



Raccomandazioni melanoma 2019

Opuscolo
per pazienti
e cittadini



Settembre 2019

TAPPA 01

Di cosa stiamo parlando

Il melanoma è una neoplasia che insorge dalle cellule pigmentate (i melanociti) della cute.

Più raramente, esso può avere origine però anche dalle mucose (es tratto digestivo o genitale) o dall'occhio (uvea). In Italia vengono diagnosticati circa 14.000 nuovi casi di melanoma all'anno e circa 2.000 decessi all'anno sono dovuti a questa malattia. La sopravvivenza a 5 anni del melanoma è pari all'87%. Il melanoma rappresenta il 9% dei tumori giovanili nel maschio (2° neoplasia più frequente) e il 7% dei tumori giovanili nelle donne (3° neoplasia più frequente).

I fattori di rischio principali sono stati identificati nel fototipo (es. pelle chiara con numerosi nevi), nella familiarità (es. mutazione germinale di CDKN2A) e nell'esposizione ambientale ai raggi UV (es. intense esposizioni solari o di lampade artificiali).

→ **La diagnosi precoce, unita a una tempestiva rimozione chirurgica del melanoma ed eventuali trattamenti oncologici, rappresentano oggi la strategia vincente per assicurare le migliori probabilità di guarigione ai pazienti**



Le mutazioni nel melanoma

→ Il melanoma cutaneo è una delle neoplasie con più alto carico di mutazioni nel DNA delle cellule tumorali. Negli ultimi anni sono state identificate delle mutazioni somatiche (cioè non ereditarie) nelle cellule di melanoma che coinvolgono i geni BRAF, NRAS e cKIT. L'analisi di questi geni può essere molto utile per caratterizzare biologicamente il melanoma.

La mutazione del gene BRAF si riscontra in circa il 45-50% dei casi di melanoma cutaneo ed è più frequente nei pazienti più giovani. Questa alterazione genetica promuove la crescita cellulare tumorale. La mutazione di BRAF più frequente è la V600E (circa 90% dei casi), seguita dalla V600K.

In circa il 20-30% dei melanomi cutanei si riscontra invece la mutazione del gene NRAS (principalmente mutazione Q61) e generalmente quest'ultima esclude la coesistenza della mutazione in BRAF (cosiddette mutazioni mutualmente esclusive). La mutazione di NRAS coinvolge più tipicamente i melanomi che insorgono nelle zone cutanee esposte cronicamente al sole.

Infine in una percentuale variabile tra 1-3% dei melanomi cutanei può essere rilevata la mutazione del gene c-KIT. Tuttavia, questa mutazione è molto più frequente nei casi di melanoma a insorgenza dalle mucose (20%) o nelle estremità del corpo (es. pianta del piede, circa 15%).

TAPPA 03

Il test per la determinazione della mutazione di BRAF

Negli algoritmi di terapia per il melanoma la determinazione della mutazione BRAF riveste un ruolo chiave nella selezione dei trattamenti medici.

→ **Il test è raccomandato nel caso di melanoma in stadio avanzato (es in presenza di metastasi a, distanza oppure melanoma con metastasi locoregionali che non possono essere operate) oppure nel caso di melanoma in stadio III radicalmente operato (es melanoma con metastasi ai linfonodi locoregionali radicalmente operate)**

Il test per la determinazione della mutazione di BRAF viene eseguito sul materiale istologico a disposizione del laboratorio (es biopsia o lesione da melanoma resecata) e si avvale delle moderne tecniche di biologia molecolare (es next-generation sequencing; pirosequenziamento; real-time PCR), talvolta queste metodiche possono essere integrate con le analisi di immunoistochimica.

Il test può essere eseguito sulla lesione metastatica oppure sulla lesione primitiva resecata e può essere ripetuto qualora ci fosse la disponibilità di nuovo materiale biotico nel corso della progressione tumorale (es nuove metastasi).





TAPPA

04

La scelta della terapia sulla base della mutazione BRAF

La presenza della mutazione di BRAF ha un significato prevalentemente predittivo.

Infatti, la sua presenza identifica un paziente che può giovare del trattamento con farmaci orali a bersaglio molecolare (inibitori di BRAF in associazione a inibitori di MEK). Tuttavia bisogna precisare che anche nel melanoma con mutazione di BRAF può essere efficace un trattamento con immunoterapia. In assenza di mutazione di BRAF il trattamento da prendere in considerazione è l'immunoterapia (non essendo efficaci i farmaci BRAF e MEK inibitori).

Oggi il trattamento con BRAF e MEK inibitore o con immunoterapia può essere proposto sia nel melanoma in stadio IV (con metastasi a distanza) o stadio III non operabile (es melanoma con voluminose linfadenopatie non resecabili), sia a scopo adiuvante nel melanoma in stadio III radicalmente operato (con metastasi ai linfonodi locoregionali)



Le mutazioni di NRAS e cKIT

La determinazione della mutazione di NRAS può essere utile per l'inserimento dei pazienti con melanoma avanzato in studi clinici sperimentali.


Ad oggi, il trattamento indicato nei pazienti con mutazione di NRAS è l'immunoterapia: non esistono infatti farmaci approvati che abbiano NRAS come bersaglio molecolare.

La mutazione di cKIT può identificare un melanoma potenzialmente responsivo alla terapia con farmaci inibitori di cKIT (es imatinib). Questi farmaci sono indicati a fallimento dell'immunoterapia nel melanoma metastatico.



TAPPA

05



La determinazione delle mutazioni nei melanomi delle mucose e dell'uvea

Il melanoma che insorge dalle mucose (es tratto digestivo o genitale) presenta una più elevata incidenza di mutazioni del gene cKIT rispetto al melanoma della pelle. Generalmente, pur se la frequenza di mutazioni di BRAF è bassa, si consiglia di richiedere comunque il test di BRAF anche nel melanoma mucosale e, qualora negativo, eseguire il test per cKIT. Quest'ultimo può infatti identificare pazienti che possono giovare del trattamento con cKIT inibitori dopo immunoterapia.

Il melanoma che insorge nell'uvea (occhio) generalmente presenta una bassa incidenza di mutazione di BRAF, mentre presenta una più elevata frequenza (fino al 50%) di mutazione dei geni GNAQ e GNA11. Al momento non sono disponibili farmaci a target molecolare per queste alterazioni genetiche. Si consiglia comunque di sottoporre anche il melanoma dell'uvea alla ricerca della mutazione di BRAF.

TAPPA
06

TAPPA
07

La gestione multidisciplinare del melanoma

Data la complessità delle scelte terapeutiche e la disponibilità di nuovi trattamenti, **si raccomanda un approccio multidisciplinare per la cura del melanoma.**

→ Se possibile i casi dovrebbero essere discussi nell'ambito di gruppi dedicati alla patologia. In tal modo, potrà essere rivalutata la necessità di eseguire la caratterizzazione mutazionale della malattia ogni qualvolta sia ritenuto necessario per un corretto approccio terapeutico.



Vuoi avere sempre con te sul tuo smartphone o tablet i quaderni informativi?



Puoi consultarli con l'app PINO

PINO (Pazienti Informati Notizie Oncologia), l'app di **Fondazione AIOM** consente di consultare facilmente le informazioni per i pazienti anche su smartphone e tablet



INFORMAZIONI PER I PAZIENTI



- L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), AIRTUM, Fondazione AIOM, PASSI e PASSI D'ARGENTO, SIAPEC-IAP hanno pubblicato **I numeri del cancro in Italia 2019**. Il documento completo è disponibile al link www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/
- L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ha aggiornato nel 2019 le **Linee Guida Melanoma**. Il documento completo è disponibile sul sito di AIOM (www.aiom.it).



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Nöe, 23 - 20133 Milano - I piano - Tel. +39 02 26 68 33 35
fondazioneaiom@fondazioneaiom.it - www.fondazioneaiom.it - www.tumoremaeveroche.it