



# *Sconfiggere* **IL MELANOMA**

---

*Prevenzione e terapie target  
nel nuovo paradigma  
dell'oncologia di precisione*





© 2021 Competere – Policies for sustainable development.

All rights reserved.

Competere does not take institutional positions on public policy issues.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing from Competere.

Please direct inquiries to:

Competere – Policies for sustainable development

Piazza San Salvatore in Lauro, 13 - 00186, ROMA, RM, ITALY

+39 39 06 97842491

[info@competere.eu](mailto:info@competere.eu)

[www.competere.eu](http://www.competere.eu)

Questo paper è stato realizzato da Competere - Policies for sustainable development con il supporto di Novartis Farma S.p.A.



L'incidenza del melanoma cutaneo è andata crescendo negli ultimi anni, soprattutto tra i giovani. Alle sofferenze per i malati e le loro famiglie si somma l'aumento dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Le attività e gli strumenti di prevenzione e diagnosi, e il nuovo paradigma dell'oncologia di precisione dimostrano di migliorare o allungare la vita dei pazienti e consentono di contenere i costi.

Le istituzioni possono favorire le attività di prevenzione e ottimizzare il trattamento della patologia.

Questo documento intende presentare al decisore politico l'impatto del melanoma e delineare possibili strategie di prevenzione e contenimento attraverso una serie di raccomandazioni, anche sulla base delle *best practice* internazionali.

## KEY FINDINGS

- / Il melanoma è il tumore della cute più frequente nei maschi sotto i 50 anni e il terzo più frequente nelle donne sotto i 50 anni.
- / I principali fattori di rischio del melanoma sono: genetici e fenotipici - in particolare il fototipo cutaneo chiaro - e ambientali, quali l'elevata esposizione ai raggi UV e l'utilizzo di lettini abbronzanti (soprattutto al di sotto dei 30 anni di età).
- / Secondo le stime di AIRTum e Aiom i casi di melanoma sono aumentati del 20% nell'ultimo anno (2020 su 2019) con un'incidenza maggiore nelle fasce di popolazione giovani. Anche il numero dei decessi è cresciuto costantemente tra il 2011 e il 2017.
- / L'emergenza Coronavirus ha avuto un impatto anche sulla diagnosi e sulle conseguenti terapie per il melanoma. Come sottolineato dall'Intergruppo Melanoma Italiano (IMI) si è verificata una riduzione di un terzo delle visite di controllo e delle biopsie nel 2020 rispetto al 2019. Ciò potrebbe comportare ritardi nella

diagnosi del tumore della pelle che rischia di essere individuato solamente in uno stadio più avanzato e più complicato da curare.

- / La prevenzione e la diagnosi precoce aiutano a diminuire l'incidenza del melanoma e ad aumentare le probabilità di sopravvivenza e piena guarigione. Consentono anche una riduzione dei costi sociali ed economici, in particolare per il SSN e le famiglie dei malati.
- / Le attività di prevenzione e cura del melanoma sono il risultato della ricerca scientifica. La diagnosi precoce e le innovazioni terapeutiche introdotte dallo sviluppo scientifico hanno riscritto la storia di questa malattia.
- / L'oncologia di precisione offre nuove prospettive per la definizione delle strategie terapeutiche del melanoma. Le terapie target si sono rivelate efficaci nel trattamento dei pazienti in cui è verificata la presenza della mutazione BRAF, sia nella fase più avanzata, che nella fase adiuvante ovvero nei casi di potenziale recidiva.
- / Le mutazioni del gene BRAF si verificano nel 45-50% dei casi di melanoma. Determinare lo stato di queste mutazioni, attraverso uno specifico test, è essenziale per identificare il corretto percorso terapeutico del paziente e la potenziale sensibilità ad un trattamento personalizzato.
- / Per diminuire l'incidenza del melanoma, favorire un minore impatto sulla collettività (SSN) e garantire la migliore qualità di cura ai pazienti sono auspicabili alcune azioni da parte delle istituzioni e del decisore pubblico:
  - > Implementare campagne informative e di sensibilizzazione sull'importanza della prevenzione;
  - > Prevedere programmi di screening secondario relativamente alle categorie di cittadini più a rischio, includendoli nei LEA;
  - > Garantire l'inserimento del test BRAF nei LEA non solo per i pazienti in stadio metastatico;
  - > Definire dei percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA) a livello regionale.

# Indice

01.	Introduzione	p. 1
02.	Il melanoma in Italia	p. 5
03.	Prevenzione e diagnosi precoce, una coppia vincente	p. 9
04.	Mutazione BRAF: riconoscerla e sconfiggere il tumore	p. 13
05.	Raccomandazioni di <i>policy</i>	p. 17





# 01.

# Introduzione

Il melanoma della cute è causato dalla trasformazione maligna dei melanociti, le cellule presenti nello strato più profondo dell'epidermide che producono e contengono la melanina. Può essere conseguenza della degenerazione di un nevo, ma anche originarsi sulla cute integra.

Il melanoma si sviluppa in **due fasi**:

- 01. Crescita orizzontale.** Le cellule tumorali si diffondono prevalentemente in modo localizzato nell'epidermide. Questa fase può durare anche alcuni anni;
- 02. Crescita verticale.** Il melanoma acquisisce maggiore aggressività con l'invasione dei vasi ematici e linfatici, evento associato ad elevata probabilità di sviluppo di metastasi loco-regionali o a distanza<sup>1</sup>.

Le cellule tumorali possono diffondersi nel resto dell'organismo attraverso i vasi linfatici e/o i vasi sanguigni: nel primo caso raggiungono i linfonodi, nel secondo intaccano organi vitali quali polmoni, fegato, cervello, ecc. Dal punto di vista del rischio di sviluppare metastasi, la pericolosità del melanoma è tanto più elevata quanto maggiore è lo spessore massimo (in millimetri) del tumore<sup>2</sup>.

Il melanoma è tra i principali tumori che colpiscono i giovani. I dati sull'incidenza nella popolazione italiana rivelano che si tratta del secondo tumore più frequente nei maschi sotto i 50 anni e il terzo più frequente nelle donne sotto i 50 anni<sup>3</sup>.

Il rischio di insorgenza del melanoma cutaneo è legato a diversi fattori: genetici, fenotipici, ambientali nonché alle potenziali combinazioni di questi.

/ Tra i **fattori genetici e fenotipici** si annoverano il fototipo cutaneo chiaro (car-

---

1 Ascianto, P., e Airtum Working Group, Neoplasie per singole sedi, in Aiom - Airtum (a cura di), I numeri del cancro in Italia 2019, 2019.

2 Aimac & Aimame, Il Melanoma, La Collana del Girasole, Edizione Speciale n.9, 2017.

3 Aiom, Linee Guida Melanoma, Edizione 2019.

nagione e occhi chiari, capelli biondi o rossi, fototipo 0-1-2), un elevato numero di nevi e in particolare di nevi displastici<sup>4</sup>, presenza di grandi nevi melanocitici congeniti (>20 cm)<sup>5</sup>. Circa il 10% dei pazienti affetti da melanoma possiedono almeno un familiare di primo grado affetto dalla medesima patologia. Di questi casi famigliari, circa il 20% (15-30%) sono portatori di una mutazione in geni di suscettibilità al melanoma<sup>6</sup>;

- / Il **fattore di rischio ambientale** più significativo è l'esposizione ai raggi UV sia in rapporto alle dosi assorbite sia al tipo di esposizione (intermittente) e anche all'età (il rischio è superiore nell'età infantile e adolescenziale). I soggetti esposti a raggi UV hanno il doppio delle possibilità di sviluppare un melanoma rispetto ai soggetti non esposti ed è un fattore maggiormente incisivo per gli individui appartenenti al fototipo chiaro<sup>7</sup>. I lettini abbronzanti sono considerati una delle cause del melanoma, soprattutto per gli individui di giovane età, come dimostrano diversi studi scientifici <sup>8</sup>
- / Un altro fattore di rischio è rappresentato dalle ustioni solari (danno acuto da esposizione a fonti naturali o artificiali di UV) e dalla quantità totale di esposizione agli UV nel corso della vita<sup>9</sup>.

---

4 Neo atipico, di aspetto diverso da quello dei nevi comuni per dimensioni, irregolarità dei margini, colore disomogeneo. Inoltre, è spesso piatto, ma potrebbe avere anche una parte rialzata rispetto alla superficie cutanea.

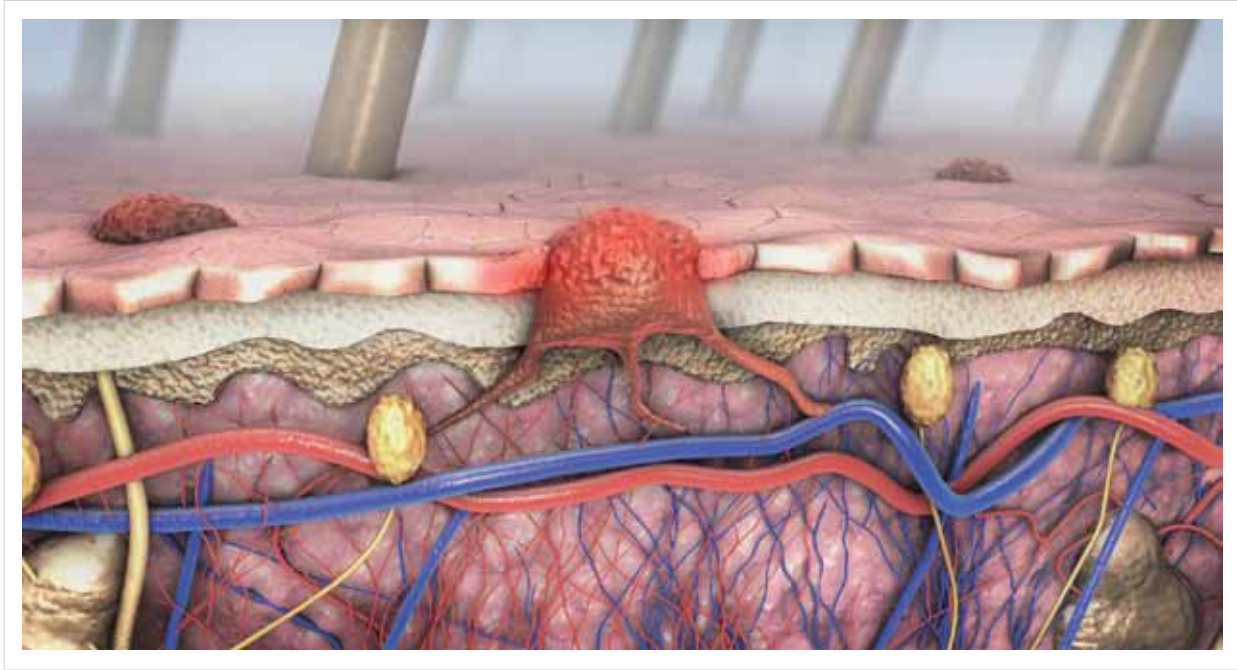
5 Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 10, International Agency for Research on Cancer, Lione, 2010.

6 Aiom, Linee Guida Melanoma 2019, 2019.

7 Ibidem.

8 International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer, The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review, International Journal of Cancer, 2007; pp. 1116-1122.

9 Ibidem.



*Illustrazione in 3D del melanoma*

### *Gli stadi del melanoma*

Cinque livelli di avanzamento del tumore definiscono gli stadi del melanoma. Più il numero rimane basso, meno diffusione si è verificata e meno grave sarà il decorso della malattia. **Come vengono classificati gli stadi?**

**STADIO 0** Il tumore è ancora confinato negli strati superiori della pelle. Le cellule cancerose sono presenti solo nello strato più esterno della pelle e non si sono sviluppate in profondità. Per indicare questo stadio viene utilizzato anche il termine “in situ”. Non c’è evidenza che il tumore si sia diffuso ai linfonodi o ai siti distali.

**STADIO I** Il melanoma ha raggiunto uno spessore fino a 2 millimetri. È possibile che si sia verificata una ulcerazione del tessuto, seppure non è pre-condizione di questo stadio. Non c’è evidenza che il tumore si sia diffuso ai linfonodi o ai siti distali. Esistono due sottoclassi del melanoma a stadio I (IA e IB);

**STADIO II** Si caratterizza per lo spessore e la presenza di possibile ulcerazione. Non c’è evidenza che il tumore si sia diffuso ai linfonodi o ai siti distali. Esistono tre sottoclassi del melanoma a stadio II (IIA, IIB e IIC);

**STADIO III** Si distingue per il coinvolgimento dei linfonodi e la possibile presenza di ulcerazione. Nel melanoma in stadio III, lo spessore non ha più rilevanza. Il tumore è diffuso ai linfonodi più vicini (regionali) attraverso i vasi linfatici;

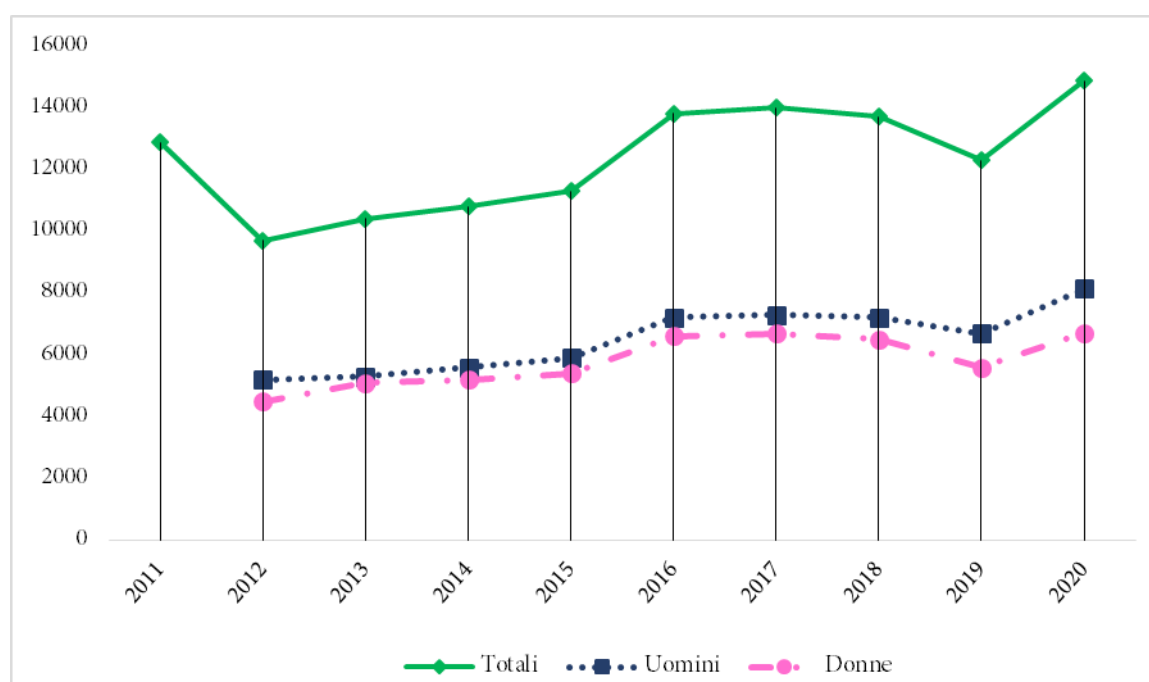
**STADIO IV** Il melanoma si è spostato dal sito primario e dai linfonodi regionali per raggiungere altre parti del corpo. I siti di metastasi più comuni sono a livello dei vari organi vitali, (polmoni, organi addominali, cervello e ossa) e tessuti molli (pelle, tessuto sottocutaneo) e a livello dei linfonodi distali (linfonodi che si trovano al di fuori della zona dove il tumore si è originato).

## 02.

# Il Melanoma in Italia

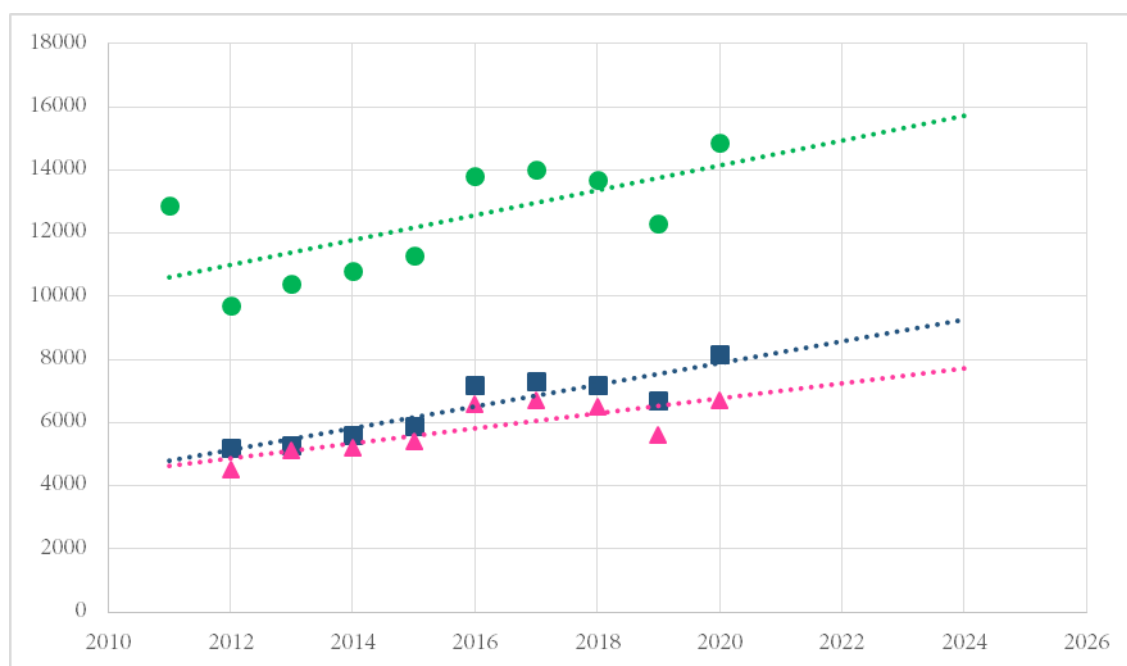
I nuovi casi tumorali sono andati crescendo nell'ultimo decennio, passando dai 9.700 del 2012 ai 14.863 del 2020. In particolare, come sottolineato anche dall'ultimo rapporto Aiom-AIRTum, nel 2020 si è verificato un incremento dell'incidenza del melanoma del 20% rispetto al 2019 e del 15% rispetto al dato del 2011.

Figura 1 - Numero di nuovi casi tumorali relativi a melanoma, totale e per sesso



Fonte: rielaborazione su dati Aiom-AIRTum (2011-2020)

Figura 2 – Incidenza dei nuovi casi tumorali e tendenza lineare al 2024, totali e per sesso



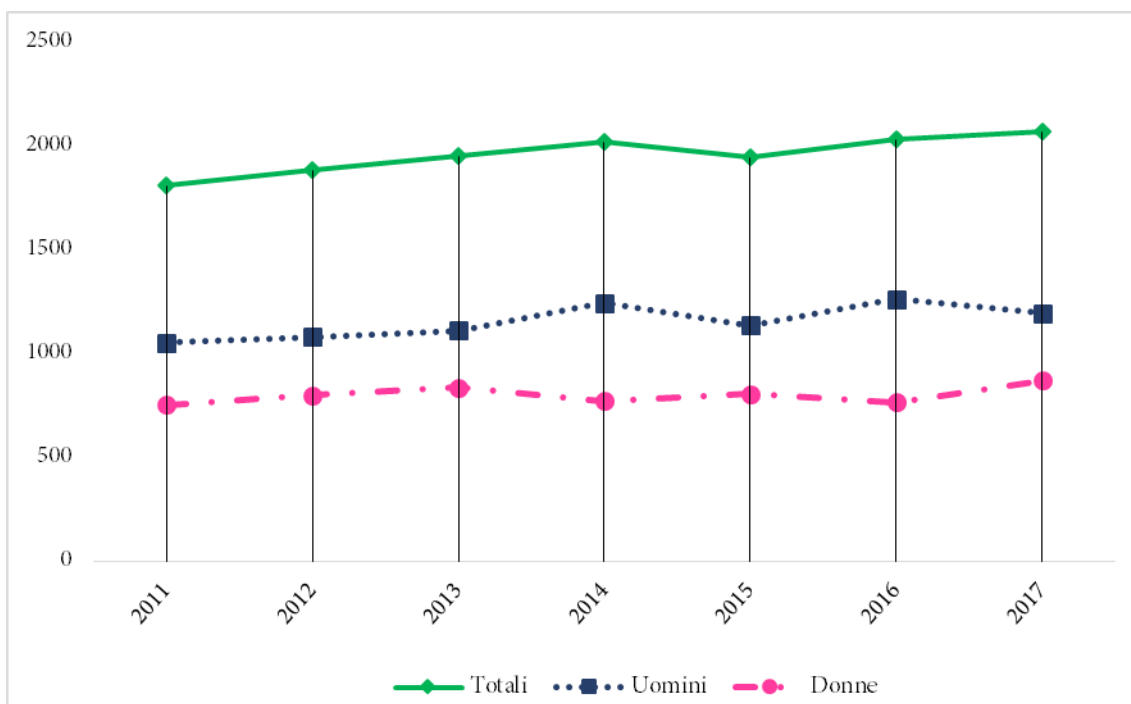
Fonte: rielaborazione su dati AIRTum (2011-2020)

L'incidenza del melanoma si è rivelata crescente tra le fasce di popolazione mediamente giovani. Se si guarda alla variazione del parametro su base annua, tramite i pool statistici AIRTum<sup>10</sup>, è preoccupante notare quanto sia incrementata negli ultimi anni quella relativa alla popolazione under-50. Tanto che nella fascia di età inferiore a 50 anni rappresenta il secondo tumore per incidenza nei maschi e il terzo nelle femmine. Nel 2014 la variazione annuale del rischio cumulativo è stata del 6% e il trend, seppur con minore inerzia, ha avuto continuità nel 2015.

**“L'incidenza del melanoma è in aumento tra le fasce di popolazione più giovani”**

<sup>10</sup> Sono stati presi in considerazione i pool statistici AIRTum 2010-2018.

Figura 3 – Decessi causati da melanoma, numero totale e per sesso

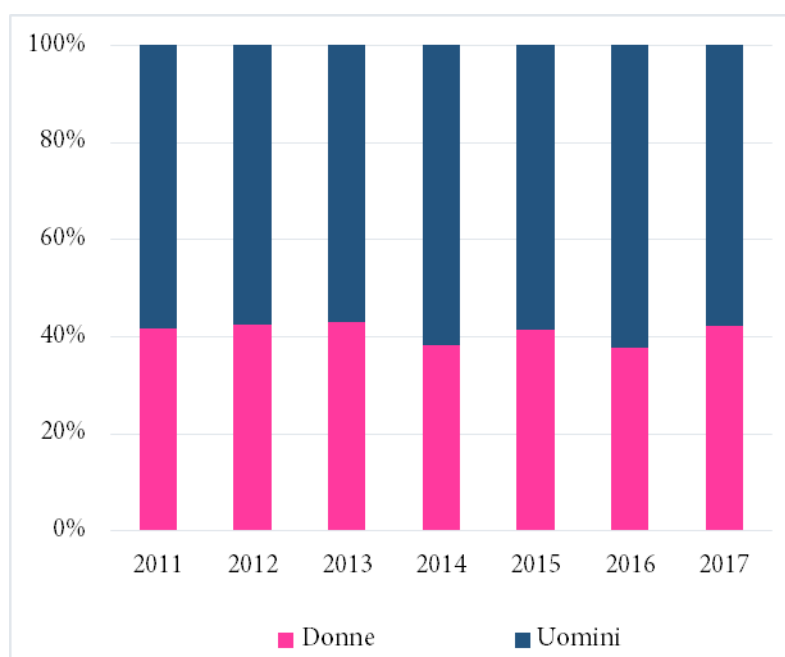


Fonte: rielaborazione su dati AIRTum (2011-2020)

I dati AIRTum sui decessi causati dal melanoma rivelano che nell’anno 2017 il totale è stato 2065. Vi è una marcata prevalenza degli individui di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile.

**“Nel 2017 i decessi causati dal melanoma sono stati 2065”**

Figura 4 – Quota percentuale di decessi causati da melanoma per sesso (su totale decessi)



Fonte: rielaborazione su dati AIRTum (2011-2020)

È necessario sottolineare, per completare il quadro sintetico sull'Italia, come l'emergenza Coronavirus abbia comportato un cambiamento significativo nella frequenza delle visite di controllo. Quest'ultima nel 2021 ha subito una flessione significativa rispetto ai dati del 2020, come rivela l'indagine "L'impatto del Covid-19 su conoscenza, percezione e attitudine alla prevenzione del melanoma" condotta dall'Osservatorio «Gli Italiani e il melanoma» di BVA Doxa. Emerge anche un aumento importante del tempo intercorso dall'ultima mappatura dei nei per coloro che dichiarano di non averla fatta di recente.

In generale, come anche sottolineato dall'Istat nel Rapporto Annuale 2020, l'emergenza sanitaria ha avuto un impatto significativo sulla quantità e il tipo di offerta del sistema sanitario che è stato costretto a riorganizzarsi rapidamente e nel modo più efficiente in base alle risorse a disposizione, sia di strutture che di personale. I dati disponibili, riferiti ad alcune regioni, confermano che i servizi sanitari regionali hanno reagito limitando l'offerta ordinaria di servizi, rinviando gli interventi programmati differibili e scoraggiando la domanda non urgente. Nel caso della dermatologia, l'Intergruppo Melanoma Italiano (IMI) ha registrato una riduzione di un terzo delle visite di controllo e delle biopsie nel 2020 rispetto al 2019. Ciò potrebbe comportare ritardi nella diagnosi del tumore della pelle che rischia di essere individuato solamente in uno stadio più avanzato e più complicato da trattare.



03.

# *Prevenzione e diagnosi precoce, una coppia vincente*

I numeri del melanoma in Italia descrivono uno scenario allarmante che vede aumentare il rischio per la fascia di popolazione più giovane.

**La prevenzione è l'approccio più conveniente nell'ottica costi-benefici per ridurre il numero di casi di melanoma e arrivare ad una diagnosi precoce che permetterebbe di intervenire tempestivamente. La diagnosi precoce è vitale per garantire la più lunga sopravvivenza ai malati, per limitare i costi del sistema sanitario e quelli a carico dei pazienti.**

**La luce solare è considerata un fattore causale primario per il melanoma insieme ai fattori genetici. È stata, infatti, individuata una relazione stretta tra il tipo di esposizione ai raggi UV (UV-A e UV-B), l'età ed il rischio di sviluppare un melanoma.**

**L'esposizione ai raggi UV conferisce un rischio doppio di sviluppare un melanoma rispetto ai soggetti non esposti e aumenta marcatamente negli individui appartenenti al fototipo chiaro (il rischio relativo è da 2 a 4 volte superiore il fototipo I<sup>II</sup>).**

I dati GLOBOCAN 2008, inoltre, fanno emergere un nuovo trend crescente tra le cause del melanoma: **l'esposizione ai raggi UV artificiali attraverso solarium o lettini abbronzanti.** Nel 2008, i nuovi casi di melanoma cutaneo diagnosticati in 15 Paesi

---

<sup>11</sup> Ascierio, P., Melanoma, in AIRTum, I numeri del cancro in Italia 2019, 2019.

dell'Unione Europea, inclusa l'Italia, e nei tre Paesi appartenenti all'European Free Trade Association (Islanda, Svizzera e Norvegia) sono stati 63.942. Di questi si stima che 3.438 (5.4%) si possano attribuire all'utilizzo di sistemi di abbronzatura artificiali. Le donne rappresentano la maggioranza dei casi (2.341), mentre sono poco più di 1000 i casi che si sono verificati negli uomini<sup>12</sup>. Il rischio relativo per l'esposizione ai raggi UV da fonte artificiale è addirittura doppio rispetto a quello derivante dai raggi solari.

Per tali ragioni la **fase di prevenzione primaria** prevede alcune raccomandazioni:

- / Evitare di esporsi in modo continuativo alla luce solare specialmente durante le ore centrali della giornata (in Italia tra le 11.00 e le 15.00 ora legale). In tali ore l'irraggiamento del sole e il grado di intensità delle radiazioni ultraviolette è massimo;
- / Particolare attenzione deve essere dedicata ai bambini e ai neonati i quali vanno sottratti all'esposizione diretta fino all'età di un anno. Le scottature solari in età pediatrica aumentano il rischio di sviluppare melanoma in età adulta;
- / È consigliabile proteggere le zone corporee usualmente fotoesposte per maggior tempo e più frequentemente interessate da scottature solari quali naso, labbra, orecchie, collo, spalle, cuoio capelluto;
- / Utilizzare creme con filtro solare o altri metodi di foto-protezione in associazione a periodi di esposizioni ridotti il più possibile. È raccomandato applicare le creme più volte durante la giornata;
- / Evitare l'esposizione a fonti artificiali di raggi UV finalizzati all'abbronzatura (per es. lettini abbronzanti o lampade solari). Questa previsione è indirizzata soprattutto agli individui di età inferiore ai 35 anni<sup>13</sup>.

Per ciò che attiene alla prevenzione secondaria, le opzioni individuate dalle principali linee guida internazionali sono molteplici e, se combinate, possono raggiungere un livello elevato di efficacia nella diagnosi precoce del melanoma<sup>14</sup>. Le raccomandazioni fornite da Aiom, sono chiare: ogni individuo in età adulta dovrebbe **eseguire un controllo dermatologico della cute almeno annuale per tutta la vita**.<sup>15</sup>

È inoltre auspicabile effettuare periodicamente un autoesame cutaneo. Negli Stati Uniti, ad esempio, l'autoanalisi è arrivata ad individuare il 15-20% dei casi melanoma

---

12 GLOBOCAN 2008.

13 Le raccomandazioni sono fornite da diverse organizzazioni tra le quali Aiom, Intergruppo Italiano Melanoma (IMI) e Esmo.

14 Murali, S., et al., "Melanoma Epidemiology and Prevention", in Ricker, A.I., Melanoma. A Modern Multidisciplinary Approach, Springer, New Orleans, 2018.

15 Aiom, Melanoma. Informazioni per i pazienti, 2015.

trattati. Seppure tale percentuale sia considerata dagli specialisti ancora bassa, ne è stato osservato un considerevole aumento in seguito alla diffusione di campagne pubbliche finalizzate alla prevenzione con il coinvolgimento delle istituzioni e dei centri specialistici dermatologici locali<sup>16</sup>.

Sono stati individuati alcuni fattori ispettivi, relativamente a nevi o lesioni cutanee con caratteristiche diverse dagli altri, che devono necessariamente essere presi in considerazione e aiutano nell'individuazione di un potenziale melanoma. Lo **schema ABCDE** (Asimmetria, Bordo, Colore, Diametro, Evoluzione) aiuta a riconoscere il melanoma fin dalle fasi iniziali del suo sviluppo.

### *BEST PRACTICE - Quando la prevenzione è istituzionale: il caso austriaco*

L'impegno delle istituzioni, sia centrali sia locali, è fondamentale per poter giungere ad un elevato livello di prevenzione e diagnosi precoce. Recentemente, in diversi Paesi<sup>17</sup>, sono stati implementati programmi di prevenzione che partono dal livello educativo primario fino al coinvolgimento dei centri medici specializzati con il fine di sensibilizzare i cittadini verso i rischi di un'esposizione solare scorretta.

Per quanto riguarda le fasi di prevenzione e diagnosi precoce, il Governo australiano in coordinamento con quello neozelandese, ha provveduto a stilare e diffondere linee guida fondamentali per la gestione del melanoma a partire dagli anni '00. Tra le pratiche rivelatesi più efficaci è bene ricordare l'introduzione dell'autoesame cutaneo da parte del paziente seguendo lo schema ABCDE e l'accesso rapido a un primo controllo clinico con eventuale dermoscopia (specialmente per i casi sospetti)<sup>18</sup>.

La prevenzione ha prodotto i maggiori risultati. In Australia (dove si registrano i valori di incidenza di melanoma più alti nella popolazione di etnia caucasica), l'attuazione sistematica e continua dei programmi di prevenzione primaria ha fatto registrare un significativo declino del melanoma sottile invasivo in soggetti di età compresa tra i 15 e i 24 anni.

---

16 Weinstock, M.A., et al., "Melanoma Early Detection With Thorough Skin Self-Examination", in American Journal of Preventive Medicine, Volume 32, Issue 6, 2007, pp. 517-524.

17 Tra i principali si annoverano gli Stati Uniti, la Svezia, la Norvegia e il Regno Unito, dove le proiezioni sull'incidenza del melanoma hanno indicato un peggioramento nel prossimo decennio. Nel 2008, il programma "SunWise" negli Stati Uniti è riuscito a prevenire oltre 11.000 casi di cancro della pelle e 50 morti premature entro il 2015 con un risparmio stimato in 2-4\$ per ogni dollaro investito dal governo federale nella campagna istituzionale.

18 Papachristou, I., Bosanquet, N., "Improving the prevention and diagnosis of melanoma on a national scale: A comparative study of performance in the United Kingdom and Australia", in Journal of Public Health Policy, 2019.

La campagna SunSmart, lanciata negli anni '80, poi implementata ed estesa nei decenni successivi, includeva al suo interno diverse iniziative quali:

- / “Slip Slop Slap Seek Slide” che pubblicizzava le linee guida per la protezione dai raggi UV e dalle radiazioni solari
- / “No tan is worth dying for”, campagna basata su casi reali il cui scopo era illustrare le potenziali conseguenze dell'uso dei lettini da solarium.

Tutte le attività di sensibilizzazione sono state diffuse nei luoghi di lavoro e nelle scuole. Le pubblicità relative alle lampade e ai lettini abbronzanti sono state vietate nella maggior parte degli stati federali<sup>19</sup>.

Ulteriori campagne sono state concentrate sulla protezione solare dei bambini e sulla introduzione stabile di politiche nei centri per l'infanzia e nelle scuole con l'obiettivo rafforzare le misure di protezione contro i raggi ultravioletti durante le attività all'aperto e scoraggiare nei più giovani l'utilizzo dell'abbronzatura artificiale.

Il successo dell'iniziativa istituzionale australiana è confermato dai dati. L'incidenza del melanoma è aumentata pochissimo nell'ultimo decennio e nelle fasce 15-24 e 25-49 è addirittura diminuita, in controtendenza rispetto al resto del mondo<sup>20</sup>. Anche il tasso di diagnosi precoci è tra i più elevati, confermando l'efficacia della sensibilizzazione verso tutte le fasce di popolazione e gli investimenti affinché questo processo avvenga facilmente e rapidamente.

Il caso australiano dimostra come il successo dei programmi di educazione alla sicurezza sia fortemente legato alla lungimiranza delle istituzioni e ad una implementazione delle campagne pubbliche di sensibilizzazione che trova la massima efficacia nel lungo periodo e nell'ampio raggio di azione. In questo modo i benefici vengono diffusi ai singoli cittadini e ai pazienti, ma anche allo stesso sistema sanitario.

---

19 Montague, M., Borland, R., Sinclair, C., “Slip! slop! slap! and SunSmart, 1980–2000: skin cancer control and 20 years of population-based campaigning”, in *Health Educ Behav*, 2001; pp. 290–305.

20 Papachristou, I., Bosanquet, N., “Improving the prevention and diagnosis of melanoma on a national scale: A comparative study of performance in the United Kingdom and Australia”, in *Journal of Public Health Policy*, 2019.

04.

# *Mutazione BRAF: riconoscerla e sconfiggere il tumore*

Negli ultimi anni, la ricerca scientifica ha permesso di individuare alcune mutazioni alla base della proliferazione incontrollata delle cellule. Nel melanoma il **gene BRAF risulta mutato nel 45-50% dei casi**<sup>21</sup>. Il BRAF è un importante enzima (chinasi) facente parte di un meccanismo complesso (una cascata di segnali enzimatici chiamata MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases) che controlla i processi di crescita e di divisione cellulare<sup>22</sup>. Da un punto di vista dell'incidenza, secondo le stime Aiom, il melanoma con BRAF mutato si presenta nel 50% dei pazienti under30, mentre solo nel 25% degli individui con età uguale o superiore ai 70 anni.

La **mutazione BRAF stimola continuamente la proliferazione cellulare inclusa quella delle cellule in cui si è sviluppato il melanoma**, contribuendone all'espansione. Alcuni studi recenti sembrano confermare che i pazienti che presentavano la mutazione BRAF nelle lesioni metastatiche di melanoma mostravano una sopravvivenza minore rispetto ai pazienti con assenza di mutazione nel gene BRAF<sup>23</sup>.

La **mutazione BRAF-V600** non ha solo un significato prognostico ma, identificando

---

21 Kummerow, B., "Update on BRAF and MEK inhibition for treatment of melanoma in metastatic, unresectable, and adjuvant settings", in Expert Opinion on Drug Safety, 18:5, 2019, pp. 381-392.-

22 Aiom, Linee Guida Melanoma 2019, 2019.

23 Gholamreza Safee Ardekani et al., The Prognostic Value of BRAF Mutation in Colorectal Cancer and Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis, in PlosONE, 2012.

una potenziale sensibilità alla terapia target, garantisce al paziente l'accesso/eleggibilità a un'ulteriore opzione terapeutica. Il test finalizzato alla rilevazione della mutazione BRAF diventa così **fondamentale per l'individuazione del percorso terapeutico cui sottoporre i pazienti**. Specialmente in presenza di melanomi in stadio avanzato (IV stadio) e localmente avanzato (stadio III).

A conferma di ciò, Aiom e European Society for Medical Oncology (ESMO) inseriscono nella raccomandazione clinica per i melanomi allo Stadio III o IV la determinazione dello stato mutazionale con l'obiettivo di pianificare la strategia terapeutica più efficace<sup>24</sup>.

### *Precisione ed efficacia: le terapie target*

La medicina personalizzata rappresenta oggi il nuovo paradigma nel trattamento e cronicizzazione di gran parte delle neoplasie onco-ematologiche. Ciò si è reso possibile grazie a una diagnostica di precisione, in grado di analizzare con tecnologie sempre più all'avanguardia le alterazioni genetiche, e alla disponibilità di farmaci target che agiscono in modo mirato inibendo i meccanismi che alimentano il tumore<sup>25</sup>.

Questo nuovo approccio è finalizzato a creare **un percorso terapeutico personalizzato**<sup>26</sup>. È necessario a tal fine che la fase clinica venga integrata con valutazioni biomolecola riaccurate. Ciò può avvenire solamente attraverso il lavoro di laboratori specializzati e di alto livello e all'utilizzo di test specifici di cui usufruire anche nella fase di monitoraggio e perfezionamento della terapia.

Il potersi avvalere di un approccio di medicina personalizzata richiede, perciò, la **collaborazione tra diverse expertise mediche e il coinvolgimento del paziente nella scelta del percorso terapeutico migliore**.

Per quanto riguarda il melanoma della cute, all'interno del paradigma dell'oncologia di precisione, le terapie a bersaglio molecolare o terapie target si sono rivelate efficaci nel trattamento dei pazienti in cui è verificata la presenza della mutazione BRAF-V600. In questo caso, l'utilizzo dei farmaci inibitori della proteina mutata è ormai fortemente raccomandato nelle linee guida nazionali e internazionali<sup>27</sup>. Essi consentono un trattamento mirato a correggere la mutazione genetica che è causa della malattia

<sup>24</sup> ESMO, Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annal of Oncology, 2019.

<sup>25</sup> Badve, S., Kumar, G.L.,

<sup>26</sup> Ashley, E.A., Towards precision medicine, National Review of Genetics, 16;17(9), 2016, pp. 507-522.

<sup>27</sup> ESMO, Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annal of Oncology, 2019; Aiom, Linee Guida Melanoma 2019, 2019.

attraverso l'inibizione o la stimolazione del bersaglio molecolare tipicamente alterato in quella determinata malattia<sup>28</sup>.

**La terapia target**, fondata sulla precisione e sulla personalizzazione della terapia, **si è rivelata efficace sia nella fase metastatica, ovvero quando la malattia si è già diffusa in varie parti del corpo, che per il trattamento adiuvante** ovvero nella prevenzione delle recidive per i pazienti con melanomi ad alto rischio che presentano la mutazione BRAF.

### *Il rischio di recidiva e il ruolo delle terapie target nel trattamento adiuvante.*

Relativamente ai pazienti in stadio III, in presenza di mutazione BRAF, il rischio di recidiva dopo l'intervento chirurgico rimane infatti elevato e la prognosi significativamente peggiore. Nei pazienti con melanoma in stadio III, non sottoposti a terapia adiuvante dopo l'intervento chirurgico, il tasso di recidiva a 5 anni varia tra il 71% e l'85% dei casi<sup>29</sup>. Diventa essenziale poter contare su strategie terapeutiche efficaci come trattamenti adiuvanti per ridurre il rischio che la malattia si ripresenti in futuro.

L'intervento mirato e selettivo delle terapie a bersaglio molecolare ha assunto **crecente rilevanza anche all'interno del paradigma terapeutico adiuvante**.

I risultati di recenti studi scientifici hanno dimostrato i notevoli progressi dell'utilizzo di inibitori BRAF e MEK rispetto alle cure palliative in questo stadio della malattia. Sul follow-up a breve e lungo termine, la **sopravvivenza libera da recidiva è migliorata sensibilmente** con una riduzione significativa del rischio di recidiva nei pazienti trattati con terapia target<sup>30</sup>.

Le terapie target oggi permettono al paziente di avere maggiori possibilità di sopravvivere. Oltre che un impatto di grande portata sul singolo paziente, ciò costituisce un **vantaggio a livello sociale e nell'ottica costi-benefici per il sistema sanitario e, in generale, per la collettività**.

---

28 Aimac & Aimame, Il Melanoma, La Collana del Girasole, Edizione Speciale n.9, 2017.

29 Ascierto, P., et al., New paradigm for stage III melanoma: from surgery to adjuvant treatment, Journal of Translational Medicine, 2019 September, 18; 17: 315.

30 Schadendorf, D., "Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAFV600E or BRAFV600K mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial", in The Lancet Oncology, 2019.

Le raccomandazioni internazionali prevedono che tutti i pazienti candidati per la terapia adiuvante dovrebbero essere sottoposti a test per mutazioni BRAF prima di qualsiasi trattamento. Nonostante ciò, **questa tipologia di analisi non rientra nei LEA** (Livelli Essenziali di Assistenza) ossia l'insieme delle prestazioni e dei servizi che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ad es. ticket), con le risorse pubbliche.

Eppure la **determinazione dello stato mutazionale di BRAF è centrale nella scelta della migliore strategia terapeutica** per i pazienti che possono beneficiare, in presenza di mutazione, nel trattamento adiuvante. Nella fase metastatica infatti la determinazione dello stato mutazionale è oggi già entrata nella routine della scelta diagnostico-terapeutica..

### *Fare squadra!*

Una strategia terapeutica efficace non può prescindere da un approccio multidisciplinare alla patologia. Le osservazioni Aiom fanno il paio con quelle ESMO e i benefici derivanti da questa impostazione sono ormai riconosciuti dalla comunità scientifica.

Nel caso del melanoma i componenti del team possono essere diversi:

- / Dermatologi
- / Oncologi
- / Anatomopatologi
- / Radiologi e specialisti dello screening
- / Chirurghi
- / Dietisti
- / Psicologi
- / Operatori sociali<sup>31</sup>.

La presenza di un team multidisciplinare, dove la strategia terapeutica viene condivisa tra tutti i membri, garantisce risultati migliori per quanto riguarda i trattamenti, l'adozione delle linee guida basate sull'evidenza clinica, la riduzione delle tempistiche tra diagnosi e trattamento e comporta anche una più ampia comunicazione con il paziente nonché sostegno psicologico durante il percorso che deve affrontare.

---

<sup>31</sup> Cancer Council, Optimal cancer care pathway for people with melanoma, 2016.



05.

# Raccomandazioni di policy

L'emergenza Coronavirus ha avuto sicuramente un impatto anche nel caso del melanoma. Come riportato dall'IMI, infatti, si è verificata una riduzione di un terzo delle visite di controllo e delle biopsie per il melanoma nel 2020 rispetto all'anno precedente. Ciò potrebbe comportare ritardi nella diagnosi del tumore della pelle che rischia di essere individuato solamente in uno stadio più avanzato e più complicato da trattare.

La prevenzione, la diagnosi precoce e l'intervento selettivo e mirato, anche come nuovo paradigma nel trattamento adiuvante, sono gli strumenti con cui **diminuire l'incidenza del melanoma**, il relativo rischio di decesso, e aumentare la sopravvivenza delle persone trattate.

L'implementazione efficiente delle fasi di prevenzione e diagnosi precoce può **favorire il rapporto costi-benefici**, riducendo significativamente la dispersione di risorse pubbliche e garantendo maggiore benessere ai cittadini.

Per poter raggiungere il duplice obiettivo serve una strategia nazionale integrata con le politiche regionali e che tenga conto del coinvolgimento di tutte le parti del sistema. È, dunque, auspicabile che le istituzioni dedichino particolare attenzione all'informazione, alle politiche che promuovono la prevenzione e le cure più innovative. Si riporta qui di seguito **una serie di raccomandazioni** che il legislatore e le istituzioni pubbliche possono fare proprie per elaborare interventi efficaci nella cura del melanoma:

- 01.** Implementare **campagne di sensibilizzazione** rivolte a tutti i cittadini sui rischi dell'esposizione solare e l'utilizzo delle lampade abbronzanti artificiali, soprattutto in giovane età. Questa azione avrebbe un impatto significativo nelle fasi di prevenzione e diagnosi precoce, come dimostrano i casi di successo in Australia, Regno Unito, Paesi scandinavi

(dove il rischio è superiore a causa del fenotipo più diffuso), e Stati Uniti. L'attività di informazione deve essere pianificata a livello nazionale di concerto con le Regioni. Per avere successo si deve promuovere la diffusione capillare sul territorio presso siti specifici, scuole, luoghi pubblici e ambienti di lavoro, come dimostrano i successi altre campagne per la prevenzione di patologie diverse. Importante, all'interno di questa iniziativa, è il dialogo fra operatori del sistema sanitario e rappresentanti delle istituzioni per stabilire i principi fondamentali delle campagne ed agire nel modo più efficace ed efficiente possibile. Inoltre, risulta fondamentale la raccolta periodica dei dati attraverso questionari e punti di informazione al fine di monitorare la consapevolezza dei cittadini verso la patologia e le fasi di prevenzione e diagnosi (incluso l'autoesame periodico della cute). Per poter implementare nel modo migliore la policy è necessario puntare sui vari strumenti della comunicazione: tradizionali e digitali. Questi ultimi sono indicati per ottenere un feedback immediato da parte degli utenti nonché per la raccolta delle informazioni in tempo reale e la loro sistematizzazione in un database consultabile dagli specialisti e dalle istituzioni. Attenzione particolare, deve essere posta alle fasce di popolazione che fanno uso più frequente dei sistemi di abbronzatura artificiale. La legge vigente peraltro ne vieta l'utilizzo ai minorenni, ma non prevede sanzioni per coloro che violano la normativa;

- 02.** Prevedere **programmi di screening secondario** relativamente alle categorie di cittadini più a rischio (ad es. lavoratori esposti continuamente al sole). Lo screening è uno strumento efficace di prevenzione secondaria, utile per individuare una malattia in fase precoce, riducendo quanto più possibile i rischi derivanti dall'attività diagnostica. La caratteristica mirata di questa pratica permette di selezionare la popolazione destinataria in un'ottica di risparmio per le finanze pubbliche. È necessario che il decisore insieme agli specialisti individui le categorie passibili di un maggiore rischio e concentri verso di esse il proprio intervento. Gli screening devono prevedere la ripetizione degli esami a cadenze regolari con l'obiettivo di eseguire i test a un intervallo temporale tale da non consentire alla malattia di svilupparsi oltre una soglia che renderebbe difficile il trattamento. I programmi di screening secondario per il melanoma dovrebbero essere inseriti nei LEA considerando soprattutto l'ottica dei costi ridotti conseguente alle fasi preventiva e di diagnosi precoce;
- 03.** Garantire **l'inserimento del test BRAF nei LEA per garantire percorsi terapeutici personalizzati e quindi più efficaci**. Le terapie di precisione hanno dimostrato grande efficacia nei soggetti con mutazione BRAF. In particolare si

sottolinea l'esigenza di inserire il test BRAF nei pazienti con melanoma operabile di stadio III, per consentire una adeguata valutazione del miglior approccio terapeutico in fase adiuvante, soprattutto in considerazione dell'avvento della medicina di precisione che consente, oggi, di disporre di opzioni terapeutiche anche nella fase adiuvante.

- 04.** Definire e implementare adeguati percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) a livello regionale per i pazienti con melanoma. La finalità di questo intervento è quella di garantire univoci percorsi ai pazienti sulla base delle più recenti linee guida e raccomandazioni cliniche nazionali e internazionali per personalizzare il percorso terapeutico del paziente, ottimizzando le tempistiche di diagnosi e trattamento e proponendo modelli di cura innovativi.





Competere is an Italian think tank based in Rome and Bruxelles. Our aim is to understand the present in order to imagine and design a smarter future by developing policies and business models that foster innovation. By enhancing the public debate on what will be relevant issues we aim to promote prosperity, increasing freedoms and improving the coexistence of citizens. We rely on science and the experimental method to produce facts and pursue evidence that support smart and sustainable solutions for a broader open society.

Our network of diverse researchers, thinkers, advocates and activists share the common goal of building a more prosperous future by supporting critical thinking, in an age of prejudices, biases and returning ideologies.

By formulating ideas to improve our lives, producing and promoting policies and business models to foster innovation and develop better human technology design interaction. We are a place where citizens come together to think, brainstorm, discuss, research and advocate for a smarter world. Our doors are open to every individual and group that wants to bring fresh ideas and visions.

#### **ROMA**

Piazza San Salvatore in Lauro, 13 | 00186 - RM

#### **MILANO**

Via Podgora, 4  
20122 - MI

#### **BRUSSELS**

Avenue Des Nerviens, 67  
1040 Etterbeek - BRU

#### **WEBSITES & MAIL**

[competere.eu](http://competere.eu)  
[info@competere.eu](mailto:info@competere.eu)