



# ΥΠΕΡ-ΠΡΟΟΔΟΣ (HYPERPROGRESSION) ΝΟΣΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ NRAS ΜΕΤΑΛΛΑΓΜΕΝΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Μπαξεβάνος Παναγιώτης<sup>1</sup>; Φλώρος Θεοφάνης<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών (NNA)

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερ-πρόοδος (hyperprogression) νόσου σε ασθενείς με καρκίνο είναι ένα παράδοξο φαινόμενο μεγάλης αύξησης του νεοπλασματικού φορτίου μετά από τη χορήγηση ανοσοθεραπείας και μέχρι σήμερα δεν έχει συνδεθεί με συγκεκριμένο βιολογικό υπόστρωμα ούτε υπάρχουν προβλεπτικοί δείκτες για την εμφάνιση της. Σκοπός της αναρτημένης ανακοίνωσης είναι η παρουσίαση 2 περιπτώσεων υπερ-πρόοδου νόσου σε ασθενείς με χειρουργικά εξαιρεθέν μελάνωμα που έλαβαν anti-PD1 παράγοντες ως επικουρική θεραπεία. Και στις 2 περιπτώσεις παρατηρήθηκε κοινό γονιδιακό υπόβαθρο με μετάλλαξη στο γονίδιο NRAS, οδηγώντας στην υπόθεση της πιθανής συμμετοχής των NRAS μεταλλάξεων στους ανοσολογικούς μηχανισμούς που ευθύνονται για hyperprogression.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπερ-πρόοδος (hyperprogression) νόσου σε ασθενείς με καρκίνο είναι ένα παράδοξο φαινόμενο μεγάλης αύξησης του νεοπλασματικού φορτίου μετά από τη χορήγηση ανοσοθεραπείας. Παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στις αρχικές μελέτες χορήγησης αναστολέων ελέγχου της ανοσολογικής απάντησης (Immune Checkpoint Inhibitors, ICI), σχετίζεται με ιδιαίτερα πτωχή πρόγνωση και μέχρι σήμερα δεν έχει συνδεθεί με συγκεκριμένο βιολογικό υπόστρωμα ούτε υπάρχουν προβλεπτικοί δείκτες για την εμφάνιση της. Μεταλλάξεις στο γονίδιο NRAS ανευρίσκονται σε περίπου 15%-20% των κακοήθων δερματικών μελανωμάτων. Η υποομάδα αυτή χαρακτηρίζεται από πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά και πτωχότερη πρόγνωση.

## ΣΚΟΠΟΣ

Η παρουσίαση 2 περιπτώσεων υπερ-πρόοδου νόσου σε ασθενείς με χειρουργικά εξαιρεθέν μελάνωμα που έλαβαν anti-PD1 παράγοντες ως επικουρική θεραπεία. Και στις 2 περιπτώσεις παρατηρήθηκε κοινό γονιδιακό υπόβαθρο με μετάλλαξη στο γονίδιο NRAS.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ 1<sup>ΟΥ</sup> ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ο πρώτος ασθενής, άνδρας 50 ετών, με ιστορικό HIV λοίμωξης υπό αντιρετροϊκή αγωγή και φυσιολογικό αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων διαγνώστηκε με τοπικά προχωρημένο δερματικό μελάνωμα ονυχοφόρου φάλαγγος ΔΕ μέσου δακτύλου. Το τελικό παθολογοανατομικό στάδιο ήταν stIIID (pT4aN3). Από τη σταδιοποίηση με PET/CT και MRI εγκεφάλου δε σημειώθηκαν απεικονιστικές ενδείξεις απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ο ασθενής έλαβε συμπληρωματική ανοσοθεραπεία με nivolumab. Μετά τη δεύτερη χορήγηση nivolumab, ο ασθενής παρουσίασε δραματική επιδείνωση νόσου με διάσπαρτα υποδόρια οζίδια και πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις (Εικόνα 2). Η βιοψία υποδορίου οζιδίου

επιβεβαίωσε την επιδείνωση της νόσου, ενώ ο γονιδιακός έλεγχος ανέδειξε BRAFwt, και τη μετάλλαξη p.Q61K στο NRAS γονίδιο. Ακολούθως, έλαβε binimetinib με σημαντική ανταπόκριση βραχύβιας διάρκειας (2 μήνες). Η νέα επιδείνωση αφορούσε την ηπατική νόσο και νέες εγκεφαλικές μεταστάσεις. Ο ασθενής απεβίωσε 14 μήνες μετά την αρχική διάγνωση.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ 2<sup>ΟΥ</sup> ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ο δεύτερος ασθενής, γυναίκα 70 ετών, διαγνώστηκε με δερματικό οζώδες μελάνωμα ΔΕ βραχίονα με τελικό παθολογοανατομικό στάδιο St IIIC (pT4bN2a). Δεν υπήρξαν απεικονιστικές ενδείξεις απομακρυσμένης νόσου σε κλινική σταδιοποίηση με αξονικές τομογραφίες. Έλαβε επικουρική ανοσοθεραπεία με pembrolizumab. Μετά τον 2<sup>ο</sup> κύκλο θεραπείας παρουσίασε κλινική και απεικονιστική επιδείνωση με αναρίθμητες ηπατικές (Εικόνα 2), πνευμονικές και εγκεφαλικές μεταστάσεις. Ο γονιδιακός έλεγχος ανέδειξε επίσης BRAFwt με θετικότητα για τη μετάλλαξη p.Q61A στο NRAS. Έλαβε binimetinib με παροδική κλινική βελτίωση (4 εβδομάδες) και απεβίωσε λόγω προόδου νόσου.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα κοινά γονιδιακά χαρακτηριστικά και η παρόμοια κλινική πορεία των 2 περιστατικών οδηγούν στην υπόθεση της πιθανής συμμετοχής των NRAS μεταλλάξεων στους ανοσολογικούς μηχανισμούς που ευθύνονται για hyperprogression μετά από χορήγηση ICI στην επικουρική θεραπεία του κακοήθους μελανώματος. Αναδρομική διερεύνηση σε μεγαλύτερες βάσεις ασθενών ή/και τις εγκριτικές μελέτες χορήγησης ICI προτείνονται.

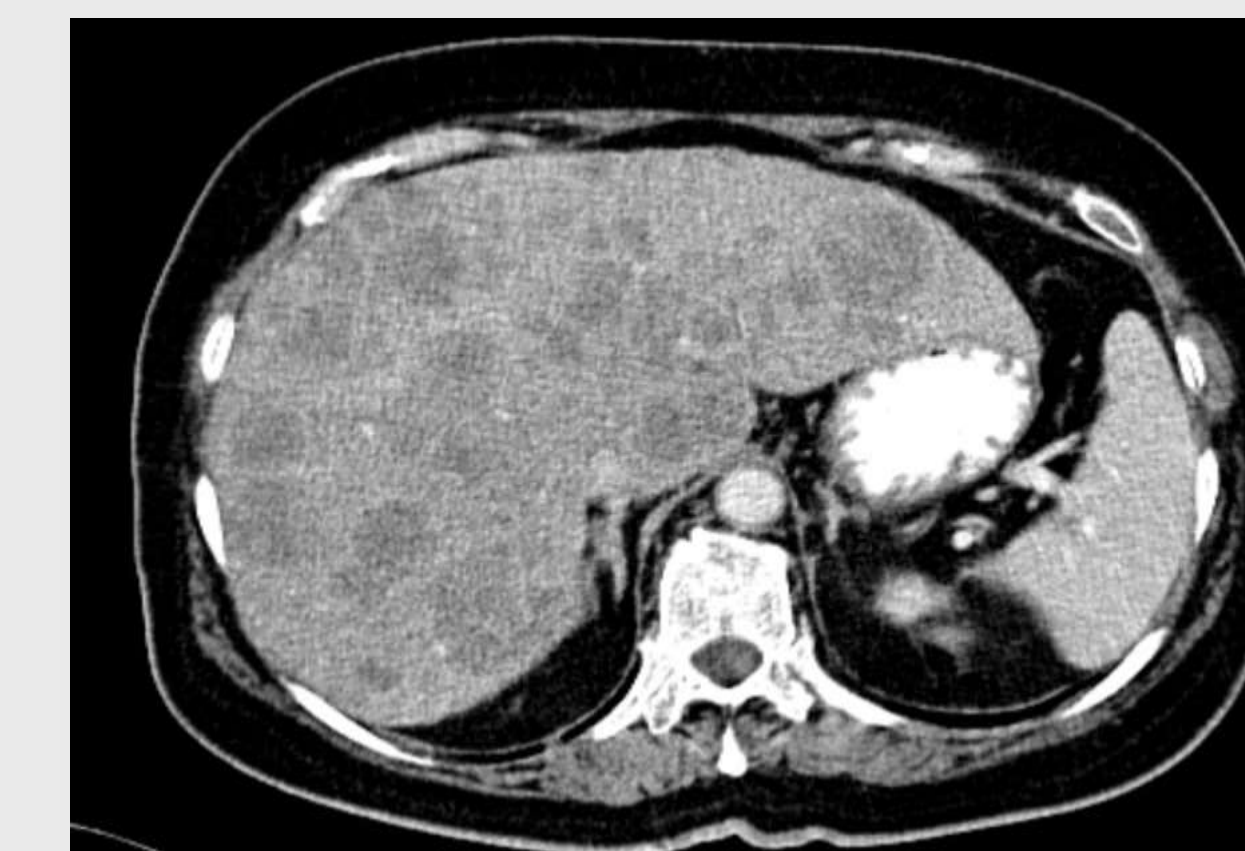
## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adashek, J. J., Subbiah, I. M., Matos, I., Garralda, E., Menta, A. K., Ganeshan, D. M., & Subbiah, V. (2020). Hyperprogression and immunotherapy: fact, fiction, or alternative fact?. *Trends in cancer*, 6(3), 181-191.
- Muñoz-Couselo, E., Adelantado, E. Z., Ortiz, C., García, J. S., & Perez-Garcia, J. (2017). NRAS-mutant melanoma: current challenges and future prospect. *Oncotargets and therapy*, 10, 3941.



Εικόνα 1  
1<sup>ος</sup> ασθενής προ θεραπείας

Εικόνα 2  
1<sup>ος</sup> ασθενής μετά θεραπείας



Εικόνες 3,4  
2<sup>ος</sup> ασθενής μετά θεραπείας

## ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Μπαξεβάνος Παναγιώτης  
Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών  
Email: baxpan88@hotmail.com  
Τηλ: 6945470147