

Terapia a bersaglio molecolare nel melanoma metastatico

MICHELE DEL VECCHIO¹

¹Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano.

Pervenuto il 5 maggio 2022.

A oggi abbiamo due tipologie di trattamento che hanno cambiato profondamente la prognosi dei pazienti con melanoma: la terapia a bersaglio molecolare (*targeted therapy*) e l'immunoterapia con immune checkpoint inhibitors. La *targeted therapy* può essere effettuata in pazienti con melanoma caratterizzato dalla presenza della mutazione del gene BRAF, rilevabile tramite test BRAF nel 50% circa dei pazienti affetti da melanoma cutaneo metastatico. La mutazione di gran lunga più frequente (90%) è la V600E, seguita dalla V600K (10%)^{1,2}.

Le mutazioni a carico di V600 attivanti BRAF ne incrementano l'attività chinasi aumentando la fosforilazione a valle e determinando un'attivazione continuativa/costitutiva della via di segnale MAP kinasi (MAPK)².

L'utilizzo di una *targeted therapy* ha dimostrato elementi favorevoli rispetto ad altri trattamenti³⁻⁵:

- attività rapida, il che rende questa terapia ideale in caso di elevato carico di malattia e/o di malattia sintomatica;
- percentuale di risposta particolarmente elevata (~70%);
- terapia orale;
- profilo di tossicità favorevole.

Inoltre, in presenza di fattori prognostici favorevoli, quali livelli sierici di LDH normali al basale e basso carico di malattia (meno di tre sedi anatomiche di localizzazione della malattia e/o somma dei diametri longitudinali delle lesioni al baseline inferiore a 66 mm), la percentuale di risposte complete può salire ad oltre il 40%⁶.

In caso di risposta completa si è visto per dabrafenib e trametinib, che unendo le casistiche di due studi di fase III (COMBI-d e COMBI-v), la sopravvivenza libera da malattia (PFS) a 5 anni è pari al 49% e la sopravvivenza globale (OS) al 71%, sottolineando l'importanza dell'ottenimento di una risposta elevata della malattia⁴.

Prendendo in esame il "dissociation Half-Time", tempo richiesto per dissociare il 50% del farmaco (BRAF inibitore) dalla proteina target BRAF *in vitro* e che riflette, pertanto, la specificità del farmaco, esso corrisponde a oltre 30 ore per l'encorafenib, a 2 ore per il dabrafenib e a 0,5 ore per il vemurafenib⁷.

L'indice paradosso, surrogato *in vitro* dell'indice terapeutico, è definito come il rapporto tra la capacità di un inibitore di BRAF di inibire il prodotto attivato

(fosfo-ERK) della pathway MAPK nelle cellule tumorali e la sua capacità di indurre l'attivazione di ERK nelle cellule sane⁸.

Maggiore è l'indice paradosso di una molecola, più ampia è la finestra beneficio/rischio e, di conseguenza, inferiore potrà essere teoricamente la possibilità di comparsa di eventi avversi alle concentrazioni terapeutiche⁸.

L'indice paradosso è pari a 50 per l'encorafenib, a 10 per il dabrafenib e a 5,5 per il vemurafenib^{9,10}.

L'effetto più immediato della terapia a bersaglio molecolare è l'aumento dell'apoptosi, ma è altrettanto importante per l'attività clinica la riduzione dei meccanismi di immuno-evasione, soprattutto sull'effetto a medio/lungo termine, che rende ragione del raggiungimento di un plateau delle curve di PFS e OS^{5,11}.

La mutazione del gene BRAF induce la riduzione dell'espressione di antigeni melanoma-associati, nonché la riduzione dell'espressione degli antigeni di istocompatibilità di classe I (HLA di classe I), non per modulazione dell'espressione genica, bensì per internalizzazione degli antigeni di istocompatibilità di classe I con conseguente degradazione lisosomiale e diminuita capacità di presentazione e riconoscimento antigenico da parte dei linfociti (CD86)^{12,14}.

Inoltre, la mutazione BRAF e la conseguente attivazione della pathway MAPK determina modifiche del microambiente tumorale che ostacolano un'attiva risposta immune antitumorale.

L'impiego della *targeted therapy* (e quindi il blocco della MAPK pathway) sia modula la presenza di sottopopolazioni cellulari (riduzione di Tregs e di cellule immunosoppressive di derivazione mieloide [MDSC] e aumento dell'infiltrato di cellule T CD8+), sia riduce la presenza di fattori solubili immunosoppressivi, come IL-6, IL-10, VEGF e TGF- β ^{15,16}.

Tutto ciò porta a un aumento dell'immunogenicità del tumore, ovvero della sua capacità di essere riconosciuto dal sistema immunitario dell'ospite, e a una risposta immunitaria più intensa a livello del sito tumorale¹⁷.

Ciò rende ragione dell'attività a medio-lungo termine della combo-*targeted therapy* e del raggiungimento di un plateau delle curve di PFS e OS.

La terapia medica del melanoma sia in fase avanzata/metastatica sia adiuvante ha subito notevoli miglioramenti nel corso delle ultime due decadi. Gli studi clinici di fase III in fase avanzata/metastatica pubbli-

cati confermano che la terapia combo-target consente un tasso di risposte globali (ORR) del 66%-75%, di risposte complete (CR) del 16%-21%, una probabilità di sopravvivenza a un anno del 74%-76%, e una mediana di tempo alla progressione di 11-14,9 mesi^{5,18}.

L'attività, intesa come percentuale di risposte obiettive che si ottiene con le terapie a bersaglio molecolare nel melanoma, si attesta intorno al 70% circa. La terapia con encorafenib e binimetinib nello studio COLUMBUS ha determinato il 64% di risposte obiettive in Central Review (76% in Local Review), 13% delle quali complete (21% in Local Review)¹⁹.

Considerando il 29% di stabilizzazioni di malattia, il controllo della malattia (*disease control rate*) arriva al 92% con encorafenib e binimetinib¹⁹.

La combo-targeted therapy encorafenib e binimetinib nello studio COLUMBUS ha mostrato inoltre di indurre una progression free survival (PFS) mediana di 14,9 mesi e una sopravvivenza globale mediana di 33,6 mesi¹⁹.

L'impatto favorevole sulla sopravvivenza della combo encorafenib e binimetinib, rispetto alla monoterapia con vemurafenib, si è confermato in tutti i sottogruppi di pazienti in relazione a età, genere, stato mutazionale BRAF, livelli basali di LDH, ECOG PS, stadio (III non reseccabili, M1a, b o c)¹⁹.

L'intensità di dose relativa mediana è stata per la combinazione del 99,6% per encorafenib e 99,2% per binimetinib rispetto al 93,5% per il vemurafenib in monoterapia⁵.

Gli eventi avversi hanno condotto alla discontinuazione della terapia nel 16% dei pazienti, dato sovrapponibile a quello osservato con le monoterapie e le altre combinazioni di terapia a bersaglio molecolare¹⁹.

I tassi di incidenza degli eventi avversi in base al tempo di esposizione al trattamento (exposure-adjusted incidence rates - EAIR,) sono risultati generalmente più bassi per la combinazione encorafenib-binimetinib rispetto ai bracci di monoterapia, fornendo dati a supporto della tollerabilità della combinazione^{20,21}.

A differenza della combo dabrafenib/trametinib, il cui effetto collaterale più frequente è l'iperipressia, e della combo vemurafenib/cobimetinib, che può maggiormente determinare reazioni di fotosensibilizzazione o diarrea, gli eventi avversi da encorafenib/binimetinib sono meno soggettivi, inficiando in misura minore le attività funzionali quotidiane e lavorative dei pazienti.

Inoltre, il differente spettro di tollerabilità consente, in pazienti che stanno beneficiando clinicamente della combo targeted therapy in presenza di uno specifico effetto collaterale di elevata severità (grado 3-4), di poter shiftare alla migliore combinazione alternativa che consente di bypassare il problema legato a quello specifico tipo di effetto collaterale, mantenendo la sua capacità di controllo della malattia²².

È stato dimostrato che schedule intermittenti (5 settimane on e 3 off; 4 settimane on e 2 off) non solo non migliorano il profilo di tollerabilità delle combinazioni, ma hanno anche un effetto detrimentalmente sulla PFS dei pazienti trattati²³.

Pertanto, a tutt'oggi la targeted therapy deve essere considerata una terapia cronica e la sua sospensione nel trattamento nella malattia metastatica è sconsigliata.

La sequenza ideale del trattamento nel paziente con melanoma BRAF mutato è un punto non ancora risolto e non sembrano sufficienti a nostro parere i dati preliminari di studi di sequenza finora presentati.

Conflitto di interessi: MDV riferisce attività di consulente e advisor per Bristol Myers Squibb, Pierre Fabre, Novartis e MSD.

Bibliografia

1. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012; 150: 251-63.
2. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med* 2012; 10: 85.
3. Switzer B, Puzanov I, Skitzki JJ, Hamad L, Ernstoff MS. Managing metastatic melanoma in 2022: a clinical review. *JCO Oncol Pract* 2022; 18: 335-51.
4. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 626-36.
5. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib+binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicenter open label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018, 19: 1315-27.
6. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer* 2017; 82: 45-55.
7. Koelblinger P, Thuerigen O, Dummer R. Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma. *Curr Opin Oncol* 2018; 30: 125-33.
8. Adelman CH, Ching G, Du L, et al. Comparative profiles of BRAF inhibitors: the paradox index as a predictor of clinical toxicity. *Oncotarget* 2016; 7: 30453-60.
9. Shirley M. Encorafenib and binimetinib: first global approvals. *Drugs* 2018; 78: 1277-84.
10. Kim HY, Upadhyay PJ, Fahmy A, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the (modern) treatment of melanoma. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 1029-43.
11. Sumimoto H, Imabayashi F, Iwata T, et al. The BRAF-MAPK signaling pathway is essential for cancer-immune evasion in human melanoma cells. *J Exp Med* 2006; 203: 1651-19.
12. Bradley SD, Chen Z, Melendez B, et al. BRAFV600E coopts a conserved MHC class I internalization pathway to diminish antigen presentation and CD8+ T-cell recognition of melanoma. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 602-9.
13. Boni A, Cogdill AP, Dang P, et al. Selective BRAFV600E inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. *Cancer Res* 2010; 70: 5213-9.

14. Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1225-31.
15. Schilling B, Paschen A. Immunological consequences of selective BRAF inhibitors in malignant melanoma: neutralization of myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology* 2013; 2: e25218.
16. Ngiow SF, Knight DA, Ribas A, et al. BRAF-targeted therapy and immune responses to melanoma. *Oncoimmunology* 2013; 2: e24462.
17. Knight DA, Ngiow SF, Li M, et al. Host immunity contributes to the antimelanoma activity of BRAF inhibitors. *J Clin Invest* 2013; 123: 1371-81.
18. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1248-6.
19. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer* 2020; 126: 33-44.
20. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open* 2019; 4: 000491.
21. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer* 2019; 119: 97-106.
22. Hamid O, Cowey CL, Offner M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of approved combination BRAF and MEK inhibitor regimens for BRAF-mutant melanoma. *Cancers* 2019; 11: 1642.
23. Algazi AP, Othus M, Daud AI, et al. Continuous versus intermittent BRAF and MEK inhibition in patients with BRAF mutated melanoma: a randomized phase 2 trial. *Nat Med* 2020; 26: 1564-68.