

GRUPPO DI STUDIO
TUMORI DELLA CUTE

Tabella 1.

**Stato mutazionale e scelte terapeutiche nel
melanoma in stadio avanzato**

VALUTAZIONE STATO MUTAZIONALE in sequenza (BRAF, C-KIT, NRAS)

Valutazione per inserimento in **TRIAL CLINICO**

Se non eleggibile per TRIAL CLINICO

Mutazione di BRAF V600	Mutazione di c-KIT	Nessuna mutazione nota
I linea	I linea	I linea
Inibitore di BRAF VEMURAFENIB*	Inibitore di c-KIT**	<p align="center">MONO- CT***</p> <p>Scelta tra: - Fotemustina - Dacarbazina - Temozolomide</p> <p align="center">POLI-CT (+BIO) se PS permissivo se paziente giovane se fortemente sintomatico</p>
II linea	II linea	II linea
Ipilimumab Se aspettativa di vita > 3 mesi	Ipilimumab Se aspettativa di vita > 3 mesi	Ipilimumab Se aspettativa di vita > 3 mesi
III linea	III linea	III linea Fortemente sintomatici
<p align="center">MONO- CT</p> <p>Scelta tra: - Fotemustina - Dacarbazina - Temozolomide</p> <p align="center">POLI-CT (+BIO) : se molti sintomi/PS permissivo taxolo (+/-carboplatino)</p>	<p align="center">MONO- CT</p> <p>Scelta tra: - Fotemustina - Dacarbazina - Temozolomide</p> <p align="center">POLI-CT (+BIO): se molti sintomi/PS permissivo taxolo (+/-carboplatino)</p>	<p align="center">MONO- CT</p> <p>Scelta tra: - Fotemustina - Dacarbazina - Temozolomide</p> <p align="center">taxolo (+/-carboplatino)</p>
BSC	BSC	BSC

*Dabrafenib: disponibile in uso terapeutico in associazione a trametinib.

** terapia attualmente off-label. Da valutare, in alternativa IPILIMUMAB, NON APPENA SARA' AUTORIZZATA LA RIMBORSABILITA' DEL FARMACO PER L'USO IN PRIMA LINEA.

*** DA PREFERIRE IPILIMUMAB NON APPENA SARA' AUTORIZZATA LA RIMBORSABILITA' DEL FARMACO PER L'USO IN PRIMA LINEA.

NOTE:

- In primis determinazione di BRAF, se negativo per mutazione, ancor più se melanoma mucosale, acrale o insorto in aree cronicamente foto esposte: determinazione di c-Kit, quindi NRAS.
- Se un trattamento non fosse fattibile o risultasse troppo tossico o fosse ripetitivo rispetto alla terapia precedente, passare, nella decisione terapeutica, al livello successivo dello schema.
- Da valutare l' idoneità ad un trattamento attivo rispetto ad un' adeguata terapia di supporto, in qualsiasi momento della malattia, in base al Performance status del paziente, all' aspettativa di vita ed all' attesa di risposta.
- Se PS permissivo in MONO-CT in I linea preferenza a Fotemustina per maggiori possibilità di risposte, in linee successive più tossica per piastrinopenia, oppure riservarla ai casi M1 encefalo, per la schedula pesante.
- Esistono dati di efficacia di Nab-Paclitazel, farmaco tuttavia fuori indicazione (pare inoltre più tossico del paclitaxel settimanale 1.8.15 ogni 28 gg).
- Per la prevenzione dell' emesi in pazienti sottoposti a chemioterapia si raccomanda di seguire le linee guida AIOM, ASCO e MASCC-ESMO e utilizzare: triplice associazione di: aprepitant, un 5-HT3 antagonista e steroide in corso di trattamento con farmaci ad alto potenziale emetogeno (es. dacarbazina, cisplatino); duplice associazione di palonosetron e steroide in corso di trattamento con farmaci a moderato potenziale ematogeno (es. temozolomide).

SCHEMI TERAPIA

FOTEMUSTINE (I linea CT)	100 mg/m ² gg 1.8.15, pausa 5 settimane, quindi 100 mg/m ² ogni 21 gg
FOTEMUSTINE (dalla II linea CT)	75 mg/m ² gg 1.8.15, pausa 5 settimane, quindi 100 mg/m ² ogni 21 gg
Oppure FOTEMUSTINE (dalla II linea CT)	
DACARBAZINA	850-1000 mg/m ² ogni 21 gg
DACARBAZINA	250 mg/m ² gg 1-5 ogni 21 gg
TEMOZOLOMIDE	150- 250 mg/m ² gg 1-5 ogni 28
PACLITAXEL	80 mg/m ² gg 1.8.15 ogni 28 gg
VINBLASTINA/DACARBAZINA/CISPLATINO	Vinblastina 1.6 mg/m ² gg 1-5 ogni 21 gg Dacarbazina 800 mg/m ² ogni 21 gg Cisplatino 20 mg/m ² , gg 2-5 ogni 21 gg
BIO-POLI-CT	CVD-BIO (Cisplatino 30 mg/m ² gg 1-3, Vindesina 2.5 mg/m ² g 1, Dacarbazina 250 mg/m ² gg 1-3, IL-2 s.c. 9 MIU gg 1-5 e 8-15, IFN-a2b 5 MU/m ² gg 1-5.
CISPLATINO MONO -CT	75 mg/m ² ogni n21 gg
CISPLATINO MONO -CT SETTIMANALE	30 mg/m ² , continuativo oppure ¾ settimane oppure 6/8 settimane
CARBOPLATINO MONO-CT	AUC 2 gg, 1,8, 15 q 28 gg

CARBOPLATINO- PACLITAXEL	Taxolo 80 mg/m ² g1,8,15 ogni 28 gg Carboplatino AUC 2 g1,8,15 ogni 28 gg
INTERFERONE-TEMOZOLOMIDE	Interferone 3 MUI tre volte/sett TEMOZOLOMIDE 150 mg 1- 5 ogni 28 gg
IPILIMUMAB	3 mg/kg ogni ogni 21 gg x 4
VEMURAFENIB	960 mg x 2/die continuativo
DABRAFENIB	150 mg x 2/die continuativo
TRAMETINIB	2 mg/die continuativo
IMATINIB	400 MG X 2/die continuativi

ELENCO CENTRI CON SPERIMENTAZIONI IN CORSO E RELATIVO SETTING

NOME STUDIO	SETTING		TIPOLOGIA: OSSERVAZIONALE PROSPETTICO RETROSPETTIVO FASE	CENTRI ATTIVI
REGISTRO CNMR	REGISTRO MELANOMI		Osservazionale	CUNEO
COMBO AD	ADIUVANTE, III STADIO	Dabrafenib + Trametinib vs placebo	DOPPIO CIECO	PADOVA

BIBLIOGRAFIA

▪ **TERAPIA MEDICA; MALATTIA METASTATICA**

- Bajetta e et al. Semin Oncol 2002; 29: 427-45
- Serrone L et al. J Exp Clin Cancer Res 2000; 19: 21-34
- Avril MF et al. J Clin Oncol 2004; 22 (6): 1118- 25
- Middleton MR et al. J Clin Oncol 2000; 18: 158- 66
- Legha SS et al, Cancer 64 (10): 2024- 9, 1989
- Chapman PB et al. J Clin Oncol 1999; 17: 2745- 51
- Eton O et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2045- 52
- Ridolfi R et al. J Clin Oncol 2002; 20: 1600-7
- Kielhoz U et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6747-55
- Bajetta E et al. Ann Oncol 2006; 17: 571-77
- Sanjiv S et al. The Oncologist 2000; 5: 144-51
- Agarwala SS et al, J Clin Oncol 22 (11): 2001- 7, 2004
- Atkins MB et al. J Clin Oncol 1999; 17: 2105-16
- Rao RD et al. Cancer 2006; 106: 375-82
- O'Day S, et al-J Clin Oncol 28:18s, 2010 (suppl; abstr 4) ASCO 2010-Plenary session
- Hodi, et al- N Eng J Med 2010: 363 (8): 711- 23
- Wolcho, et al- Clin Cancer Res 2009; 15 (23): 7412- 20
- Carthon B, et al- Clin Cancer Res 2010; 16 (10) 2861- 71
- O'Day S, et al- Cancer 2007; 110: 2614- 27
- Weber J, et al- Clin Cancer Res 2009; 15 (17): 5591- 8
- Wiernik PH and Einzig AI. J Natl Cancer Inst Monogr 1993; 15: 185-7
- Antonadou D et al. J Clin Oncol 2002; 20: 3644-50
- Bafaloukos D et al. Cancer Treat Rev 2004; 30: 515-20

▪ **METASTASI CEREBRALI**

- Tarhini AA et al. Curr Opin Oncol 2004; 16: 161-66
- Peacock KH et al. Curr Treat Options Oncol 2006; 7: 479-89
- McWilliams RR et al. Expert Rev Anticancer Ther 2005; 5: 809-20
- Reinhardt M et al. J Clin Oncol 2006; 24: 1178-87

▪ **MELANOMA OCULARE**

- Char DH et al. J Ophthalmol 1993; 100: 1547-51
- Fuss M et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 49: 1053-9
- Van Gool CA et al. Int Ophthalmol 1991; 15: 327-34
- McLean IW et al. Am J Ophthalmol 1983; 96: 502-9
- Folberg R et al. Ophthalmology 1983; 100: 842-50
- COMS report n.4. Arch Ophthalmol 1997; 115: 886-95
- Leyvraz S et al. J Clin Oncol 1997; 15: 2589-95
- Hamid et al, J Transl Med 2011
- Simeone et al, ASCO 2012
- Hodi et al, NEJM 2010
- Robert C. et al., N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2517-26
- Weber ASCO 2006; 24: 2510
- Attia P J Clin Oncol 2005; 23: 6043-53
- Beck K, et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 2283- 2289

• **i-BRAF**

- Garnett MJ, et al. Cancer Cell 2004;6:313–9
- Wan PTC, et al. Cell 2004;116:855–67

- British Journal of Cancer (2011) 104, 392-398
- Chapman P. et al Abs LBA4 ASCO 2011
- Chapman et al. NEJM 2011
- ASCO Ann. Meeting Chicago 2012
- Sosman JA et al. N Engl J Med 2012;366:707-714
- Su et al. NEJM 2012
- Hauschild et al. ASCO 2012
- Kirkwood et al. ASCO 2012
- Lacouture ME et al. ASCO 2010. Abstract 8592

- **Anti –MEK**
- Flaherty et al. NEJM 2012
- Weber et al. ASCO 2012
- Ascierto et al. ASCO 2012

- **Anti PD-1**
- Topalian et al. ASCO 2012
- Topalian et al. N Engl J Med 2012

- **IMATINIB**
- Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielovski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA. 2011. Jun 8;305(22):2327-34. doi: 10.1001/jama.2011.746.



