

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ: ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ ΤΥΠΟΥ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ BRAF/MEK ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Μητσογιάννη Μ.¹, Μπάλα Β-Μ.¹, Λάσχος Κ.¹, Πλιάκου Ε.¹, Λαζαρίδη Ε.¹, Λαμπροπούλου Δ-Ι.¹, Αραβαντινός Γ.¹
¹Β' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Γ.Ο.Ν.Κ. «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αναστολείς BRAF/MEK χρησιμοποιούνται ευρέως στην θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος. Κοκκιωματώδεις αντιδράσεις του τύπου της σαρκοείδωσης έχουν περιγραφεί σε αρκετές περιπτώσεις σε ασθενείς με μελάνωμα που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία, είναι εντούτοις εξαιρετικά σπάνιες με τους αναστολείς BRAF/MEK. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση ενός περιστατικού κλινικού ενδιαφέροντος που αφορά την εμφάνιση αντίδρασης τύπου σαρκοείδωσης υπό θεραπεία με αναστολείς BRAF/MEK για μεταστατικό μελάνωμα.

Γυναίκα 55 ετών υπεβλήθη σε ευρεία τοπική εκτομή λόγω μελανώματος της δεξιάς ωμοπλάτης [pT2b (1,5 mm), N0 (SLNB), cM0, Clark level 3] και τέθηκε σε follow-up. Παρουσίασε υποτροπή με λεμφαδενοπάθεια της δεξιάς μασχαλιαίας χώρας και του μεσοθωρακίου 15 μήνες αργότερα. Λόγω μετάλλαξης του BRAFV600E δώθηκε θεραπεία με συνδυασμό dabrafenib και trametinib, η οποία οδήγησε σε πλήρη ανταπόκριση. Στα πλαίσια επανασταδιοποίησης 16 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας διαπιστώθηκε νέα λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου, που έθεσε την υποψία για πρόοδο της νόσου. Ακολούθησε EBUS με λήψη βιοψίας και η παθολογοανατομική εξέταση ανέδειξε την ύπαρξη κοκκιωματώδους λεμφαδενίτιδας του τύπου της σαρκοείδωσης. Καθώς η ασθενής ήταν ασυμπτωματική, δεν κρίθηκε απαραίτητο να δοθεί ειδική θεραπεία, ενώ συνεχίστηκε η λήψη dabrafenib και trametinib. Η λεμφαδενοπάθεια υποχώρησε αυτόματα σε διάστημα 5 μηνών.

Συμπερασματικά, εμφάνιση λεμφαδενοπάθειας μεσοθωρακίου του τύπου της σαρκοείδωσης είναι πιθανή υπό θεραπεία με αναστολείς BRAF/MEK και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση από πρόοδο της νόσου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εισαγωγή καινοτόμων θεραπειών όπως η ανοσοθεραπεία και οι αναστολείς των BRAF/MEK έχει βελτιώσει θεαματικά την πρόγνωση του μεταστατικού μελανώματος, με αποτέλεσμα την καθιέρωση των θεραπειών αυτών ως standard-of-care για τον πληθυσμό αυτό.

Η σαρκοείδωση είναι μια φλεγμονώδης νόσος αγνώστου αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία κοκκιωμάτων σε διάφορους ιστούς και έχει συσχετιστεί επιδημιολογικά με μια πληθώρα κακοηθειών. Η επίπτωση της σαρκοείδωσης και των αντιδράσεων τύπου σαρκοείδωσης στους ασθενείς με κακοήθεια έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια με την εισαγωγή των νέων αντικαρκινικών θεραπειών¹, συνδέεται όμως με την ανοσοθεραπεία στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων. Μέχρι στιγμής έχουν περιγραφεί ελάχιστες περιπτώσεις σαρκοείδωσης φαρμακευτικής αιτιολογίας σχετιζόμενες με θεραπεία με αναστολείς BRAF/MEK, και οι περισσότερες από αυτές περιλαμβάνουν αποκλειστικά δερματικές βλάβες.

Σε αυτή τη μελέτη, παρουσιάζουμε μια περίπτωση λεμφαδενοπάθειας μεσοθωρακίου τύπου σαρκοείδωσης σε ασθενή υπό θεραπεία με dabrafenib και trametinib για μεταστατικό μελάνωμα.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα 55 ετών με ελεύθερο ατομικό ιστορικό διαγνώστηκε με μελάνωμα του δέρματος στην περιοχή της αριστερής ωμοπλάτης, για το οποίο υποβλήθηκε σε ευρεία τοπική εκτομή. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε μελάνωμα σταδίου pT2b (1,5 mm), N0 (SLNB), cM0, Clark level 3, HMB45(+), MelanA (+), s100 (+). Η ασθενής τέθηκε σε συστηματική παρακολούθηση.

Δεκαπέντε μήνες αργότερα, ανευρέθηκε ψηλαφητός λεμφαδένας στην περιοχή της αριστερής μασχάλης. Ακολούθησε αξονική τομογραφία, η οποία, εκτός του μασχαλιαίου λεμφαδένα, ανέδειξε την ύπαρξη λεμφαδενοπάθειας του μεσοθωρακίου (μέγιστη διάμετρος 1,8 εκ.) και ενός όζου του αριστερού κάτω πνευμονικού λοβού με διάμετρο 1,7 εκ. Η ασθενής υπεβλήθη σε EBUS με TBNA και η ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσε την μεταστατική φύση της μεσοθωρακικής λεμφαδενοπάθειας καθώς και την ύπαρξη μετάλλαξης BRAF V600E.

Στην ασθενή χορηγήθηκε θεραπεία πρώτης γραμμής με dabrafenib και trametinib, η οποία ήταν καλά ανεκτή και οδήγησε σε πλήρη ανταπόκριση της νόσου. Δεκαέξι μήνες αργότερα, παρουσιάστηκε νέα οριακή λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου και της δεξιάς πύλης με μέγιστη διάμετρο 1,1 εκ. στον βραχύ άξονα (**Εικόνα 1Α**). Διενεργήθηκε εκ νέου EBUS με λήψη βιοψιών από τους σταθμούς 7 και 4R. Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε την ύπαρξη κοκκιωματώδους μη νεκρωτικής λεμφαδενίτιδας του τύπου της σαρκοείδωσης.

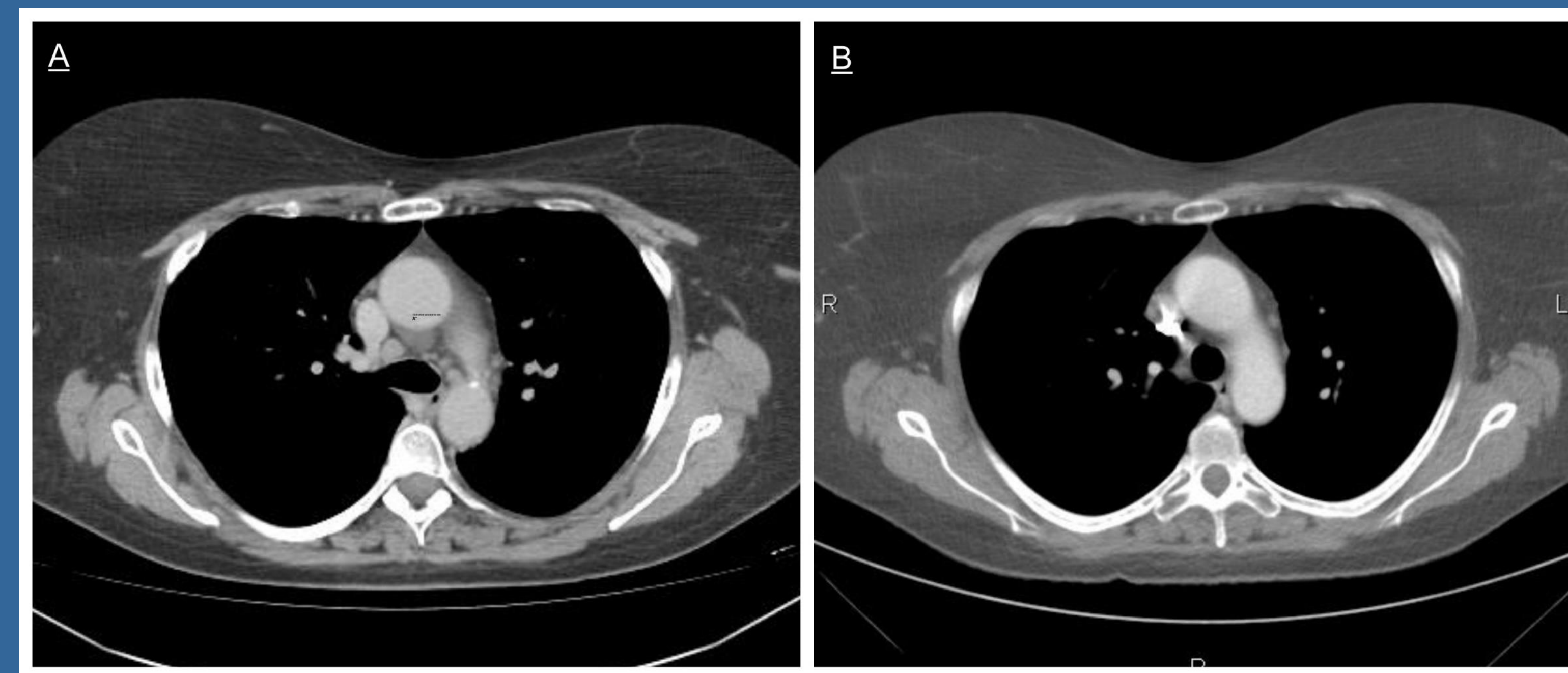
Εφόσον η ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματική, δεν κρίθηκε αναγκαίο να δοθεί θεραπεία για την σαρκοείδωση και η χορήγηση dabrafenib/trametinib συνεχίστηκε. Η λεμφαδενοπάθεια υποστράφηκε πλήρως τους επόμενους πέντε μήνες, ενώ η ασθενής παρέμεινε σε πλήρη ανταπόκριση (**Εικόνα 1Β**).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αναστολή του άξονα BRAF/MEK μπορεί να οδηγήσει σε κοκκιωματώδεις αντιδράσεις του τύπου της σαρκοείδωσης μέσω ανοσοτροποποιητικών μηχανισμών που επηρεάζουν το μικροπεριβάλλον του όγκου². Για τη δημιουργία κοκκιωμάτων έχουν ενοχοποιηθεί τα αυξημένα επίπεδα TNF-α και IFN-γ που παρατηρούνται κατά την αναστολή του μονοπατιού MAPK, ενώ έχει προταθεί ότι μπορεί να εμπλέκεται και μια παράδοση αυτοάνοσης απάντησης στην αναστολή του BRAF μέσω CD8+ T- λεμφοκυττάρων και έκφρασης του PD-L1.

Σε κάθε περίπτωση, οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται εξαιρετικά σπάνια. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι παρούσες δερματικές βλάβες (συχνά ως μοναδική εκδήλωση). Η σαρκοείδωση ακολουθεί γενικά ήπια πορεία, ενώ η ανταπόκριση του μελανώματος στην αναστολή των BRAF/MEK ποικίλλει¹.

Η κοκκιωματώδης αντίδραση στο δικό μας περιστατικό ήταν ήπια, επιβεβαιώνοντας τα υπάρχοντα δεδομένα. Εντούτοις, η προσβολή αποκλειστικά των μεσοθωρακικών λεμφαδένων χωρίς εκδηλώσεις από το δέρμα δεν έχει περιγραφεί στο παρελθόν. Το γεγονός αυτό εγείρει την ερώτηση αν οι εκδηλώσεις τέτοιου τύπου είναι πράγματι τόσο σπάνιες ή είναι πιθανόν μια κοκκιωματώδης μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια να ερμηνευθεί λανθασμένα σαν πρόοδος νόσου στην κλινική πράξη. Σε κάθε περίπτωση, έχει νόημα να γίνεται ιστολογική ταυτοποίηση κάθε νέας ασαφούς λεμφαδενοπάθειας πρωτού θεθεί μια οριστική διάγνωση.



Εικόνα 1Α. Αξονική τομογραφία με ανάδειξη διογκωμένων λεμφαδένων του μεσοθωρακίου στα πλαίσια της αντίδρασης τύπου σαρκοείδωσης

Εικόνα 1Β. Αξονική τομογραφία με πλήρη υποχώρηση της λεμφαδενοπάθειας

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι κοκκιωματώδεις αντιδράσεις του τύπου της σαρκοείδωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς των BRAF/MEK είναι σπάνιες και ακολουθούν συνήθως ήπια κλινική πορεία. Το περιστατικό αυτό παρουσιάζει την ασυνήθη εκδήλωση της σαρκοείδωσης σαν μεμονωμένη μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια και υπογραμμίζει τη σημασία της διαφορικής διάγνωσης από πρόοδο της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rubio-Rivas et al. Sarcoidosis related to checkpoint and BRAF/MEK inhibitors in melanoma. Autoimmun Rev 2020; 19: 102587
2. Dimitriou et al. Sarcoid-like reactions in patients receiving modern melanoma treatment. Melanoma Res 2018; 28: 230-6