

2013



GRUPPO DI STUDIO
TUMORI DELLA CUTE



IL MELANOMA IN STADIO AVANZATO



A cura di:

Marcella Ocelli (coordinatrice)

Fabrizio Carnevale

Federica Grosso

Paolo Pochettino

Pietro Quaglino

Andrea Sponghini

Il documento è stato valutato e validato dal gruppo di studio sui

TUMORI DELLA CUTE così composto:

Cesare Barbera, Michele Bertero, Fabrizio Carnevale, Enrico Colombo, Alessandra Farnetti,

Massimo Gattoni, Angela Giacalone, Elena Francesca Giacone, Stefano Guzzetti,

Marino Landra, Giuseppe Macripò, Maurizio Norat, Marcella Ocelli, Cinzia Pala,

Carlo Palenzona, Alberto Pisacane, Paolo Pochettino, Pietro Quaglino, David Rondonotti,

Gianluca Rossotto, Luigi Santoro, Maria Scatolini, Rebecca Senetta, Maria Tessa,

Tiziana Venesio, Alessandro Zaccagna.

Indice

Chirurgia	pag. 4
Terapie locali	pag. 4
– perfusione isolata dell'arto	
– elettrochemioterapia	
Terapia sistemica	pag. 5
– chemioterapia	
– target therapies e terapia biologica	
Inibitore di BRAF	pag. 6
– Vemurafenib (ZELBORAF)	
– Dabrafenib e Trametinib	
Mutazione di C-KIT	pag. 9
Mutazione degli oncogeni GNAQ e GNA11	pag. 10
Immunoterapia	pag. 10
– Ipilimumab (YERVOY)	
– ANTI-PD1	
Riassunto Pratico	pag. 12

Bibliografia

IL MELANOMA IN STADIO AVANZATO

Il melanoma metastatico in fase avanzata presenta una prognosi infausta, con una sopravvivenza mediana di 8-10 mesi ed un tasso di sopravvivenza a 5 anni inferiore al 10%(1, 2).

CHIRURGIA

La chirurgia deve essere intesa solo ad intento radicale e può essere riservata solo a pazienti che abbiano un solo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica (con coinvolgimento di soli 1 o 2 organi), asportabile, preferibilmente nei tessuti molli o linfonodali, in questi casi tale approccio può impattare favorevolmente sulla sopravvivenza (5). La sopravvivenza a 5 anni dei soggetti con metastasi polmonari o ai tessuti molli asportate va dal 14 al 33% (6.7).

Richiedere sempre la determinazione dello stato mutazionale di BRAF e di c-Kit (2).

La chirurgia riduttiva non ha indicazione, se non ad intento palliativo, in caso di lesioni particolarmente sintomatiche o con evidente impatto sulla qualità di vita (quali le lesioni cerebrali o le localizzazioni secondarie gastrointestinali a rischio di sanguinamento o perforazione), laddove i possibili benefici clinici superino i rischi chirurgici.

TERAPIE LOCALI

Per i pazienti che presentino un primo episodio di secondarismo in transit vi è indicazione all'exeresi con margini istologicamente liberi (2-4).

In caso di impossibilità ad eseguire una resezione chirurgica radicale oppure in caso di plurime riprese loco regionali cutanee esclusive, possono essere intrapresi trattamenti locali (2-4).

Lo sviluppo di metastasi cutanee è un evento frequente nell'evoluzione del melanoma (circa 20% dei casi) (8).

Le metastasi cutanee possono essere singole, regionali o disseminate. Sono sempre necessarie procedure di stadiazione per escludere metastasi linfonodali o viscerali.

In presenza di lesioni singole o localizzate, l'escissione chirurgica è il trattamento di prima scelta. In sostituzione alle procedure chirurgiche complesse si può ricorrere alla radioterapia nel trattamento di lesioni localmente avanzate, a scopo palliativo nonostante il melanoma sia relativamente radio-resistente (9).

- PERFUSIONE ISOLATA D'ARTO

In presenza di localizzazioni cutanee multiple ma limitate ad un singolo arto (preferibilmente l'arto inferiore), il trattamento di scelta è la perfusione isolata d'arto (ILP). E' una tecnica che permette il raggiungimento di concentrazioni di chemioterapico (nello specifico il melphalan) nell'arto



interessato 15-25 volte maggiori rispetto a quelle ottenute con la somministrazione sistemica, con ridotti effetti collaterali. L'aggiunta del TNF può indurre un potenziale incremento dei tassi di risposta (10, 11)

- **ELETROCHEMIOTERAPIA**

Recentemente, per il trattamento di lesioni neoplastiche cutanee, è stato proposto l'utilizzo della elettrochemioterapia (ECT), che combina elettroporazione e chemioterapia e permette di aumentare l'azione di farmaci citotossici che normalmente non attraversano con facilità la membrana cellulare, e che consente di ottenere percentuali di risposta dal 60% fino al 90% dei pazienti.

L'ECT è un trattamento locale delle metastasi cutanee; il cui limite può consistere nella ridotta attività su lesioni di maggiori dimensioni. Trova la sua indicazione nei casi non responsivi o recidivati dopo ILP.

In presenza di localizzazioni cutanee al tronco, capo collo, o disseminate, può essere effettuata o da sola o in associazione a un trattamento sistemico, da scegliere in base alle indicazioni precedentemente riportate (12).

TERAPIA SISTEMICA

Fino a poco tempo fa lo scopo del trattamento del melanoma localmente avanzato non operabile oppure metastatico poteva considerarsi quasi esclusivamente palliativo. L'efficacia complessiva di differenti strategie antineoplastiche è piuttosto limitata, a causa dell'elevata resistenza a tutte le forme di trattamenti convenzionali, compresa la chemioterapia, radioterapia e immunoterapia. I farmaci chemioterapici, disponibili da molto tempo (dacarbazina, fotemustina, temozolomide, sali di platino, paclitaxel..) hanno dimostrato un effetto modesto, non curativo nella maggior parte dei casi. Tali farmaci, benché capaci di indurre una risposta tumorale sia in monoterapia che in schemi di combinazione di polichemioterapia, anche in caso di associazione con l'immunoterapia, non hanno mai dimostrato un miglioramento in sopravvivenza (2-4).

- **CHEMIOTERAPIA**

Il trattamento con dacarbazina in monoterapia è considerato un trattamento standard a livello mondiale, utilizzato come braccio di controllo in confronto con altri farmaci nuovi o con combinazione di chemioterapici (2-5, 13).

Fotemustina e temozolomide sono state confrontate con la dacarbazina in termini di efficacia e di tollerabilità in due studi di fase III, entrambi hanno dimostrato la non inferiorità in termini di risposte obiettive (10-20%), tempo a progressione (2-3 mesi) e sopravvivenza globale (5-8 mesi) (2-4, 14, 15).

Sia fotemustina che temozolomide possono rappresentare delle valide alternative alla dacarbazina, specie in caso di presenza di localizzazioni cerebrali, perché trattasi di farmaci in grado di attraversare più facilmente la barriera ematoencefalica. (14,15). Alcuni studi di polichemioterapia contenenti cisplatino, dacarbazina, vimblastina/vindesina (CVD) o dacarbazina, carmustina, cisplatino e tamoxifene (Regime Dartmouth) hanno dimostrato una percentuale di risposte maggiore rispetto alla sola dacarbazina (2- 4, 16,17).

Gli studi successivi tuttavia non hanno dimostrato differenze in sopravvivenza rispetto alla monoterapia (2-4, 18)

L'aggiunta dell'immunoterapia con interferone (IFN) e/o interleuchina 2 (IL2) alla polichemioterapia non ha determinato un vantaggio in sopravvivenza, a fronte di una maggiore tossicità, anche in caso di somministrazione sottocutanea e non endovenosa dell'IL2. (1-4, 19-22).

TARGET THERAPIES e TERAPIA BIOLOGICA

Negli ultimi anni, l'approccio terapeutico al paziente con melanoma metastatico in fase avanzata si è radicalmente trasformato grazie all'individuazione di farmaci in grado di riconoscere selettivamente specifici "target" espressi dalla cellula di melanoma, quali mutazioni a livello di pathways coinvolte nel processo di proliferazione o meta statizzazione, quali BRAF o C-KIT.

L'altra categoria di nuovi farmaci nel melanoma metastatico è rappresentata molecole che giocano un ruolo chiave nei meccanismi di controllo della reazione immunitaria

Due studi randomizzati hanno dimostrato un significativo incremento del tasso di risposta e/o della sopravvivenza rispetto alla chemioterapia standard rappresentata dalla dacarbazina. (23, 24) .

- **INIBITORI DI BRAF**

Buona parte dei melanomi mostra mutazioni attivanti a livello dei proto-oncogeni NRAS o BRAF, componenti della via di trasduzione del segnale RAS-RAF-MEK-Erk (MAPK).

Il 40- 60% dei melanomi cutanei esprime una mutazione in BRAF. Le mutazioni del gene BRAF che sostituiscono la valina nella posizione dell'aminoacido 600 si traducono in proteine BRAF attivate in modo costitutivo, che possono provocare attivazione costitutiva del segnale a valle tramite la via di MAPK e proliferazione cellulare in assenza di fattori di crescita, normalmente fondamentali nella replicazione cellulare (25,26).

L'uso degli inibitori di BRAF e di altri targets a valle ha dimostrato un beneficio preclinico e clinico. Due studi di fase III randomizzati, che prevedevano l'utilizzo di due potenti e specifici inibitori di BRAF, vemurafenib o dabrafenib, hanno raggiunto una risposta parziale o completa nella metà dei casi, ma soprattutto un significativo aumento in sopravvivenza rispetto alla



dacarbazina, chemioterapico riconosciuto fino a pochi anni fa come il “gold standard” mondiale nel trattamento del melanoma metastatico (27).

- Vemurafenib (ZELBORAF)

Vemurafenib è un inibitore della serina-treonina chinasi BRAF, a basso peso molecolare, disponibile per via orale.

L'efficacia di Vemurafenib è stata valutata nello studio clinico di fase III (studio BRIM3) condotto in pazienti mai pretrattati con chemioterapia, esprimenti mutazione a livello di BRAF V600 ed assegnati casualmente a ricevere Vemurafenib 960 mg due volte/die oppure Dacarbazina 1000 mg/m² ogni 3 settimane (23) con miglioramenti significativi degli obiettivi co-primari di OS ($p < 0.0001$) e PFS ($p < 0.0001$), ottenendo un tasso di risposte globali del 48.4% vs 5.5%, benché tuttavia gli aggiornamenti successivi dei dati abbiano registrato la variazione dell' Hazard Ratio da 0.37 a 0.70, si tratta sicuramente di un successo mai ottenuto in precedenza con le terapie convenzionali.

Anche lo studio di fase II internazionale, a singolo braccio, condotto invece su 132 pazienti che avevano fallito un precedente trattamento chemioterapico, affetti da una malattia avanzata, esprimenti la mutazione di BRAF del tipo V 600E

(studio NP22657) ha raggiunto l'obiettivo primario di migliore tasso di risposta (CR + PR) del 53%, una sopravvivenza globale di 15.9 mesi, risultati veramente fuori dal comune, se si considera che si tratta di pazienti affetti da melanoma avanzato, ed ancor più in quanto pazienti pretrattati (28).

Il vemurafenib ha ottenuto pertanto l'approvazione FDA il 17 agosto 2011, EMA il 17 febbraio 2012 ed AIFA il 20/05/2013, nei pazienti affetti da melanoma avanzato, con malattia esprimente la mutazione a livello di BRAF V600.

In alcuni casi i pazienti mostrano iniziale risposta, dopo i primi 2 mesi di trattamento, ma progressione di malattia dopo altri due mesi. (29,30). D'altra parte, ci sono anche pazienti che hanno risposte che persistono anche per 18 mesi e che pertanto rimangono in terapia a lungo. (29, 31). Circa il 20% dei pazienti con Melanoma BRAF- mutato non sono sensibili alla terapia con inibitore di BRAF a causa di resistenza intrinseca (29, 32). E' importante conoscere quali siano i meccanismi alla base della comparsa di resistenza a seguito di una iniziale risposta. E' fondamentale sviluppare nuove strategie terapeutiche razionali per prevenire o superare tale fenomeno. Sono in fase di studio descritti molti meccanismi che possono essere alla base di resistenza a RAF inhibitors (29, 33, 34).

Oltre alla problematica della resistenza, vi è una forte esigenza di ricerca di strategie di combinazione, mirate a colpire insieme le diverse vie oncogeniche effettrici, nell'intento di superare

le tossicità associate all'utilizzo di inibitore di BRAF, come la comparsa di carcinoma squamocellulare della cute e di potenziare l'effetto dei due farmaci.

Parrebbe che i pazienti in trattamento con Vemurafenib, sviluppino mutazioni dei geni NRAS15 o MEK34, che sembrano potenziare il segnale attraverso la via RAS-MEK-ERK da riattivazione di MEK. Questa osservazione ha portato al suggerimento che la combinazione di inibitori di BRAF e MEK può potenziare inibizione della crescita cellulare tumorale. Mentre gli inibitori di BRAF possono solo inibire il segnale ERK nelle cellule con la mutazione, gli inibitori di MEK bloccano la via nelle cellule tumorali che in quelle normali. Pertanto dosi terapeuticamente accettabili di questi composti sono limitate dagli effetti collaterali associati l'inibizione della via di ERK nel tessuto normale, come l'intollerabile rash cutaneo (29, 31, 35).

- Dabrafenib e Trametinib

La combinazione di un altro Inibitore di BRAF, GSK2118436 (dabrafenib) e GSK1120212 (trametinib) è attualmente ampiamente indagata.

Il trametinib è un farmaco orale, inibitore selettivo di MEK 1 e MEK 2, che ha mostrato, all'interno di studi clinici, evidenza di regressione del tumore e stabilizzazione della malattia in pazienti con melanoma V600E e V600K positivo. In uno studio clinico di fase III il PFS è stato di 4,8 mesi per trametinib e 1,5 mesi per la chemioterapia (dacarbazina o paclitaxel). A 6 mesi il tasso di sopravvivenza globale (OS) era 81% nel gruppo in terapia con trametinib e il 67% nel gruppo chemioterapia, nonostante il crossover. Il 74% dei pazienti ha ottenuto una buona regressione tumorale, mentre il 22% ha avuto un'entità di regressione del tumore tale da qualificarsi come una risposta oggettiva confermata secondo i criteri RECIST.(36). Non sono stati osservati casi di CSCC, durante tale trattamento.

E' stato recentemente pubblicato uno studio di fase III di confronto tra dabrafenib e dacarbazina (37,38).Questo studio mostra una PFS mediana di 5,1 mesi per dabrafenib e 2.7 per la dacarbazina. L' ORR è stato confermato del 53% per dabrafenib e del 19% per la dacarbazina. Questo tasso di risposta è coerente con il risultato di uno studio di fase I in cui pazienti con melanoma avanzato, metastasi cerebrali non trattate, e altri tumori solidi ottenevano un ORR del 47% (39).

In vitro i modelli di Greger et al. Hanno dimostrato che la combinazione di questi inibitori determina un profondo arresto della crescita grazie all'instaurarsi di una variazione trascrizionale a valle. (29, 40)

Si può pertanto dedurre che la combinazione di un inibitore di BRAF e MEK, specificatamente, dabrafenib e trametinib, può superare la resistenza all'inibitore di BRAF dovuta alla comparsa di mutazioni a livello di NRAS e MEK, in vitro.

Questa ipotesi è stata testata in studi clinici di fase I/II, condotti su un numero esiguo di pazienti (29, 41-43) che confermano tassi di risposta del 76% in caso di terapia con dabrafenib e trametinib, rispetto al 54% con dabrafenib monoterapia (29,44). La mediana di sopravvivenza senza progressione di malattia nel gruppo con terapia di combinazione era 9,4 mesi, rispetto a 5,8 mesi nel gruppo monoterapia.

Questi risultati mostrano che la terapia di combinazione di dabrafenib e trametinib determina una minore incidenza di lesioni cutanee iperproliferative rispetto al trattamento singolo ed una buona tolleranza. (43)

Saranno condotti altri due studi di fase III con lo scopo di indagare l'attività degli inibitori di BRAF, nel primo lo schema dabrafenib più trametinib verrà confrontato con vemurafenib in monoterapia (NCT01597908), nell'altro invece dabrafenib in combinazione con trametinib verrà confrontato con dabrafenib in combinazione con un placebo (NCT01584648).

- MUTAZIONE DI C-KIT

Alcuni melanomi insorti in sede acrale, mucosale o in aree cronicamente esposte al sole e conseguentemente danneggiate dal sole, presentano mutazioni attivanti oppure amplificazione del recettore tirosin chinasi transmembrana di tipo III, KIT. Durante la progressione di malattia da superficiale agli stadi avanzati, metastatici, si è osservata la perdita di espressione di c-Kit, suggerendo la funzione oncosoppressiva di tale recettore (45- 49).

Tre studi di Fase 2 di pazienti affetti da melanoma metastatico trattati con imatinib mesilato, un inibitore ATP competitivo di diverse tirosin chinasi, compresa KIT, non ha dimostrato attività clinica (50-52).

Questi studi, tuttavia, erano maturati prima della scoperta delle mutazioni attivanti di KIT, nel melanoma e condotti senza selezionare i pazienti in base alla presenza di mutazioni e amplificazioni di KIT.

Diversi pazienti con melanoma possiedono alterazioni di KIT, tra cui una mutazione K642E nonché duplicazione del codone 7 dell'esone 11, alterazioni geniche associate ad una risposta ad imatinib mesilato di maggiore durata (53, 54).

Solo selezionate alterazioni di KIT sono veramente oncogeniche ed indicative di un possibile effetto terapeutico target guidato.

Gli studi condotti nei GIST hanno dimostrato la sensibilità ad imatinib mesilato delle mutazioni a livello di K642E e di N822K e la resistenza ad imatinib mesilato in caso di mutazioni a livello di V654A and D820Y (55- 57).

In accordo con tali risultati, durante il trattamento con imatinib mesilato, pazienti con melanoma caratterizzato da mutazioni associate a resistenza andavano incontro a progressione di malattia, mentre quelli con mutazioni a livello di K642E ed N822K manifestavano risposta al trattamento o stabilità di malattia (58).

Un recente studio di fase II, condotto su soli 25 casi, avrebbe confermato l'attività di imatinib mesilato in presenza di specifiche mutazioni, mentre le sole amplificazioni di KIT, così come le mutazioni a livello di NRAS parrebbero associate ad una non efficacia di imatinib mesilato (59).

- MUTAZIONE DEGLI ONCOGENI GNAQ E GNA11

Mutazioni a livello degli oncogeni GNAQ e GNA11 sono presenti nell'80% dei melanomi uveali. Queste mutazioni provocano l'attivazione della via di segnale RAF / MEK che culmina nella stimolazione della proteina-kinasi ERK1 / 2. L'inibizione combinata di questi percorsi con il MEK inibitore selumetinib (AZD6244) e l'inibitore di AKT MK2206 ha indotto una diminuzione sinergica della vitalità cellulare, risulta efficace nell'inibire la crescita tumorale in modelli di xenotrapianto nel topo. Questi risultati suggeriscono che l'inibizione di MEK e AKT può rappresentare un approccio promettente per la terapia mirata di pazienti con melanoma uveale metastatico. (60)

IMMUNOTERAPIA

La fuga dalla sorveglianza immunitaria è caratteristica del cancro, lo sviluppo di una strategia per migliorare l'immunità tumorale può essere una strategia terapeutica vincente (61, 62).

Il progressivo affermarsi di nuovi farmaci con azione a livello del sistema immunitario, quali ipilimumab ed anti PD1, ha permesso di osservare vantaggi in sopravvivenza (24, 63).

- Ipilimumab (YERVOY)

L'ipilimumab è un anticorpo monoclonale IgG1, umanizzato, diretto verso CTLA-4, un recettore presente sui linfociti T attivati, che regola normalmente la risposta immunitaria. Il legame tra ipilimumab e CTLA-4 si traduce in un potenziamento della difesa immunitaria ed una riduzione della tolleranza verso antigeni tumore-associati

i risultati degli studi clinici (24, 63) hanno dimostrato che i pazienti che sono stati trattati con Ipilimumab rispetto a quelli trattati con dacarbazina hanno dimostrato miglioramento nella sopravvivenza complessiva. In particolare tassi di sopravvivenza maggiore sono stati osservati a un anno (47.3% vs 36.3%), due anni (28.5% vs 17.9%) e tre anni (20.8% vs 12.2%). Ipilimumab ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza complessiva media di 4 mesi.

Il "re-treatment" con ipilimumab in pazienti responsivi al farmaco è risultato associato ad un significativo incremento della sopravvivenza (sopravvivenza mediana 21 mesi in un recente studio

sui dati dell'EAP italiano) (65); tuttavia la possibilità del re-treatment non è attualmente concessa in Italia al di fuori di eventuali studi sperimentali.

La combinazione di ipilimumab più fotemustina è attiva nei pazienti affetti da melanoma metastatico, compresi quelli con metastasi cerebrali. (66).

Tale immunoterapia alla luce di tali studi ha ricevuto nel marzo 2011 l'approvazione FDA nel trattamento del melanoma metastatico in I e II linea e nel luglio 2011 anche l'EMA ha approvato il trattamento nei pazienti con melanoma avanzato pretrattati. Con la stessa indicazione l'AIFA ha permesso nel maggio 2013 il trattamento in Italia. La recente approvazione EMA ha permesso l'utilizzo di Ipilimumab fin dalla prima linea, si attende l'analoga approvazione AIFA. Ad oggi non vi sono dati maturi per guidare il processo decisionale per quanto riguarda la sequenza ipilimumab-vemurafenib in pazienti con mutazione a livello di BRAF. I dati emergenti suggeriscono che l'inibizione di BRAF è efficace anche dopo un'immunoterapia. È fondamentale un'attenta selezione dei pazienti in modo da permettere ai pazienti portatori della mutazione a livello di BRAF, di poter giovare di entrambi i farmaci (4).

La tossicità epatica di Grado 3, rilevata nello studio di Fase I di combinazione di ipilimumab e vemurafenib, ha comportato, invece, una chiusura anticipata dello studio stesso (66).

- ANTI-PD1

Nivolumab è un anticorpo IgG4, completamente umanizzato, bloccando il recettore per la morte cellulare programmata determina risposte obiettive non solo nel melanoma, ma anche nel carcinoma renale e nel tumore del polmone non a piccole cellule (67, 68). CTL-4 e PD-1 sembrano svolgere ruoli complementari nella regolazione dell'immunità adattativa. Mentre PD-1 contribuisce all'esaurimento dei linfociti T nella periferia dei tessuti, CTLA-4 inibisce l'attivazione delle cellule T. In modelli preclinici combinare il blocco di PD-1 e di CTLA-4 determina un'attività antitumorale più pronunciata. Nello studio di fase I condotto su 86 pazienti e pubblicato sul N Engl J Med nel 2013, si è dimostrato che la combinazione dei due farmaci, con un gestibile profilo di sicurezza, ha permesso di ottenere una rapida e profonda regressione del tumore nell'80% dei pazienti (69). Risposte a nivolumab+ vaccino sono state anche riportate in pazienti non responsivi a ipilimumab (70).



RIASSUNTO PRATICO

Prendendo spunto fedelmente dalle linee guida sia nazionali che internazionali si è pertanto provato a schematizzare quale possa essere la diversa sequenza terapeutica nelle varie tipologie di pazienti.

Tab 1 – allegato.

In primis rimane fondamentale l'indagine mutazionale istologica per determinare l'eventuale presenza di mutazioni a livello di BRAF, C-kit, NRAS, GNA11, GNAQ nei laboratori certificati per tali determinazioni (2).

Alla luce dei continui sviluppi della ricerca in questo ambito, è fondamentale proporre al paziente la partecipazione a studi clinici indirizzando il paziente nei centri specifici. A tale proposito è indicato di seguito il sito dell'IMI (Intergruppo Melanoma Italiano) per individuare protocolli di ricerca e relativi centri sperimentatori: www.melanomaimi.it

In caso di mutazione di V600E/K vi è indicazione ad eseguire terapia con inibitore di BRAF dalla prima linea.

Attualmente l'unico inibitore di BRAF disponibile in commercio è Vemurafenib, con specifica autorizzazione per l'uso nel melanoma metastatico.

È necessario l'inserimento dei pazienti nel portale dell'AIFA, è richiesta una rivalutazione a 3 mesi dall'avvio del trattamento. È prevista la rimborsabilità del farmaco in caso di interruzione a tre mesi per tossicità grave da non permettere la prosecuzione della terapia o la non risposta.

Nei pazienti fortemente sintomatici per la presenza di metastasi "bulky" un trattamento con l'inibitore selettivo di BRAF, come vemurafenib, è da preferire, per l'elevata possibilità di una risposta rapida e permettendo conseguentemente di ottenere un miglioramento della qualità di vita.

In caso di mutazione a livello di C-kit, benché in assenza di un'attuale indicazione AIFA, può essere consigliato l'avvio di una terapia con imatinib, perché si tratta di una categoria di pazienti poco responsivi ai trattamenti considerati standard che possono invece trarre giovamento da una terapia target. (Prescrizione off label).

In pazienti con status mutazionale WT a livello di BRAF e di C-kit, ai quali non possa essere offerta la possibilità di partecipare ad un trial clinico, vi è indicazione ad un trattamento monochimioterapico, scegliendo tra dacarbazina, fotemustina e temozolamide. Livello di evidenza IA.

Nella scelta del chemioterapico da utilizzare va ricordato il fatto che la fotemustina potrebbe essere di difficile tollerabilità, se utilizzata in pazienti pretrattati, per l'importante e prolungata mielotossicità.

La prescrizione di temozolamide risulta autorizzata in base alla legge 648/96 con la seguente



dicitura “Utilizzo nel Melanoma Maligno quando non si ritenga opportuno un trattamento con Dacarbazina”.

Dopo il fallimento di un primo regime terapeutico, in caso di aspettativa di vita di almeno 3 mesi, in assenza di patologie autoimmuni o altre malattie concomitanti che ne controindichino l'utilizzo, vi è indicazione all'utilizzo di ipilimumab.

L'indicazione all'impiego di ipilimumab in prima linea è già stata autorizzata ed è riportata in scheda tecnica, non è tuttavia ancora stata autorizzata la rimborsabilità e pertanto al momento il farmaco non è utilizzabile in prima linea al di fuori di eventuali studi clinici.

E' necessario l'inserimento dei pazienti nel portale dell'AIFA, la rivalutazione non ha indicazione prima delle 12 settimane dall'avvio della terapia, E' prevista la rimborsabilità del farmaco in caso di interruzione dopo le prime due somministrazioni in caso di morte o di tossicità grave, che non permetta la prosecuzione della terapia.

Regimi polichemioterapici con eventuale aggiunta di interferone sono da riservare a solo a pazienti in ottime condizioni generali (PS 0-1) in III linea.

Si rammenta che non possiedono indicazione per il trattamento del melanoma metastatico cisplatino, né carboplatino né paclitaxel, farmaci che pertanto sono da considerarsi off label per la patologia.

La sola terapia di supporto è da considerarsi come una valida alternativa laddove le condizioni generali del paziente, i precedenti trattamenti con le relative tossicità non permettano la prosecuzione di un trattamento attivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Balch CM et al: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification J Clin Oncol 2009 Dec 20;27(36):6199-206
2. Linee guida Aiom 2013
3. Linee guida NCCN 2013
4. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U & Pentheroudakis G, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 23 (Suppl 7) vii86-vii 91, 2012
5. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel Wet al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors.Cancer. 1997 Jun 15;79(12):2345-53.

6. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kiirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2002 Nov 15; 18 (22): 3782- 9.
7. Ollila DW. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol* 2006 Nov; 7 (11): 919- 24
8. Savoia P, Fava P, Nardò T, et al. Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey. *Melanoma Res.* 2009 Oct;19(5):321-6
9. Kahler KC, Egberts F, Gutzmer R. Palliative treatment of skin metastases in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013 Nov;11(11):1041-5;
10. Lindner P, Doubrovsky A, Kam PC et al. Prognostic factors after isolated limb infusion with cytotoxic agents for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002 Mar; 9 (2): 127-36.
11. Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* . 2003 Jun;4(6):359-64.
12. Caraco C, Mozzillo N, Maron U. Long-lasting response to elettrochemotherapy in melanoma patients with cutaneous metastasis. *BMC Cancer* 2013 Dec1; 13: 564.
13. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34
14. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-1125.
15. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.
16. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989;64:2024-2029.
17. Mc Clay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, et al. Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987;71:465-469.
18. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-2751.

19. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemiotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-2052.
20. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:1600-1607.
21. Kielholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon alfa 2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6747-6755.
22. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006;17:571-577
23. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, et al: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011, 364:2507-2516.
24. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. FSImproved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J. Med* 2010; 363(8): 707-14
25. Davies H et al: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-54.
26. Curtin JA et al: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2135- 47.
27. Hauschild A et al: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma : a multicentre, open label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358- 65
28. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012 Feb 23;366(8):707-14. doi: 10.1056/NEJMoa1112302.
29. Nijenhuis CM, Haanen JBAG, Schellens JHM, Beijnen JH. Is combination therapy the next step to overcome resistance and reduce toxicities in melanoma? *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39: 305-12.
30. Kim KT, Chapman PB, Sosman JA. Pattern and outcome of disease progression in phase I study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2012;29 (abstr. 8519).
31. Dummer R, Flaherty KT. Resistance patterns with tyrosine kinase inhibitors in melanoma: new insights. *Curr Opin Oncol* 2012;24:150-4.

32. Perez-Lorenzo R, Zheng B. Targeted inhibition of BRAF kinase: opportunities and challenges for therapeutics in melanoma. *Biosci Rep* 2012;32:25–33.
33. Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010;468:973–7
34. Whittaker S, Kirk R, Hayward R, Zambon A, Viros A, Cantarino N, et al. Gatekeeper mutations mediate resistance to BRAF-targeted therapies. *Sci Transl Med* 2010;2:35ra41
35. Adjei AA, Cohen RB, Franklin W, Morris C, Wilson D, Molina JR, et al. A molecule mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:2139–46.
36. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107–14
37. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK 3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30 (abstr. LBA8500[^]).
38. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012.
39. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2012;379:1893–901.
40. Greger J, Eastman S, Zhang V, Bleam MR, Hughes A, Smitheman KN, et al. Combinations of BRAF, MEK, and PI3K/mTOR inhibitors overcome acquired resistance to the BRAF inhibitor GSK2118436 dabrafenib, mediated by NRAS or MEK mutations. *Mol Cancer Ther* 2012.
41. Flaherty KT, Infante JR, Falchook GS, Weber J, Daud A, Hamid O. Phase I/II extension cohort of BRAF inhibitor GSK2118436 + MEK inhibitor GSK1120212 in patients with BRAF mutant metastatic melanoma who progressed on a prior BRAF inhibitor. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24:990–1075.
42. Infante JR, Falchook GS, Lawrence D, Weber J, Kefford R, Bendell R. Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK ½ inhibitor GSK1120212 (GSK212) dosed in combination with the oral BRAF inhibitor GSK2118436 (GSK436). *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl.) (abstr. CRA8503).

43. Weber JS, Flaherty KT, Infante JR, Falchook GS, Kefford R, Daud A, et al. Updated safety and efficacy results from a phase I/II study of the oral BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) combined with the oral MEK 1/2 inhibitor trametinib (GSK1120212) in patients with BRAFi-naive metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl.):8510 (abstr. 8510).
44. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012.
45. Huang S, Luca M, Gutman M, et al. Enforced c-KIT expression renders highly metastatic human melanoma cells susceptible to stem cell factor-induced apoptosis and inhibits their tumorigenic and metastatic potential. *Oncogene*. 1996;13(11):2339-2347.
46. Zakut R, Perlis R, Eliyahu S, et al. KIT ligand (mast cell growth factor) inhibits the growth of KIT-expressing melanoma cells. *Oncogene*. 1993;8(8):2221-2229
47. Lassam N, Bickford S. Loss of c-kit expression in cultured melanoma cells. *Oncogene*. 1992;7(1):51-56.
48. Montone KT, van Belle P, Elenitsas R, Elder DE. Proto-oncogene c-kit expression in malignant melanoma: protein loss with tumor progression. *Mod Pathol*. 1997;10(9):939-944.
49. Natali PG, Nicotra MR, Winkler AB, et al. Progression of human cutaneous melanoma is associated with loss of expression of ckit proto-oncogene receptor. *Int J Cancer*. 1992;52(2):197-201.
50. Wyman K, Atkins MB, Prieto V, et al. Multicenter phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy. *Cancer*. 2006;106(9):2005-2011.
51. Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A, et al. Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2005;92(8):1398-140.
52. Kim KB, Eton O, Davis DW, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2008;99(5):734-740
53. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2046-2051.
54. Lutzky J, Bauer J, Bastian BC. Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2008;21(4):492-493.
55. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2006;24(29): 4764-4774.

56. Chen LL, Trent JC, Wu EF, et al. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2004;64(17):5913-5919.
57. Chen H, Isozaki K, Kinoshita K, et al. Imatinib inhibits various types of activating mutant kit found in gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer.* 2003; 105(1):130-135.
58. Carvajal R. et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011 Jun 8;305(22):2327-34.
59. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A et al . Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013 Sep 10;31(26):3182-90
60. [Ambrosini G](#), [Musi E](#), [Ho AL](#), [de Stanchina E](#), [Schwartz GK](#) Inhibition of mutant GNAQ signaling in uveal melanoma induces AMPK-dependent autophagic cell death. [Mol Cancer Ther.](#) 2013 May;12(5):768-76. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1020. Epub 2013 Feb 26.
61. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565-70.
62. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646-74.
63. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
64. Paola Queirolo, Francesco Spagnolo, Maresa Altomonte. Italian Cohort of the Ipilimumab Expanded Access Programme: Efficacy, Safety and Correlation with Mutation Status in Metastatic Melanoma Patients. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 9070)
65. Chiarion-Sileni V, Pigozzo J, Ascierto PA, Simeone E, Maio M, Calabrò L, Marchetti P, De Galitiis F, Testori A, Ferrucci PF, Queirolo P, Spagnolo F, Quaglino P, Carnevale Schianca F, Mandalà M, Di Guardo L, Del Vecchio M. Ipilimumab retreatment in patients with pretreated advanced melanoma: the expanded access programme in Italy. *Br J Cancer.* 2014 Mar 11. doi: 10.1038/bjc.2014.126.
66. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. [N Engl J Med.](#) 2013 Apr 4;368(14):1365-6
67. [Di Giacomo AM](#), [Ascierto PA](#), [Pilla L](#), et al. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012 Sep;13(9):879-86. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70324-8. Epub 2012 Aug 13)



68. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol* 2014, march.
69. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* Jul 11;369(2):122-33.
70. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *J Clin Oncol* 2013 Dec 1;31(34):4311-8