiche clinico assistenziali v. 1.1 dicembre 2024 – Istituto Superiore di Sanità

APPENDICE 1G. Sintesi delle caratteristiche delle RS individuate

Revisione Autore, anno pubblicazione(ultima ricerca)	**Studi inclusi** (disegno di studio)	**Metanalisi** (Sì/No)	**Caratteristiche della popolazione ricercata**	**Confronti considerati**	**Esiti considerati**					**Commenti**
					Ricorrenza di nevo displastico	**Comparsa del melanoma**	**Qualità della vita**	**Complicanze chirurgiche: infezione**	**Complicanze chirurgiche: cicatrice**	
Vuong 2018 (20 Aprile 2017)	Studi RCT ed osservazionali comparativi e non	NO	Nessun limite di età con nevo displastico di grado lieve moderato e grave	Ri-escissione e osservazione (sono stati inclusi anche studi con un solo braccio)	x	x	NR	NR	NR	Presa in considerazione solo come fonte di referenze in quanto mancante di esiti considerati dal panel, obiettivi più ampi e non aggiornata alla più recente letteratura (lancio strategia 20 Aprile 2017)

APPENDICE 1H. Valutazione della qualità metodologica delle revisioni individuate (*checklist* AMSTAR 2)

	Item																**Giudizio globale**
Studio	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	
Vuong et al. 2018	Sì	Sì	Si	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Sì	No	NA	NA	Sì	SI	No	Sì	Moderata/Alta

AMSTAR *checklist* (Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: strumento per la valutazione critica di revisioni sistematiche di trial randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari. Evidence 2020, 12: e1000206. Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE).

1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?
2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?
3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?
4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?
5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?
8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?
9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato per analizzare il rischio di *bias* dei singoli studi inclusi nella revisione?
10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?
11. Se è stata condotta una meta-analisi (MA), gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?
12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di *bias* dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?
13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di *bias* nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?
14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?
15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?
16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

APPENDICE 1I.

Descrizione degli studi inclusi e tabelle con caratteristiche degli studi inclusi

DESCRIZIONE DEGLI STUDI INCLUSI

1. **Engeln 2017**:

Lo studio è stato condotto negli Stati Uniti ed ha previsto la partecipazione di n. 451 pazienti adulti con diagnosi di nevo displastico con atipia severa (alto grado) alla biopsia. E' stata effettuata un'analisi retrospettiva utilizzando le cartelle cliniche elettroniche di tutti i pazienti con diagnosi di nevo displastico con atipia severa (compresi quelli con atipie medio-gravi e focalmente gravi) che erano stati sottoposti a biopsia tra il novembre 1994 e il Novembre 2004 e con follow-up clinico di almeno 5 anni, come determinato dall'ultima visita. Sono stati esclusi tutti i pazienti di età inferiore a 18 anni. L'età media dei pazienti era pari a 41.3 anni; 47% dei pazienti era di sesso maschile. L'età mediana di follow-up era pari a 11.9 anni.

Obiettivo dello studio

Determinare l'incidenza di un successivo sviluppo del melanoma nei pazienti con diagnosi di nevo displastico con atipia severa (alto grado) in coloro che sono stati sottoposti a ri-escissione rispetto a quelli in osservazione/attesa e determinare i fattori associati alla decisione del medico di effettuare la ri-escissione.

Revisione istologica

In tutto, n.100 casi sono stati selezionati dal database per la conferma istologica della diagnosi di nevo displastico con atipia severa (entrambi i casi in cui il melanoma è stato trovato dopo la successiva ri-escissione e altri 98 casi selezionati casualmente). Dei 100 casi, n. 98 erano disponibili per la revisione istologica e sono stati valutati in modo indipendente da 2 dermatopatologi certificati per la presenza di grave atipia utilizzando i criteri specifici riportati nella seguente letteratura: *Weinstock MA, Barnhill RL, Rhodes AR, Brodsky GL. Reliability of the histopathologic diagnosis of melanocytic dysplasia. The Dysplastic Nevus Panel. Arch Dermatol. 1997;133(8):953-958.*

Risultati

Sono stati valutati n. 451 pazienti con diagnosi di nevo displastico con atipia severa (n. 411 pazienti con solo uno nevo displastico e n. 40 pazienti con 2 o più nevi displastici e per questi ultimi nell'analisi è stato incluso solo il primo nevo displastico sottoposto a biopsia).

Il 36,6% dei pazienti è stato sottoposto a ri-escissione del nevo displastico rispetto al 63,4% che non è stato sottoposto a ri-escissione. Una storia di melanoma (prima della diagnosi di nevo displastico) è stata individuata nel 13,5% dei pazienti.

Diagnosi Di Melanoma

-Osservati: Non si sono verificati casi di melanoma recidivante nello stesso sito iniziale del nevo displastico in tutti i pazienti che non sono stati sottoposti a ri-escissione (n. 187 margini negativi).

-Re-Escissi: Dei 165 pazienti sottoposti a ri-escissione del nevo displastico, di cui 82 con margini negativi, n. 2 (1,2%) hanno ricevuto una diagnosi di melanoma dopo ri-escissione della lesione.

Un solo paziente aveva i margini negativi alla biopsia e per l'altro il dato sul coinvolgimento dei margini non era disponibile (e per tale motivo non è stato considerato).

Nel paziente con margini negativi, l'istologia iniziale era stata segnalata come da moderata a grave atipia *"e ulteriori caratteristiche insolite"*. La ri-escissione, eseguita circa 1 mese dopo la biopsia originale, ha mostrato un quadro *"gravemente atipico di proliferazione melanocitaria, compatibile con melanoma maligno. Profondità Breslow 0,27 mm"*. Il paziente non ha avuto eventi successivi significativi legati al melanoma a 13 anni di follow-up.

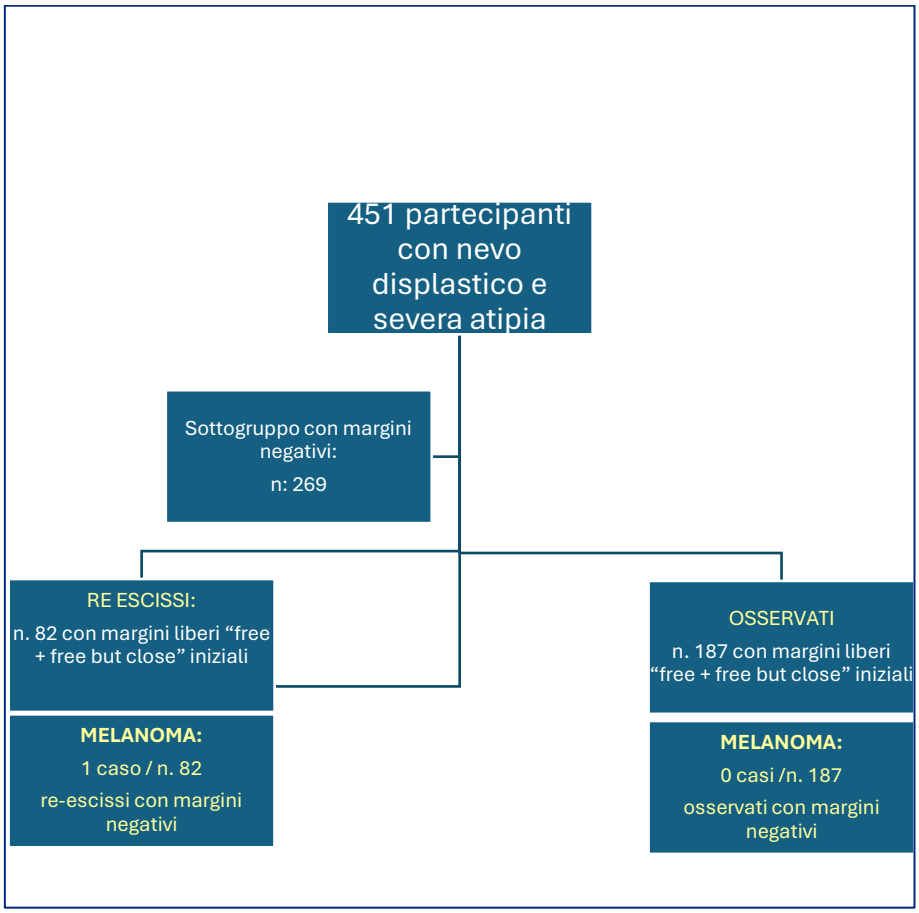
NOTA: *per questo specifico paziente non è stato riportato il dettaglio sul tipo di escissione iniziale, se era stato sottoposto a shave o a escissione ellittica. Nella pubblicazione infatti viene riportato in generale che solo il 38.8% dei pazienti (n. 175) aveva avuto una escissione tipo shave ma non è riportato il dettaglio per questo specifico paziente.*

Il secondo paziente non aveva una chiara valutazione del margine e il campione bioptico iniziale era segnalato come "nevo asimmetrico" con grave atipia (per tale motivo non è stato inserito nell'analisi dei dati). Il paziente non è stato sottoposto ri-escissione se non 1 anno dopo la biopsia iniziale, con istologia della ri-escissione riportata come melanoma "residuo in situ adiacente alla cicatrice". La ragione di questa ri-escissione ritardata non può essere accertata dai dati rilevati nella cartella clinica. In questo paziente non sono stati segnalati eventi successivi significativi legati al melanoma a distanza di 10 anni di follow-up.

Conclusione autori

Gli autori concludono che la ri-escissione in pazienti con SDN potrebbe essere non necessaria.

FLOW DIAGRAM DEI PAZIENTI (Esito melanoma)



Associazione Ri-escissione e Storia Di Melanoma, Tipo Di Margini e Medici Specialisti

Nessuno dei n. 390 pazienti con nevo displastico ad atipia severa che non avevano in anamnesi una storia di melanoma ha sviluppato un melanoma metastatico successivo. Il tasso di ri-escissione in questo gruppo è stato del 37,7%. Successivi nuovi melanomi primari si sono verificati in 18 pazienti su 61 (29,5%) con SDN con una storia di melanoma e in 17 pazienti su 390 (4,4%) con SDN senza una storia di melanoma (P<.001).

I commenti al margine erano presenti su 368 dei casi e predittivi della decisione di non effettuare ri-escissione (P<.001), con solo il 23,1% dei casi di SDN sottoposti a ri-escissione in assenza di coinvolgimento dei margini, il 46% dei casi sottoposti a ri-escissione se il referto patologico riportava "margini liberi ma vicini", e il 57,9% dei casi sottoposti a ri-escissione dei margini se coinvolti.

La specialità del medico che esegue la biopsia (dermatologo vs non-dermatologo) non sembra influire sulla decisione di effettuare la ri-escissione o meno.

2. **Fleming 2020:**

Studio di coorte retrospettivo monocentrico condotto negli Stati Uniti che ha previsto la partecipazione di n.125 pazienti adulti di età media pari a 64 anni (il 96,8% dei pazienti erano maschi) con diagnosi di nevo displastico con atipia severa. Sono stati inclusi pazienti con nevo displastico diagnosticati da un singolo dermato-patologo al *Veterans Affairs Palo Alto Health Care System* nel periodo dal 15 maggio 1991 al 15 ottobre 2015, con follow-up per i casi osservati fino al 31 maggio 2019. L'intento della biopsia del medico è stato registrato come escissione (completa) o parziale (incompleta), ma non viene specificato il tipo di intervento (shave o asportazione totale), né i margini ("free" or "free but close"). Sono stati analizzati pazienti osservati clinicamente rispetto a pazienti che sono stati sottoposti a ri-escissione per nevo displastico per valutare la recidiva locale e la diagnosi istologica di melanoma cutaneo (CM) o precoce, il CM in evoluzione, incluso melanoma in situ e la proliferazione melanocitaria intraepidermica atipica.

Obiettivo dello studio: Determinare l'incidenza di un eventuale nevo residuo e di un successivo sviluppo di melanoma in pazienti con diagnosi di nevo displastico con atipia severa in coloro che sono stati sottoposti a ri-escissione rispetto a quelli in osservazione.

Risultati: Di n. 125 pazienti con diagnosi di nevo displastico con atipia severa, n.85 (68 %) erano stati re-escissi (n. 4 dei quali in altra sede) e n. 40 (32,0%) sono stati osservati clinicamente.

OSSERVATI: Dei n. 40 casi osservati, n. 34 (85%) avevano i margini negativi alla biopsia iniziale. Dei n. 30 casi osservati con diagnosi di nevo displastico e follow-up > 6 mesi (mediana 7,5; intervallo 0,6-17,5 anni), n. 26 su n. 34 avevano i margini negativi e n. 4 su n. 6 margini positivi, n. 1 recidiva locale di melanoma in situ si è sviluppata nel sito bioptico iniziale di un nevo displastico asportato (n.1 caso di melanoma in situ su n. 26 pazienti tutti con margini negativi pazienti osservati e non re escissi).

RE-ESCISSI: n. 19 degli n. 85 pazienti re-escissi (22,4%) avevano margini bioptici negativi; in n. 2 su n.19 (10,5%) è stato diagnosticato un nevo residuo e n.1 su n.19 (5,3%) è stato valutato come melanoma cutaneo in fase precoce.

Conclusioni autori: Anche se per il nevo displastico con margini bioptici positivi la ri-escissione sembra consigliabile, ulteriori studi prospettici sono necessari per giustificare la necessità di eseguire una nuova escissione in nevi displastici sottoposti a biopsia completa con margini standardizzati e in base al tipo di biopsia (ad esempio, 2 mm shave profondo).

FLOW DIAGRAM DEI PAZIENTI (follow-up superiore o inferiore a 6 mesi)

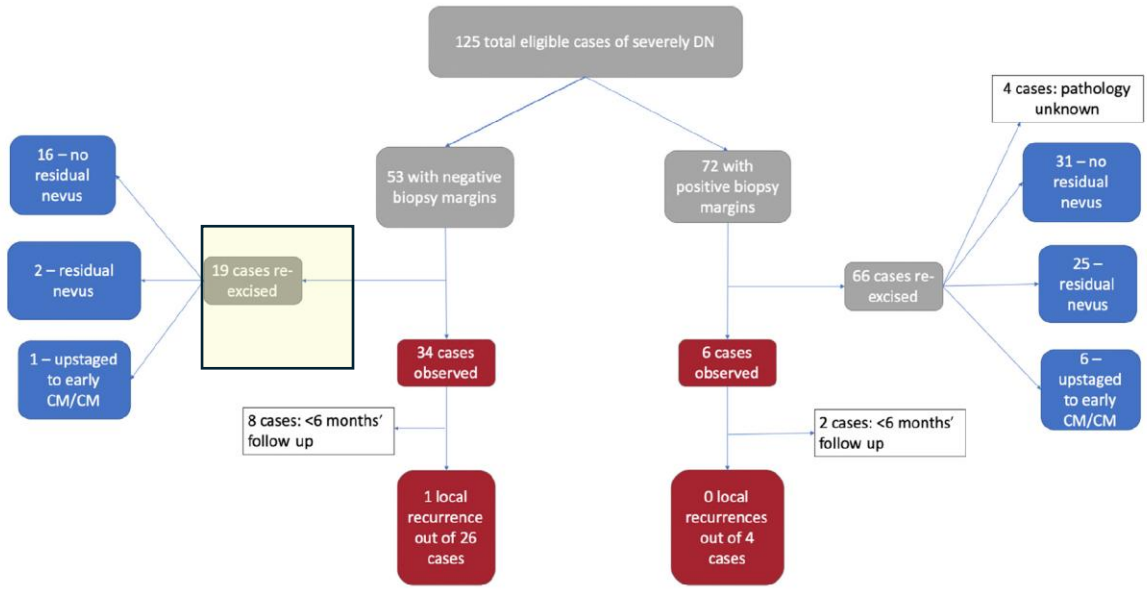


Fig 1. Schematic for outcomes of clinically observed versus re-excised severely dysplastic nevi by initial biopsy intent (excisional vs partial) and margin status (negative vs positive). *CM*, Cutaneous melanoma; *DN*, dysplastic nevi.

LIMITI DEGLI STUDI INDIVIDUATI E CONSIDERAZIONI FINALI DA PARTE DEGLI ESPERTI

Per il CTS ed il panel di esperti, i 2 casi di melanoma riportati in Fleming 2020 (n.1 nei rescissi e n.1 negli osservati) e il caso riportato in Engeln 2017 (n.1 caso nei re-escissi) appaiono come casi dubbi rispetto alla diagnosi originale e alla procedura di escissione, portando all'esclusione di questi dall'analisi finale ovvero a non considerarli come eventi relativi alla "comparsa melanoma". Questi infatti appaiono più come "melanoma residuo". Sono stati quindi considerati n. 0 eventi su 101 pazienti sottoposti a ri-escissione e n. 0 eventi su 213 pazienti in osservazione / valutazione al follow up (Engeln 2017 e Fleming 2020)

Tabella -Caratteristiche degli studi inclusi

Referenza Studio: Autore, Anno, Paese, disegno studio	**Caratteristiche dei partecipanti**	**Ri-escissione:**	**Osservazione**	**Durata del follow up**	**Esiti definiti nei metodi**
Engeln 2017; Stati Uniti; Studio retrospettivo	N. 451 partecipanti con nevo displastico e severa atipia; Età media in anni: 43.3; Donne: 53%; Sottogruppo con margini negativi: n. 82;	36.6% n. 82 con margini liberi "free + free but close"	63.4% n. 187 con margini liberi "free + free but close"	Mediana: 11.9 anni (IQR 9.00-14.8)	Incidenza di melanoma;
Fleming 2020; Sati Uniti; Studio di coorte retrospettivo	N. 125 partecipanti con nevo displastico e severa atipia; Età mediana in anni: 64; Donne: 3.2%; Sottogruppo con margini negativi: n. 53	n. 85 (68%); n.19 con margini negativi	40 (32%) n. 34 con margini negativi (n. 26 con follow-up > 6 mesi)	Mediana: 7.5 anni (range: 0.6-17.5)	Incidenza di nevo residuo; Incidenza di melanoma

Tabella -Valutazione del rischio di *bias* degli studi inclusi nell'analisi dei dati

Studio	Bias due to confounding	Selection bias	Bias in classification of intervention	Bias due to deviation from intended intervention	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result	Overall Bias
Engeln 2017	Serious Risk	Serious Risk	Moderate Risk	Low Risk	Serious Risk	Moderate Risk	Low Risk	Serious Risk
Fleming 2020	Serious Risk	Serious Risk	Moderate Risk	Low Risk	Moderate Risk	Serious Risk	Low Risk	Serious Risk

*Valutazione effettuata nella Revisione Sistematica di Vuong 2018

APPENDICE 1L. Evidence to Decision Framework

Quesito: *Nei pazienti con diagnosi istologica di nevo displastico di alto grado completamente asportato (con margini negativi), la ri-escissione del sito chirurgico, rispetto al solo follow-up clinico, è più efficace nel ridurre il rischio di comparsa di nevo ricorrente o melanoma, senza compromettere la qualità della vita e contenendo il rischio di complicanze chirurgiche (es. infezioni, cicatrici)?*	
POPOLAZIONE	Pazienti adulti (incluse donne in gravidanza e allattamento) e bambini a cui è stata asportata una lesione cutanea refertata come nevo displastico di alto grado (diagnosi istologica) asportata completamente (margini negativi). Stratificazione per: adulti (età >18 anni) e bambini; fattori di rischio per melanoma (scottature in età infantile, familiarità, fototipo, numero dei nevi, numero nevi displastici); presenza/assenza follow-up del paziente.
INTERVENTO	Ulteriore intervento di allargamento/radicalizzazione della lesione diagnosticata come nevo displasico di alto grado**,** quando è stata già completamente asportata (trattandolo di fatto come melanoma in situ).
CONFRONTO	Osservazione
ESITI PRINCIPALI	Comparsa di nevo ricorrente o melanoma, qualità della vita, complicanze chirurgiche (infezione, cicatrice)
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di alta qualità metodologica, valutate con la checklist AMSTAR 2 di studi randomizzati controllati (RCT) o di studi osservazionali. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di buona qualità, sono selezionati RCT o studi osservazionali**.**
SETTING	Qualsiasi *setting*

PROSPETTIVA	SSN

Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
X Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	**ESITI DI EFFICACIA:** **a. Ricorrenza Del Nevo (riduzione/non ricorrenza come effetto desiderabile dell'intervento)** In Fleming 2020 viene riportato l'esito "nevo residuo" piuttosto che "nevo ricorrente". Per tale motivo non è stato considerato. **b. Qualità Della Vita (miglioramento come effetto desiderabile dell'intervento)** Nessuno studio incluso ha riportato l'esito. **c. Comparsa/Sviluppo di Melanoma (riduzione/assenza come effetto desiderabile dell'intervento)** **Per l'esito sono stati inclusi e descritti n. 2 studi:**	Dei casi resecati, due hanno ricevuto una diagnosi successiva di melanoma, ma uno è stato escluso dall'analisi per mancanza di dati sui margini. Il caso rimanente è stato oggetto di discussione

	1. Engeln 2017 **-Osservati** (n. 187 margini negativi): Non si sono verificati casi di melanoma recidivante nello stesso sito iniziale del nevo displastico in tutti i pazienti che non sono stati sottoposti a ri-escissione. **-Re-Escissi:** Dei 165 pazienti sottoposti a ri-escissione del nevo displastico (di cui 82 con margini negativi), n. 2 (1,2%) hanno ricevuto una diagnosi di melanoma dopo ri-escissione della lesione. Un paziente aveva i margini negativi alla biopsia e per l'altro il dato sul coinvolgimento dei margini non era disponibile (e per tale motivo non è stato considerato nella analisi dei dati ovvero in meta-analisi). Nel paziente con margini negativi, l'istologia iniziale era stata segnalata come da moderata a grave atipia *"e ulteriori caratteristiche insolite"*. La ri-escissione, eseguita circa 1 mese dopo la biopsia originale, ha mostrato un quadro "gravemente atipico di proliferazione melanocitaria, compatibile con melanoma maligno. Profondità Breslow 0,27 mm". Il paziente non ha avuto eventi successivi significativi legati al melanoma a 13 anni di follow-up. **NOTA:** per questo specifico paziente non è stato riportato il dettaglio sul tipo di escissione iniziale, se era stato sottoposto a shave o a escissione ellittica. Nella pubblicazione infatti viene riportato in generale che solo il 38.8% dei pazienti (n. 175) aveva avuto una escissione shave ma è riportato il dettaglio per questo specifico paziente. **2. Fleming 2020** **Risultati:** Di n. 125 pazienti con diagnosi di nevo displastico, n.85 (68 %) erano stati re-escissi (n. 4 dei quali in altra sede) e n. 40 (32,0%) sono stati osservati clinicamente. **OSSERVATI:** Dei n. 40 casi osservati, n. 34 (85%) avevano i margini negativi alla biopsia iniziale. Dei n. 30 casi osservati con diagnosi di nevo displastico e follow-up > 6 mesi (mediana 7,5; intervallo 0,6-17,5 anni), n. 26 su n. 34 avevano i margini negativi e n. 4 su n. 6 margini positivi, n. 1 recidiva locale di melanoma in situ si	dagli esperti (componenti del comitato tecnico scientifico e panel a causa di dubbi sulla diagnosi originale e sulla procedura di escissione, portando alla sua esclusione dall'analisi finale (Engeln 2017,). Stesse valutazioni rispetto agli eventi riportati nello studio condotto da Fleming 2020.

	è sviluppata nel sito bioptico iniziale di un nevo displastico asportato (n.1 caso di melanoma in situ su n. 26 pazienti tutti con margini negativi in pazienti osservati). **RE-ESCISSI:** n. 19 degli n. 85 pazienti re-escissi (22,4%) avevano margini bioptici negativi; n.1 paziente era stato "upstaged to early melanoma" su n.19 (5,3%). **COMMENTI E LIMITI DEGLI STUDI INDIVIDUATI E CONSIDERAZIONI FINALI** I 2 casi di melanoma riportati in Fleming 2020 (n.1 nei ri-scissi e n.1 negli osservati) e il caso riportato in Engeln 2017 (n.1 caso nei ri-escissi) appaiono come casi dubbi rispetto alla diagnosi originale e alla procedura di escissione, portando alla esclusione dall'analisi finale. Questi infatti appaiono più come melanoma residuo piuttosto che sviluppo/comparsa di melanoma. Per tale motivo, questi 3 casi non sono stati presi in considerazione e non risultano quindi eventi di comparsa/sviluppo di melanoma nel sito iniziale, né nel gruppo dei re-escissi né in quello degli osservati. Sono stati quindi considerati 0 casi su 101 pazienti sottoposti a ri-escissione e 0 casi su 213 pazienti in osservazione / valutazione al follow up (Engeln 2017 e Fleming 2020). E' stata effettuata la valutazione della qualità delle prove tramite tabelle GRADE di sintesi narrativa considerando quindi i dati suddetti (Appendice 1 L._SoF in Evidence to Decision Framework).	Coerentemente con il giudizio degli esperti, gli autori di entrambi gli studi giungono alle stesse considerazioni e conclusioni finali ovvero: i nevi displastici con atipia severa vengono frequentemente ri-escissi per timore che queste lesioni possano rappresentare un melanoma in fase iniziale ma nella serie di pazienti considerati questi non hanno dimostrato di

SUMMARY OF FINDINGS TABLE (NARRATIVA)

Outcomes	NARRATIVE		№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	OSSERVAZIONE	**RI-ESCISSIONE**			
Melanoma_ (margini free + free but close)	Osservazione: 0/213;	Ri-escissione: 0/101	314 (2 non-randomised studies)[1,2]	⊕◯◯◯ Very low[a,b,c]	esito giudicato "critico"

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello poichè entrambi gli studi sono stati giudicati a rischio di bias serio; b. NA; c. Abbassato di 2 livelli per imprecisione per basso numero di partecipanti

References

1.Engeln K, Peters K, Ho J et al. Dysplastic nevi with severe atypia: long-term outcomes in patients with and without re-excision. J Am Acad Dermatol 2017; 76:244–9

2.Fleming NH, Shaub AR, Bailey E, Swetter SM. Outcomes of surgical re-excision versus observation of severely dysplastic nevi: A single-institution, retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2020 Jan;82(1):238-240. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.033. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31325549

sviluppare un melanoma successivo nello stesso sito bioptico durante il follow-up a lungo termine quando non è stata eseguita la ri-escissione e che la ri-escissione di routine di tutti i nevi altamente displastici potrebbe non essere necessaria (Engeln 2017). Sono giustificati ulteriori studi prospettici per valutare la necessità di ri-escissione in

		margini completamente sottoposti a biopsia e in base al tipo di biopsia eseguita (ad es. di 2 mm) (Fleming 2020).
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○Moderati ○ Piccoli	**ESITI DI SICUREZZA** **- Comparsa di Melanoma (aumento come effetto indesiderabile dell'intervento):** come sopra in quanto sono stati considerati n. 0 casi su 101 pazienti sottoposti a ri-escissione e n. 0 casi su 213 pazienti in osservazione / valutazione al follow up (Engeln 2017 e Fleming 2020).	Rispetto all'esito comparsa di melanoma, così come descritto anche negli

x Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	(Giudizio: Irrilevanti) **-Complicanze Chirurgiche quali cicatrici e infezioni (aumento come effetto indesiderabile dell'intervento):** nessuno studio ha valutato direttamente tali esiti. (Giudizio: non so)	studi inclusi (Engeln 2017), sulla base dei dati ottenuti questi suggeriscono come la sola osservazione potrebbe essere considerata sicura piuttosto che effettuare una ri-escissione e come una mancata ri-escissione dei nevi displastici non comporti un rischio di successivo di melanoma metastatico. Mentre per i

		potenziali danni (pur non essendo stati valutati direttamente negli studi) gli autori dello studio (Engeln 2017) concludono e suggeriscono come la ri-escissione dei nevi displastici potrebbe prevedere maggiori rischi di infezione e cicatrici e di costi sanitari.

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
X Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	**Complessivamente la certezza delle prove è "molto bassa"**	

Valori e Preferenze C’è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità X Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o variabilità	Dalla ricerca effettuata non sono stati individuati studi relativi ai “valori e preferenze dei pazienti” nel contesto specifico (Appendice 1C). E’ stato, infatti, reperito un solo studio ma non direttamente correlabile agli esiti predefiniti. Lo studio riguarda piuttosto l’esigenza da parte dei pazienti che si sottopongono a valutazione di ottenere informazioni appropriate e dettagliate durante tutto il percorso diagnostico di una lesione sospetta. **Al-Shakhli D. et al. 2006** **Obiettivo dello studio:** indagare il disagio psicologico durante il processo diagnostico di una lesione sospetta. **Materiali e Metodi**: Il disagio psicologico è stato misurato nelle fasi di pre e post-diagnosi utilizzando scale standard di misurazione dell'ansia e una misura specifica dello studio di soddisfazione per il trattamento. Da una coorte di 463 pazienti in un periodo di 6 mesi, n. 324 pazienti, che erano stati sottoposti ad indagini per una lesione cutanea sospetta, hanno acconsentito a prendere parte allo studio. **Risultati:** Secondo i punteggi ottenuti, il 27% delle donne all'arrivo in clinica ha riportato livelli di ansia	Il Panel all’unanimità assegna un giudizio di “probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità” rispetto agli esiti considerati come importanti e critici. Dalla letteratura non sono emerse particolari indicazioni

	clinicamente elevati, rispetto al 10% degli uomini (p <0,0001). I pazienti a cui era stata fatta subito una diagnosi benigna hanno riportato una riduzione dell'ansia (p<0,0001), ma i pazienti che necessitavano di una biopsia hanno riportato livelli di ansia elevati. I pazienti che hanno ricevuto una diagnosi post-istologica di melanoma maligno hanno riferito che il periodo prima di effettuare l'istologico è stato ancora più angosciante rispetto all'attesa e alla ricezione dei risultati (p<0,01). La qualità della vita dei pazienti prima della diagnosi era eccellente, ma il funzionamento emotivo (p<0,05), l'insonnia (p<=0,001) e lo stato di salute globale (p<=0,001) sono peggiorati durante tutto il processo diagnostico per quei pazienti a cui è stata infine diagnosticata la malattia. I pazienti hanno riferito elevati livelli di soddisfazione per le visite e il trattamento, indipendentemente dalla diagnosi, ma hanno riportato la necessità di ottenere ulteriori informazioni. Questo studio ha implicazioni per tutti gli operatori sanitari coinvolti nell'erogazione delle cure. Il processo diagnostico di una lesione sospetta è evidentemente una fase "critica" e richiede una certa organizzazione per soddisfare le esigenze psicosociali e informative dei pazienti che si sottopongono a valutazione. **BIBLIOGRAFIA** 1. H. Al-Shakhli, D. Harcourt and J. Kenealy. Psychological distress surrounding diagnosis of malignant and nonmalignant skin lesions at a pigmented lesion clinic. Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery 2006 Vol. 59 Issue 5;	su valori e preferenze dei pazienti e gli studi considerati non hanno valutato gli esiti quali "complicanze e qualità della vita".

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto x Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so	**EFFETTI DESIDERABILI DI EFFETTUARE LA RI-ESCISSIONE:** irrilevanti nella riduzione dell'incidenza di melanoma rispetto alla sola osservazione. **EFFETTI INDESIDERABILI DI EFFETTUARE LA RI-ESCISSIONE:** irrilevanti (melanoma) Mancanza di dati provenienti dalla letteratura sulle complicanze chirurgiche (cicatrici e infezioni).	Gli effetti desiderabili nell'effettuare una ri-escissione rispetto alla sola osservazione sono irrilevanti a fronte di effetti indesiderabili irrilevanti/non evidenti (da quanto emerso in letteratura per la mancanza di dati su complicanze della ri-escissione

		quali eventuali infezioni/cicatrici). Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili quindi probabilmente **non favorisce** l'effettuazione della ri-escissione ma piuttosto dell'osservazione / follow-up (valutazione del Panel: probabilmente favorisce il confronto).

Accettabilità L’intervento è accettabile per i principali stakeholders?degli effetti		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No X Probabilmente no ○ Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura per gli aspetti che riguardano l’accettabilità dell’intervento non sono stati individuati studi diretti nella popolazione specifica oggetto di studio.	In mancanza di studi ad hoc sull’accettabilità dell’intervento, l’effettuare una ri-escissione probabilmente non è un intervento accettabile rispetto a effettuare una osservazione /follow-up). La raccomandazione alla non ri-escissione

		viene supportata anche dal vantaggio che si raggiungerebbe in termini di riduzione di potenziali effetti indesiderati, riduzione dei costi a carico sia dei pazienti che del SSN e non ultimo riduzione delle liste di attesa.

SINTESI DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
EFFETTI DESIDERABILI della riescissione	**Irrilevanti**	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI della ri-escissione	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		Varia	**Non so**
QUALITA' DELLE PROVE	**Molto bassa**	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI E PREFERENZE PAZIENTI rispetto agli esiti considerati	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	**Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità**	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	**Probabilmente a favore del confronto**	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ della **ri-escissione**	No	**Probabilmente no**	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	**X**	○	○	○

CONCLUSIONI

Raccomandazione

"Il panel suggerisce che, in assenza di prove scientifiche evidenti, un ulteriore intervento di allargamento/radicalizzazione di un nevo displasico di alto grado, quando è stato già completamente asportato con escissione a losanga, non appare necessario"

Giustificazione

Poichè è notorio che la diagnosi differenziale tra nevo displastico con displasia di alto grado e melanoma iniziale è una diagnosi differenziale complessa e difficile anche per patologi esperti, nei casi controversi il panel suggerisce, per una decisione definitiva, di rimandare ad una correlazione clinico patologica da implementare caso per caso.

In assenza di prove scientifiche evidenti o comunque scarse e di qualità molto bassa, la raccomandazione alla non ri-escissione viene supportata anche dal vantaggio che si raggiungerebbe in termini di riduzione di potenziali effetti indesiderati, riduzione dei costi a carico sia dei pazienti che del SSN e non ultimo riduzione delle liste di attesa.

Il Panel ha concluso che la raccomandazione è da considerarsi condizionata in quanto la certezza delle prove è molto bassa. Gli effetti desiderabili sono irrilevanti a fronte di effetti indesiderabili irrilevanti o comunque non evidenti per mancanza di dati riportati in letteratura ma potenzialmente verificabili (complicanze della ri-escissione rispetto ad eventuali infezioni/cicatrici). Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili quindi probabilmente non favorisce l'effettuazione della ri-escissione ma è a favore dell'osservazione / follow-up (valutazione del Panel: probabilmente favorisce il confronto). Anche le dimensioni dei valori dei pazienti (valutazione del Panel: probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità) rispetto agli esiti considerati come critici e importanti e dell'accettabilità (probabilmente non è accettabile effettuare una ri-escissione rispetto alla osservazione /follow-up) sono a favore della osservazione piuttosto che della ri-escissione. Il Panel si è confrontato ampiamente sulla decisione in merito a questo punto: la dimensione irrilevante degli effetti desiderabili

della ri-escissione rispetto alla sola osservazione/follow-up e le implicazioni per il paziente, gli operatori e in termini di organizzazione e costi sanitari ha portato il panel a formulare una raccomandazione condizionata contro l'intervento di ri-escissione che potrebbe risultare non necessario rispetto al solo follow-up (certezza delle prove molto bassa).

Considerazioni per i sottogruppi

Nella letteratura scientifica selezionata e valutata non sono emersi dati utili per l'analisi dei sottogruppi indicati nei PICO relativa agli specifici esiti considerati per questa raccomandazione. Non sono state fatte particolari considerazioni su eventuali sottogruppi.

Considerazioni per l'implementazione

Queste raccomandazioni verranno disseminate mediante pubblicazione sul sito SNLG dell'ISS, sul sito istituzionale ADOI.it, mediante newsletter agli iscritti ADOI e successivamente attraverso i mezzi di diffusione delle altre società partecipanti al panel

Monitoraggio e valutazione

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze in ambito scientifico, è necessario prevedere un aggiornamento delle Raccomandazioni di buona pratica clinico assistenziale almeno ogni tre anni.

Nel caso in cui dovessero rendersi disponibili nuove evidenze che modifichino la forza e/o la direzione della raccomandazione, è prevista una revisione parziale o completa del documento di RBPCA. Nell'aggiornamento, sia completo che parziale, verranno utilizzati gli stessi processi e metodi adottati per la produzione di nuove RBPCA.

Priorità della ricerca

Alla luce del fatto che la raccomandazione formulata risulta essere condizionata, in relazione alla scarsità di evidenze scientifiche disponibili sull'argomento e alla bassa qualità delle prove, si rende necessario attuare protocolli di ricerca finalizzati ad ottenere una letteratura scientifica di maggiore qualità, per ottenere prove di elevata qualità e più forte

Ciò è particolarmente rilevante nei Paesi in cui l'asportazione del nevo viene eseguita con una metodica di escissione a losanga a differenza di quelli in cui viene eseguito mediante shaving.