

I MELANOMI MUCOSALI: PATHWAYS di NRAS, BRAF E c-KIT.

PROPOSTA di STUDIO MULTICENTRICO RETROSPETTIVO

SIAPeC IAP/GISD – IMI

Proposta di studio SIAPeC IAP/GISD - IMI, da Gerardo Botti, INT Napoli

PREMESSE

a) Il melanoma mucosale (MM) rappresenta un raro (solo l'1.4% di tutti i melanomi) sottotipo di melanoma con caratteristiche cliniche, biologiche ed epidemiologiche, differenti da quelle dei melanomi cutanei : I) differente incidenza (MM 2.2 casi per milione/anno vs 153.5 casi per milione/anno melanomi cutanei), II) trend di incidenza stabile in confronto a quello dei cutanei che è in progressivo aumento, III) i fattori di rischio per l'insorgenza dei MM ad oggi non sono ancora noti, IV) le informazioni disponibili in letteratura riguardano popolazioni non caucasiche.

La notevole aggressività dei MM e , quindi, la loro prognosi particolarmente sfavorevole, rende sempre più necessaria una dettagliata caratterizzazione di questo subset.

b) Ad oggi non esiste un sistema di stadiazione collegialmente condiviso e generalmente si ricorre a stadiazioni in uso, spesso eterogenee, nei vari distretti interessati, in cui la neoplasia è presente.

L'istituzione di un sistema di stadiazione riproducibile e condiviso, per singola sede anatomica mucosale, può costituire pertanto un obiettivo primario al fine di consentire un ulteriore supporto all' approccio prognostico/terapeutico.

c) Studi in letteratura forniscono dati eseguiti e frammentati a causa e della rarità della patologia e della mancanza di studi multicentrici; appare quindi necessario definire parametri oggettivi e condivisibili, morfologici e molecolari, dei più comuni sottotipi di MM non viscerali (testa-collo, ano-rettale e vulvovaginale).

d) Le mutazioni più frequenti nell'ambito dei melanomi interessano principalmente tre oncogeni: BRAF, c-KIT e NRAS. Nei melanomi cutanei sono molto frequenti (40-60%) le mutazioni del gene BRAF (serina/treonina chinasi) raramente descritte nei MM (0-10%). Le mutazioni di NRAS

coinvolgono il 5-14% dei MM (vs 26% dei cutanei), mentre più frequenti risultano le mutazioni e/o amplificazione del gene c-KIT (recettore tirosin chinasi) riscontrate nel 39% dei casi.

Pertanto una precisa caratterizzazione delle alterazioni genetiche dei MM consentirebbe una strategia terapeutica mirata, considerando che gli attuali approcci terapeutici loco-regionali e sistemici sono inadeguati e non condivisi.

DURATA DEL PROGETTO:

Il progetto al momento deve intendersi come retrospettivo e sono previsti circa 12 mesi per la realizzazione dello stesso.

OBIETTIVI / MATERIALI-METODI

Il progetto sarà suddiviso in 5 Tasks:

Task 1: (n.1 mese dalla pubblicazione del presente sul sito).

Adesione dei centri partecipanti al progetto e relativo censimento.

Task 2: (n.3 mesi).

Arruolamento casi (melanomi mucosali e non oculari) mediante revisione e conferma morfologica ed immunoistochimica dei casi arruolati, con relative informazioni cliniche e follow-up

Task 3: (n.1 mese).

Realizzazione di un data base unico di pazienti con melanomi mucosali e non oculari, provenienti dai diversi centri arruolati.

<http://www.mmmp.org/MMMP/> (S. Mocellin, Padova)

Task 4: (n.7 mesi).

- Identificazione dei criteri clinico/patologici (sede, dimensioni, % necrosi, indice di proliferazione, indice mitotico, espressione di BCl2, focalità, sistema di stadiazione condiviso per singola sede anatomica mucosale, etc) condivisibili, di possibile impatto prognostico.
- Caratterizzazione del profilo molecolare (pathways di NRAS, BRAF e c-KIT) effettuabile presso il proprio centro o in altro centro disponibile.
- Elaborazione statistica uni/multivariata dei dati registrati.
- Standardizzazione del work-up clinico diagnostico, con chirurghi specialisti e oncologi, comprensivo di follow-up.

Task 5: Produzione risultati e formulazione linee guida condivise anche con i Clinici (IMI-SIAPEC).

RISULTATI ATTESI

1. Implementazione casistica MM non viscerali e non oculari.
2. Realizzazione data base virtuale.
3. Standardizzazione dei parametri morfo-molecolari dei MM di impatto prognostico-predittivo.

Bibliografia

- Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6821-8.
 - Carlos A Torres-Cabala, Wei-Lien Wang, Jonathan Trent, et al. Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/ mucosal type. *Mod Pathol* 2009; 22 :1446-56. doi: 10.1038/modpathol.2009.116.
 - Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4340-6
 - Poynter JN, Elder JT, Fullen DR, et al. BRAF and NRAS mutations in melanoma and melanocytic nevi. *Melanoma Res* 2006; 16: 267-73.
 - Postow MA, Hamid O, Carvajal RD. Mucosal melanoma: pathogenesis, clinical behavior, and management. *Curr Oncol Rep* 2012;14:441-8. doi: 10.1007/s11912-012-0244-x.
 - Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1878-90.
 - Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:739-53.
-

Per le adesioni al progetto rivolgersi a :

Prof. Gerardo Botti

Direttore Dipartimento di Patologia Diagnostica e di Laboratorio

Direttore S.C. Anatomia Patologica e Citopatologia

Istituto Nazionale Tumori “Fondazione G.Pascale”

Via Mariano Semmola

80131 Napoli – Italy

Tel +39 081 5903766 Fax +39 081 5903718

E-mail g.botti@istitutotumori.na.it

Dopo la fase di adesione dei centri al progetto, saranno fornite le procedure inerenti alle varie tasks, in modo sequenziale.