

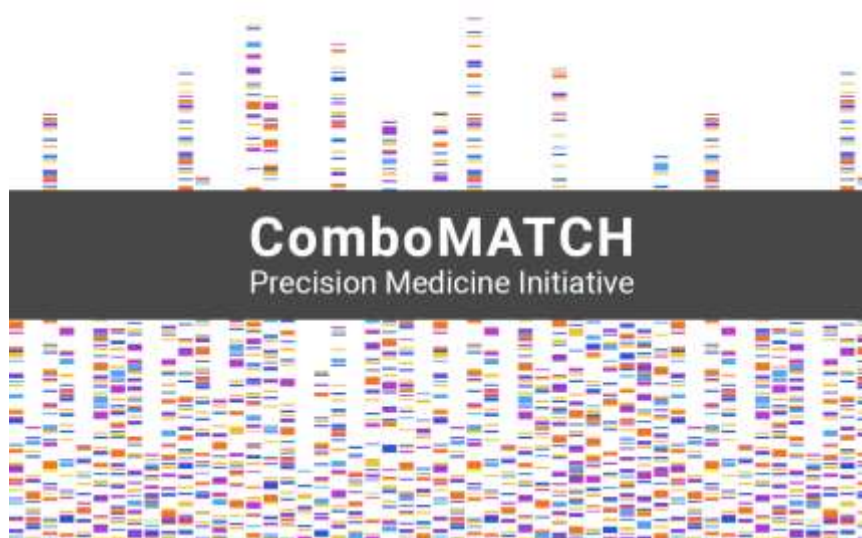
7. Giugno

Ma due è meglio di uno? Speranze e aspettative da Combo MATCH

Ci vogliono due pietre focaie per accendere un fuoco.

Louisa May Alcott

Il **National Cancer Institute (NCI)** ha lanciato una vasta iniziativa di medicina di precisione contro il cancro per testare l'efficacia del trattamento di adulti e bambini con nuove combinazioni di farmaci che mirano a specifiche alterazioni tumorali. Conosciuta



Conosciuta come

Combination Therapy Platform Trial with Molecular Analysis for Therapy Choice (ComboMATCH)

l'iniziativa è la più grande nel suo genere per testare combinazioni di farmaci antitumorali guidati dalla biologia del tumore. Lo sforzo mira a identificare trattamenti promettenti che possano avanzare a studi clinici più ampi e definitivi al di fuori di [ComboMATCH](#).

[ComboMATCH](#) comprende numerosi studi di trattamento di fase 2 che valuteranno ciascuno una combinazione di farmaci, di solito due farmaci mirati o un farmaco mirato più un farmaco chemioterapico. Alcuni studi includeranno pazienti con cambiamenti specifici nelle loro cellule tumorali, indipendentemente da dove il cancro è sorto nel corpo, mentre altri arruoleranno pazienti con specifici tipi di cancro.

Attualmente la maggior parte dei trattamenti che i pazienti ricevono al giorno d'oggi non sono genomicamente determinati, [ComboMATCH](#), ha l'obiettivo di dimostrare che le anomalie genomiche possono essere utilizzate per determinare le combinazioni terapeutiche più efficaci per i pazienti.

[ComboMATCH](#) è il successore di **NCI-MATCH Trial (Molecular Analysis for Therapy Choice)** l'innovativo studio clinico di medicina di precisione di NCI. In NCI-MATCH, le persone sono state assegnate al trattamento in base ai cambiamenti genetici nel loro tumore piuttosto che al loro tipo di cancro. Per la maggior parte, **NCI-MATCH** ha valutato singoli farmaci mirati alla mutazione che si

ritiene stia guidando la crescita del tumore di un paziente. Tuttavia, molti pazienti svilupparono rapidamente resistenza a questi singoli farmaci.

Con [ComboMATCH](#), si spera attaccando sia il fattore genetico che i meccanismi di resistenza, di ottenere risposte cliniche più durature e maggiori benefici per i pazienti.

Le combinazioni includeranno sia farmaci approvati dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti sia agenti sperimentali forniti da aziende farmaceutiche. Esistono centinaia di migliaia di potenziali combinazioni di farmaci, quindi una sfida è stata quella di restringere il campo e dare la priorità a quelle più promettenti.

Un importante punto di forza dello studio è che le combinazioni valutate in [ComboMATCH](#) si baseranno su dati preclinici che dimostrano che la combinazione è effettivamente migliore di entrambi gli agenti da soli, nonché sui dati di sicurezza degli studi di fase 1 inoltre ci sarà un accordo tra tutti i rappresentanti del gruppo di prova NCTN per valutare ciascuna combinazione". Ci sono diversi modi in cui i pazienti con tumori solidi localmente avanzati o metastatici saranno identificati per una possibile partecipazione a [ComboMATCH](#).

Negli ultimi anni, **il test genomico dei tumori è diventato una parte standard della cura per le persone con molti tipi di cancro**. Un medico di uno qualsiasi degli ospedali comunitari e dei centri oncologici che partecipano a [ComboMATCH](#) potrà indirizzare il proprio paziente a uno screening di idoneità aggiuntivo se i risultati del test del paziente mostrano che ha una particolare alterazione oggetto di indagine in uno degli studi terapeutici.

Ai pazienti che sono abbinati a una sperimentazione verrà chiesto di fornire un campione di biopsia tumorale pretrattamento per la profilazione genomica. Ciò consentirà agli investigatori di [ComboMATCH](#) di sondare in seguito altre domande, ad esempio perché alcuni trattamenti hanno funzionato e altri no.

Il progetto [NCI-MATCH](#), è stato lanciato nel 2015 tra molto entusiasmo con l'idea di sequenziare il tumore di un malato di cancro per rilevare mutazioni chiave che potrebbero guidare la replicazione cellulare incontrollata, come un gene mutato che codifica per una proteina di crescita iperattiva. Il paziente potrebbe quindi essere abbinato a un farmaco che blocca quella proteina problematica.

Prima di tale sforzo, alcuni di questi farmaci "mirati" erano stati approvati per tumori specifici come la leucemia e i tumori al seno. [NCI-MATCH](#) sperava di aggiungere altro testando composti abbinati non al tipo di cancro generale di un paziente, ma al profilo genetico individuale del tumore e al bersaglio proteico risultante. Da allora il sequenziamento del tumore è diventato una parte di routine della cura per molti malati di cancro.

In un successo, i dati [NCI-MATCH](#) hanno contribuito a portare alla approvazione lo scorso anno per un trattamento) per tumori solidi portatori di una mutazione specifica che altera una **proteina chiamata BRAF** che segnala alle cellule di crescere.

(Vedi allegato1)

Ma tali successi erano rari e i risultati complessivi di [NCI-MATCH](#) sono stati scoraggianti. **Solo circa il 18% dei 6000** partecipanti sottoposti a screening presentava una mutazione che poteva essere abbinata a un farmaco esistente, e **solo in sei dei 27 studi** su farmaci per lo più singoli i malati di cancro sono migliorati abbastanza o sono vissuti più a lungo del previsto per raggiungere l'asticella del progetto per il successo.

Ciò è in gran parte dovuto al fatto che i tumori che si riducono quando trattati con una singola terapia mirata alla fine ricominciano a crescere, poiché alcune cellule tumorali resistenti ai farmaci

preesistenti o di recente evoluzione, o "cloni", si espandono e prendono il sopravvento su un tumore.

L'approccio un tumore-un gene-un farmaco ha semplificato eccessivamente la biologia del cancro e non ha tenuto conto dell'eterogeneità del tumore, dell'evoluzione clonale o di altri meccanismi di resistenza", hanno scritto i leader di [ComboMATCH](#) nel documento

Meric-Bernstam F, et al
**National Cancer Institute Combination Therapy Platform Trial
with Molecular Analysis for Therapy Choice (ComboMATCH).**
Clin Cancer Res. 2023 Apr 14;29(8):1412-1422

Dall'inizio di **NCI-MATCH**, i farmaci che invece sfruttano il sistema immunitario per eliminare i tumori hanno raccolto più successo medico e attenzione pubblica, a volte tenendo a bada i tumori per anni.

Per le persone con cancro avanzato che stanno esaurendo le opzioni, molti centri oncologici ora offrono questa speranza: ***fai sequenziare il genoma del tuo tumore e i medici ti abbineranno a un farmaco che prende di mira il suo punto debole.*** Ma questa area in forte espansione del trattamento del cancro ha dei critici, che affermano che la sua promessa è stata sopravvalutata. La scorsa settimana, due voci di spicco nel campo si sono affrontate in un dibattito a volte teso su quella che viene spesso chiamata oncologia di precisione all'incontro annuale dell'Associazione americana per la ricerca sul cancro (AACR) a Chicago.

La loro disputa ha gettato una spruzzata di acqua fredda su un incontro pieno di sessioni sui trattamenti contro il cancro basati sul genoma. Ma nonostante lo scetticismo **l'NCI** non rinuncia alle terapie mirate.

Per **ComboMATCH**, centinaia di ricercatori di cinque reti di sperimentazione clinica dell'NCI hanno raccolto dati da esperimenti di laboratorio per trovare combinazioni di farmaci che riducessero i tumori nei topi impiantati con cellule tumorali umane cresciute in laboratorio o frammenti di tumori umani reali.

Jeffrey Moscow della *Divisione per il trattamento e la diagnosi del cancro dell'NCI* in una conferenza stampa. in una conferenza stampa ha sottolineato che il rigore delle prove precliniche applicato è stato unico. In questi giorni il progetto sta iniziando con 12 piccoli studi, ciascuno dei quali ha arruolato da 30 a 200 pazienti affetti da cancro avanzato per i quali le terapie standard hanno fallito.

Ogni sperimentazione testerà un paio di farmaci mirati donati dalle aziende, o in alcuni casi la chemioterapia standard e un farmaco mirato.

Ad esempio, uno studio co-condotto da **Rosin O'Cearbhaill** dello **Sloan kettering** per un tipo specifico di cancro al seno sta combinando un farmaco mirato per bloccare un ormone che aiuta una proteina sovrabbondante a guidare la crescita del cancro e un secondo farmaco che blocca un percorso di crescita che coinvolge una proteina alterata da un **gene chiamato NF1** .



Jeffrey Moscow e Rosin O'Cearbhaill

Se i ricercatori vedono indizi di un miglioramento significativo nel tempo di arresto della crescita del tumore rispetto a uno solo dei farmaci, le combinazioni verranno quindi testate in studi più ampi. A differenza della maggior parte degli studi sponsorizzati dall'industria, ComboMATCH dell'NCI, che alla fine potrebbe arruolare 2900 pazienti, combinerà farmaci di diverse aziende. I 300 siti dello studio renderanno anche più facile trovare pazienti con tipi di cancro o mutazioni insoliti,

Allegato

Dabrafenib/trametinib è la prima e unica combinazione di inibitori *BRAF/MEK* ad essere approvata con un'indicazione tumorale agnostica per i tumori solidi portatori della mutazione *BRAF V600E*

L'approvazione della FDA si è basata sull'efficacia clinica e sulla sicurezza dimostrate in **NCI-MATCH Braccio H**, un sottostudio di fase II a braccio *singolo* (*Salama AKS. J Clin Oncol . Agosto 2020*) e lo studio di fase II **ROAR (Rare Oncology Agnostic Research)** (*Wen PY. Lancet Oncol . Gennaio 2022*).

In questi studi, dabrafenib più trametinib ha portato a tassi di risposta complessiva fino all'80% nei pazienti con tumori solidi BRAF V600E .

Uno studio aggiuntivo (Studio X2101) ha dimostrato il beneficio clinico della combinazione e il profilo di sicurezza accettabile nei pazienti pediatrici. Questi risultati suggeriscono che la maggior parte dei pazienti i cui tumori ospitano una **mutazione *BRAF*** possono probabilmente trarre beneficio "Il'inibizione *BRAF/MEK* ",

Lettura consigliata

Madej E et al.

Vemurafenib and Dabrafenib Downregulates RIPK4 Level.

Cancers (Basel). 2023 Feb 1;15(3):918..

Vemurafenib e dabrafenib sono inibitori della chinasi BRAF (BRAFi) utilizzati per il trattamento di pazienti con melanoma portatori della mutazione BRAF V600E. Tuttavia, le cellule di melanoma sviluppano resistenza a entrambi i farmaci se usati in monoterapia. Pertanto, vengono studiati i meccanismi di resistenza ai farmaci e vengono ricercati nuovi bersagli molecolari che potrebbero inibire completamente la progressione del melanoma. Poiché la protein chinasi che interagisce con il recettore (RIPK4) probabilmente funziona come un oncogene nel melanoma e la sua struttura è simile alla proteina BRAF, abbiamo analizzato l'impatto di vemurafenib e dabrafenib su RIPK4 nei melanomi. Lo studio in silico ha confermato l'elevata somiglianza dei domini della chinasi BRAF con la proteina RIPK4 sia a livello di sequenza che strutturale e suggerisce che BRAFi potrebbe legarsi direttamente a RIPK4 anche più fortemente che all'ATP. Inoltre, BRAFi ha inibito l'attività di ERK1/2 e abbassato i livelli della proteina RIPK4 nelle cellule di melanoma con mutazione BRAF (A375 e WM266.4), mentre nelle cellule BRAF wild-type (BLM e LoVo), entrambi gli inibitori hanno ridotto il livello di RIPK4 e potenziato ERK1/2 attività. La

fosforilazione della proteina 1 legante la fosfatidiletanolamina (PEBP1), un soppressore della via BRAF/MEK/ERK, tramite RIPK4 osservata nel cancro del pancreas non si è verificata nel melanoma. Né la downregulation né la upregulation di RIPK4 nelle cellule mutate con BRAF hanno influenzato i livelli di PEBP1 o la via BRAF/MEK/ERK. La downregulation di RIPK4 ha inibito la proliferazione cellulare e la via FAK/AKT e ha aumentato l'efficienza di BRAF nelle cellule WM266.4. Tuttavia, il silenziamento di RIPK4 non ha indotto apoptosi o necroptosi. Lo studio suggerisce che RIPK4 potrebbe essere un fuori bersaglio per gli inibitori di BRAF. Entrambi gli inibitori hanno diminuito il livello di RIPK4 e migliorato l'attività di ERK1/2.

Il caso della settimana di BADEKER/versonondove

Un uomo di 21 anni senza una storia medica o psichiatrica significativa riferisce di aver provato un'ansia significativa mentre viaggiava in treno per andare al lavoro ogni giorno, al punto che ha perso il lavoro cinque volte nelle ultime 2 settimane.

Questa paura è presente da quasi un anno, ma ha raggiunto questo grado di compromissione occupazionale solo nell'ultimo mese.

Trova anche molto difficile trovarsi in luoghi affollati, come centri commerciali o cinema, perché ha paura che possa essere difficile scappare "se succede qualcosa di brutto".

Trova più facile recarsi in tali luoghi se accompagnato.

Non ha avuto attacchi di panico ma sente il bisogno di evitare le situazioni temute.

Dichiara esplicitamente che preferirebbe non assumere farmaci per la sua ansia.

L'esame obiettivo è insignificante.

Qual è il passo successivo più appropriato nella cura di questo paziente?

- 1- Fornire rassicurazione e programmare una visita di follow-up di 2 mesi
- 2- Fare riferimento alla psicoterapia di supporto
- 3- Fare riferimento alla terapia cognitivo comportamentale
- 4- Fare riferimento alla psicoterapia psicodinamica
- 5- Consultare per la desensibilizzazione e il ritrattamento tramite movimenti oculari

Puoi rispondere direttamente utilizzando questa mail
e/o gianfrancotajanana@gmail.com