

## **Mutazioni somatiche di *BRAF* in pazienti affetti da melanoma maligno metastatico ed efficacia clinica degli approcci terapeutici a bersaglio molecolare con inibitori di *BRAF***

G. Ponti<sup>1</sup>, G. Pellacani<sup>5</sup>, L. Simi<sup>3</sup>, R. Depenni<sup>2</sup>, A. Spallanzani<sup>2</sup>, F. Gelsomino<sup>2</sup>, A. Pollio<sup>4</sup>, S. Borsari<sup>5</sup>, A. Fabiano<sup>5</sup>, V.D. Mandel<sup>5</sup>, A. Tomasi<sup>1</sup>, G. Luppi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Medicina Diagnostica, Clinica e di Sanità Pubblica; <sup>2</sup>Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Oncologia; <sup>3</sup>Università di Firenze, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Unità di Biochimica Clinica; <sup>4</sup>Università di Napoli, Dipartimento di Odontoiatria, Unità di Medicina Orale; <sup>5</sup>Università di Modena e Reggio Emilia, Clinica Dermatologica.

L'introduzione di terapie a bersaglio molecolare ha rivoluzionato la prognosi dei pazienti affetti da melanoma in stadio avanzato. Attualmente è possibile determinare lo *status* molecolare del melanoma analizzando geni quali *C-KIT*, *BRAF* ed *N-RAS* per la scelta di strategie terapeutiche mirate. Mutazioni di *BRAF* si riscontrano in circa il 50% dei melanomi: tra queste la V600E (c.1799T>A) e la V600K (c.1798\_1799GT>AA) sono maggiormente frequenti e ben studiate nei progressi protocolli di sperimentazione fase II/III con inibitori di *BRAF*. Questi ultimi (Dabrafenib e Vemurafenib) hanno dimostrato chiara efficacia nell'indurre risposte obiettive nel melanoma avanzato.

Con il presente lavoro presentiamo le preliminari valutazioni delle correlazioni tra tipologie di mutazioni somatiche del gene *BRAF* riscontrate in una coorte di melanomi in stadio IV e le risposte cliniche a tali inibitori selettivi.

A partire dal giugno 2011, 20 pazienti (11 M, 9F; età media 55 anni) affetti da melanoma stadio IV *BRAF*<sup>+</sup> sono stati arruolati in protocolli terapeutici con Dabrafenib (150 mg 2 volte/die) o Vemurafenib (960 mg 2volte/die) presso l'Università di Modena e Reggio Emilia.

Il *restaging* strumentale della malattia veniva eseguito a 8 settimane dall'inizio della terapia.

Sono state riscontrate mutazione *hot spot* V600E in 19 pazienti, in due differenti pazienti sono state individuate le rare mutazioni V600M (c.1798G>A) e V600R (c.1790T>G). In un melanoma è stata evidenziata una doppia mutazione (V600E; V600M) ed il relativo paziente, trattato con Dabrafenib, ha presentato una rapida regressione delle importati lesioni metastatiche. In due casi la ricerca mutazionale in *BRAF*, risultata inizialmente negativa, è stata poi riscontrata in una successiva analisi.

I dati clinici preliminari evidenziano una risposta obiettiva già nelle primissime settimane di terapia, buona tolleranza con scarsi effetti collaterali sia nei pazienti con mutazioni V600E che in quelli con le rare mutazioni V600M e V600R. Il periodo di sopravvivenza medio libero da progressione dei 15 pazienti con follow-up di almeno 8 settimane è stato di 7 mesi.

In 9 pazienti persiste la risposta terapeutica ad oggi.

La doppia mutazione di *BRAF* potrebbe costituire un fattore prognostico positivo per la risposta agli inibitori di *BRAF*. Nei casi negativi alla ricerca mutazionale, dovrebbe essere *routinariamente* impiegate indagini più approfondite atte ad evidenziare non solo la presenza della comune V600E ma anche delle varianti meno comuni degli esoni 11 e 15.