

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΜΕ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΑΝΩ ΤΩΝ ΠΕΝΤΕ ΕΤΩΝ ΜΕ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ Ή/ΚΑΙ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.

Γαζούλη Ι.,¹ Μολφέτα Α.¹, Ταραμπίκου Α.¹, Χατζηχρήστου Ε.¹, Μπουσμπουκέα Α.¹, Σαμώνης Γ.¹, Σαριδάκη Ζ.¹, Ιωάννου Π.², Μπαφαλούκος Δ.¹

1: Ά Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο Metropolitan, Ν. Φάληρο, Αθήνα

2: Πανεπιστήμιο Κρήτης

Περίληψη

Η ανοσοθεραπεία και η στοχευμένη θεραπεία έχουν αλλάξει την πρόγνωση του μεταστατικού μελανώματος, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται μακροχρόνιες επιβιώσεις ασθενών που υπερβαίνουν την πενταετία. Σκοπός της παρούσας εργασίας, είναι η περιγραφή της εμπειρίας του κέντρου μας από μεταστατικούς ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία μεταξύ 2014-2018, και επιβιώνουν πάνω από πέντε έτη, λαμβάνοντας ανοσοθεραπεία, στοχευμένη θεραπεία ή αμφότερες διαδοχικά. Από το 2014 ως σήμερα, έχουν λάβει θεραπεία με anti-CTLA4, anti-PD1 παράγοντες ή/και BRAF+/-MEK αναστολείς 150 ασθενείς, από τους οποίους οι 28 είχαν συνολική επιβίωση τουλάχιστον πέντε έτη από τη διάγνωση της μεταστατικής νόσου. Παρατηρείται ότι το 68% των ασθενών με επιβίωση άνω της πενταετίας, είχε προηγουμένως εμφανίσει πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία. Φαίνεται ότι, ανάμεσα στους ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση της νόσου, υπάρχει μια ομάδα ασθενών που θα επιτύχει μακρά επιβίωση, και χρήζει περαιτέρω ανάλυσης για τον καθορισμό της.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Ιωάννα Γαζούλη
Ά Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο Metropolitan,
Ν. Φάληρο
Email: ioannagazouli@gmail.com
Phone: 6979780504

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση του μελανώματος, αυξάνεται σήμερα με ρυθμό ταχύτερο από ότι για κάθε άλλη νεοπλασία, προσβάλλοντας 1 στους 53 άνδρες και 1 στις 34 γυναίκες [1-2]. Οι BRAF, MEK αναστολείς, σε ασθενείς με BRAF μετάλλαξη, επιφέρουν ποσοστά ανταπόκρισης άνω του 60%, με διάμεση επιβίωση στα 2-3 έτη από την έναρξη της θεραπείας. Η ανοσοθεραπεία με Immune checkpoint inhibitors (ICIs), σημειώνει ανταποκρίσεις ως 59%, για το συνδυασμό του αντι-PD-1 (Programmed Death 1) παράγοντα nivolumab με τον αντι-CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte 4) παράγοντα ipilimumab, με συνολική διάμεση επιβίωση άνω των 6 ετών [3-8]. Στα πενταετή follow up των τυχαιοποιημένων εγκριτικών μελετών, παρατηρείται πενταετής συνολική επιβίωση 31-35% και 39-52% σε ασθενείς με MM υπό BRAF/MEK αναστολείς και ICIs, αντίστοιχα. Η παρατεταμένη επιβίωση φαίνεται να σχετίζεται με την επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης της νόσου, που επιτυγχάνει ένα 14-20% του πληθυσμού των ασθενών των μελετών [3-8].

ΣΚΟΠΟΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ

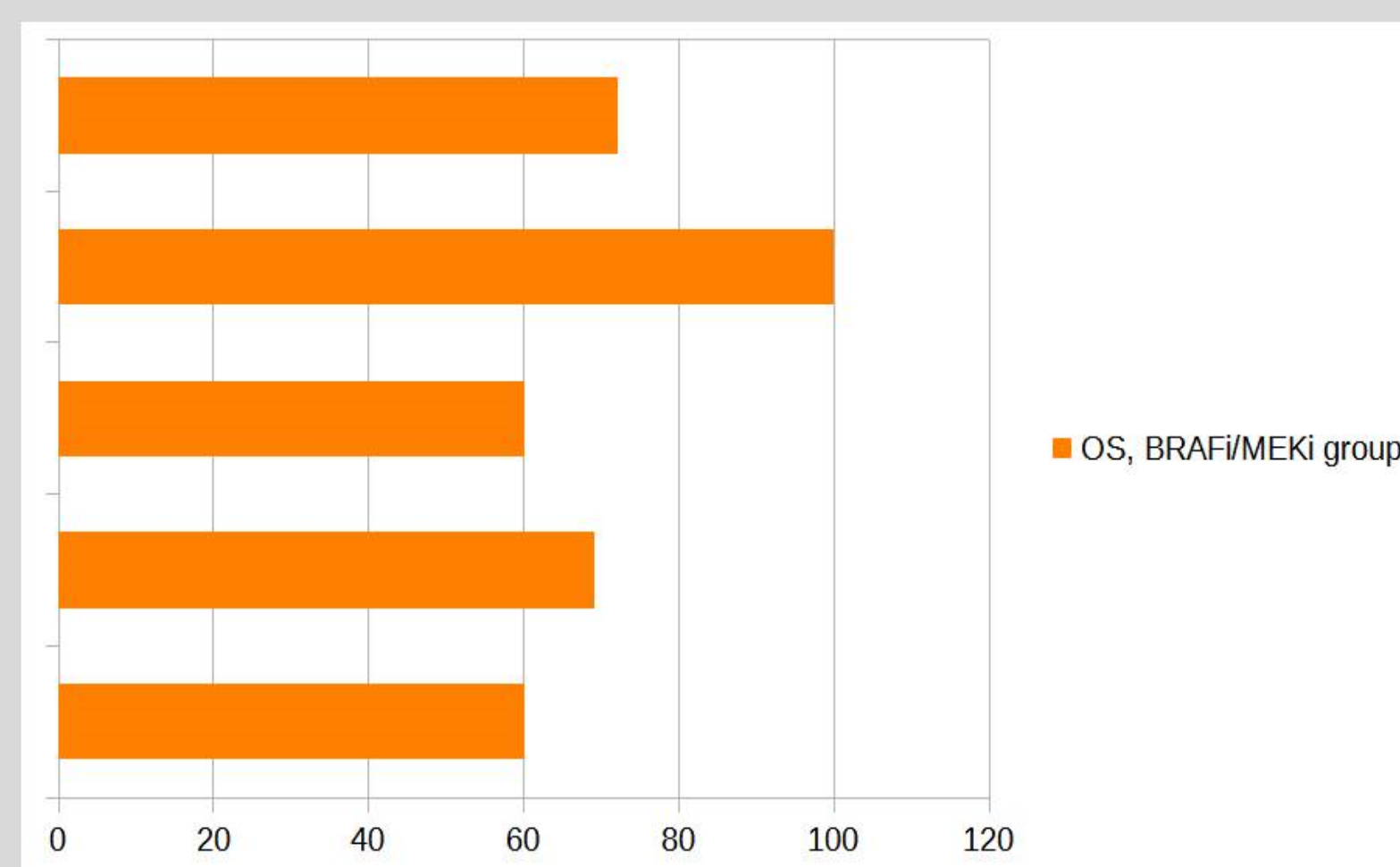
Καταγράφηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η ανταπόκριση και επιβίωση ασθενών με MM που έλαβαν ανοσοθεραπεία ή/και στοχευμένη θεραπεία στο τμήμα μας από το 2014, με συνολική επιβίωση από πέντε έτη και άνω από την εμφάνιση μεταστατικής νόσου ως σήμερα. Θα πραγματοποιηθεί δημιουργία ομάδας ελέγχου ασθενών με MM και επιβίωση βραχύτερη της πενταετίας, που αντιμετωπίστηκαν στο τμήμα μας, με παρόμοια χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία, στάδιο και φορτίο νόσου, LDH, τύπος θεραπείας) με αυτά των 28 ασθενών με μακρά επιβίωση, και θα διενεργηθεί σύγκριση και στατιστική ανάλυση (Fisher's exact test, Student's t-test, Mann-Whitney U-test, two-tailed, $p \leq 0.05$). Θα πραγματοποιηθεί πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης για ανεύρεση ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για θνητότητα στην πενταετία μεταξύ των ασθενών αυτών. Σκοπός της ανάλυσης, είναι α) η περιγραφή της εμπειρίας του κέντρου μας από τους ασθενείς με MM που ξεκίνησαν θεραπεία μεταξύ 2014-2018, και επιβιώνουν πάνω από πέντε έτη, λαμβάνοντας νεότερες θεραπείες β) η διερεύνηση της αντικειμενικής ανταπόκρισης της νόσου και κυρίως της πλήρους ύφεσης ως ανεξάρτητος παράγοντας επιβίωσης πέραν της πενταετίας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (I)

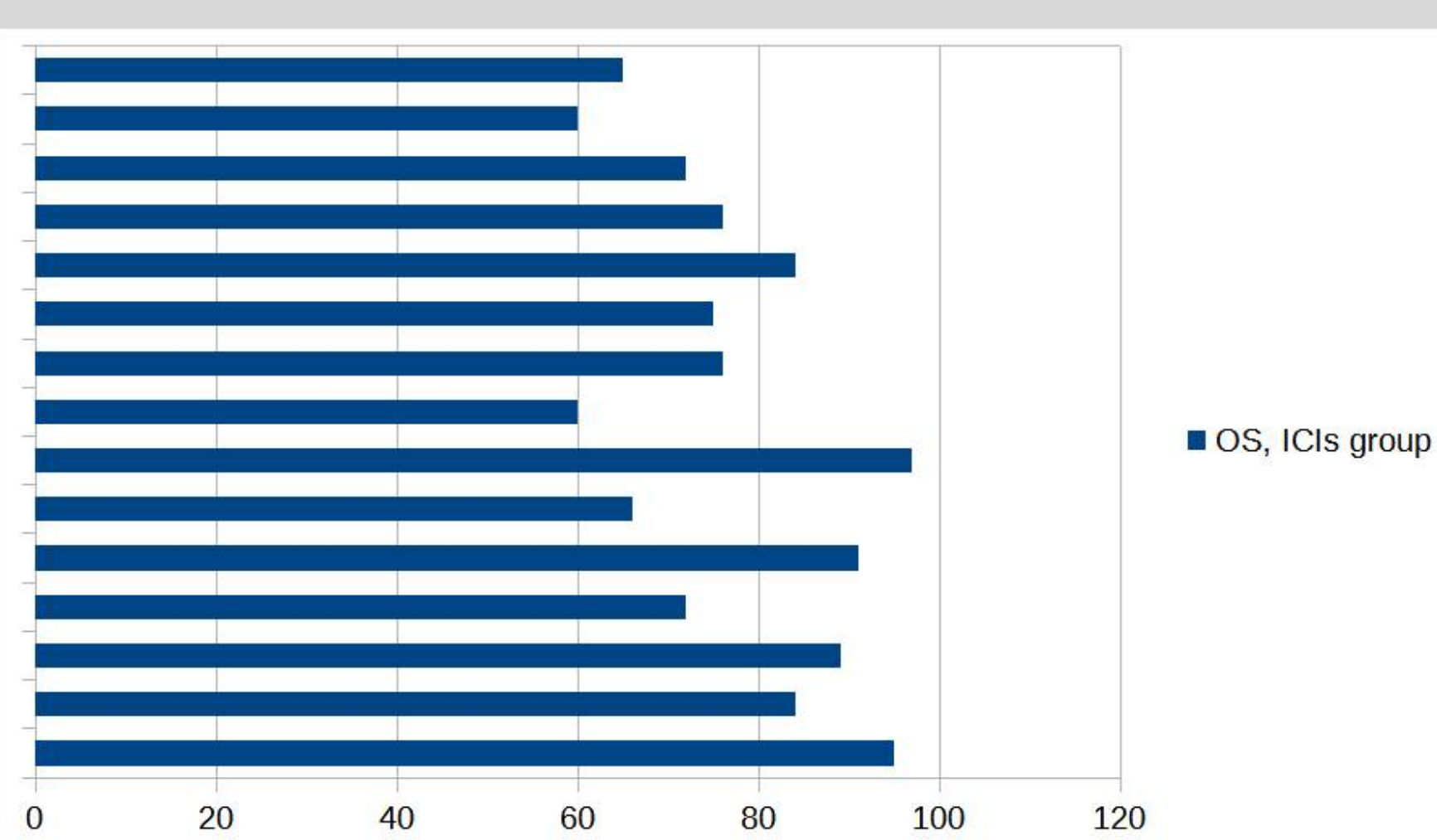
Θεραπεία με anti-CTLA4, anti-PD1 παράγοντες ή/και BRAF+/-MEK αναστολείς έλαβαν συνολικά 150 ασθενείς. 28 εξ' αυτών (18.7%) είχαν συνολική επιβίωση τουλάχιστον 5 έτη από τη διάγνωση του MM. Οι περισσότεροι ήταν άνδρες, με φυσιολογική τιμή LDH και υποδόριες/ λεμφαδενικές (M1a) ή πνευμονικές (M1b) μεταστάσεις (Πιν.1)

	Ασθενείς (%)
Άνδρες	18 (64%)
Γυναίκες	10 (36%)
LDH φυσιολογική	19 (68%)
BRAF μετάλλαξη	15 (54%)
M1a0, M1a1	11 (39%)
M1b0, M1b1	11 (39%)
M1c0, M1c1	5 (18%)
M1d0, M1d1	1 (3.6%)
Σύνολο	28

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών με επιβίωση ≥ 5 έτη.



Γράφημα 2. Συνολική επιβίωση σε μήνες ασθενών μόνο υπό στοχευμένη θεραπεία



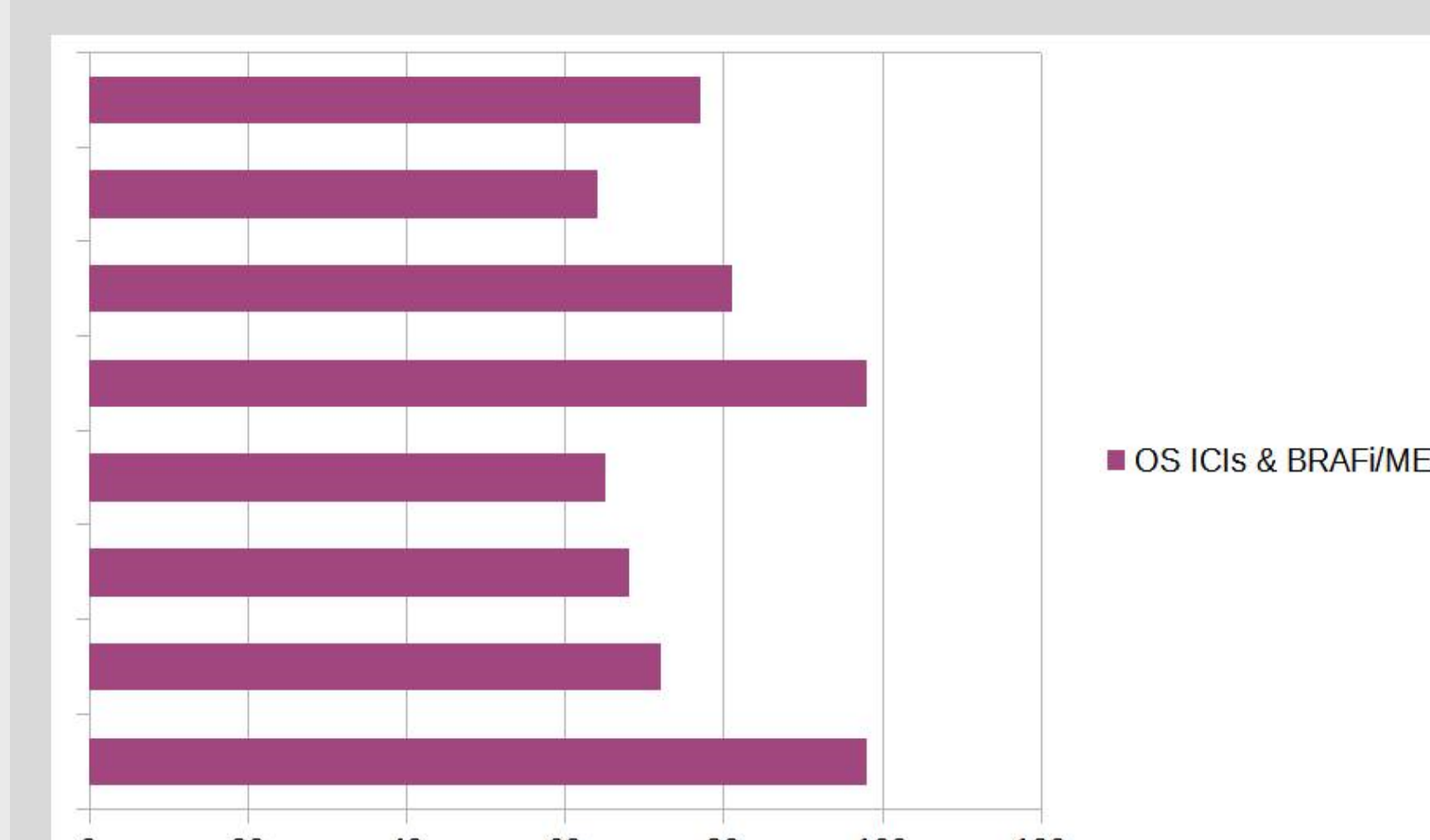
Γράφημα 3. Συνολική επιβίωση σε μήνες ασθενών που έλαβαν μόνο ανοσοθεραπεία

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (II)

Αποκλειστικά ανοσοθεραπεία (ICIs) έλαβαν 15 ασθενείς. Στοχευμένη θεραπεία έλαβαν 5 ασθενείς. 8 ασθενείς έλαβαν διαδοχικά και τα δύο είδη θεραπειών. Στον Πίν. 2, συνοψίζονται τα είδη των θεραπειών που χορηγήθηκαν και η γραμμή θεραπείας στην οποία δόθηκαν.

Θεραπείες	Ασθενείς (%)
ICIs μόνο	15/28 (54%)
BRAFi/MEKi μόνο	5/28 (18%)
ICIs & BRAFi/MEKi	8/28 (29%)
ICIs 1 ^η γραμμή	7/15
ICIs 2 ^η γραμμή	6/15
ICIs 3 ^η γραμμή	2/15
BRAFi/MEKi 1 ^η γραμμή	5/5
BRAFi/MEKi 1 ^η γραμμή -> ICIs 2 ^η γραμμή	4/8
ICIs 1 ^η γραμμή-> BRAFi/MEKi 2 ^η γραμμή	4/8

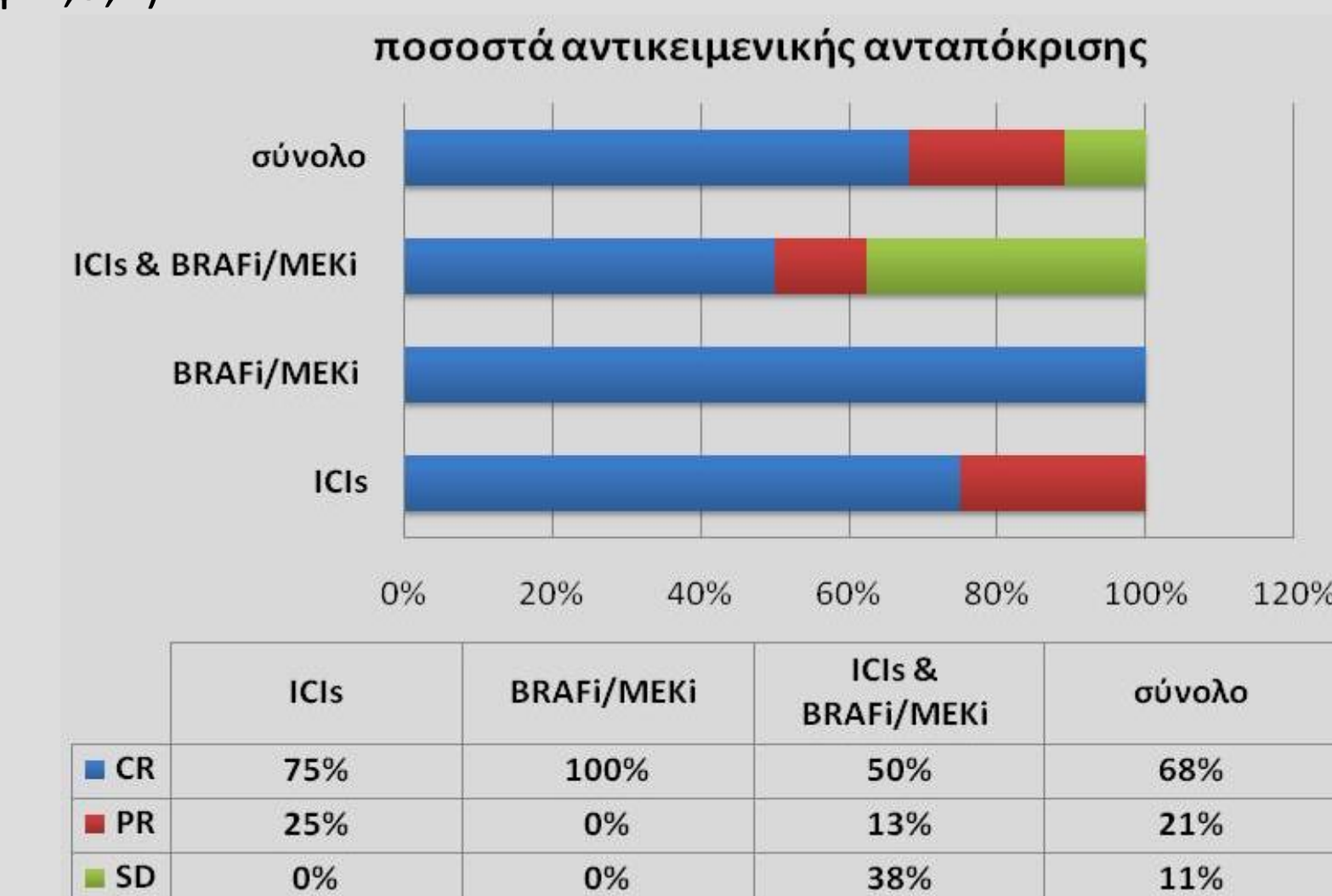
Πίνακας 2. Είδη και γραμμές θεραπειών.



Γράφημα 4. Συνολική επιβίωση σε μήνες ασθενών που έλαβαν διαδοχικά και τα δύο είδη θεραπειών

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (III)

Πλήρη (CR) και μερική ανταπόκριση (PR) εμφάνισαν το 68% και 21% των ασθενών, αντίστοιχα. Από τους 19 ασθενείς με CR, 10 έλαβαν μόνο ανοσοθεραπεία, 5 μόνο στοχευμένη θεραπεία και 4 και τα δύο διαδοχικά. Από τους 6 που εμφάνισαν PR, 5 έλαβαν ανοσοθεραπεία και 1 και τους δύο τύπους. Οι 3 που εμφάνισαν σταθερή νόσο (SD), ανήκαν στην ομάδα που έλαβε εναλλάξ και τους δύο τύπους θεραπειών (Γραφ.1). Η συνολική επιβίωση (OS) κυμαίνεται από 60 ως 100 μήνες (Γραφ.2,3,4).



Γράφημα 1. Ποσοστά ανταπόκρισης ασθενών και συνολική επιβίωση

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Φαίνεται ότι οι ασθενείς με επιβίωση πέραν της πενταετίας, προέρχονται από την ομάδα αυτών που επιτυγχάνουν πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία. Θα ακολουθήσει συγκριτική μελέτη με ασθενείς με MM με βραχύτερη επιβίωση, με απώτερο στόχο να διαπιστωθεί αν η πλήρης ανταπόκριση της νόσου μπορεί να αποτελέσει surrogate marker επιβίωσης πέραν της πενταετίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Saginola K, Barsouk A et al. Epidemiology of Melanoma. Med Sci (Basel). 2021;9(4):63.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:7-30.
- Robert C, Long GV et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2020;38(33):3937-3946.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2022;40(2):127-137.
- Robert C, Grob JJ et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med. 2019; 15;381(7):626-636.
- Dummer R, Flaherty KT et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAFV600-Mutant Melanoma. J Clin Oncol. 2022; 20;40(36):4178-4188.
- Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liszkay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. Clin Cancer Res. 2021;27(19):5225-5235.
- Hamid O, Robert C et al. Long-term outcomes in patients with advanced melanoma who had initial stable disease with pembrolizumab in KEYNOTE-001 and KEYNOTE-006. Eur J Cancer. 2021;157:391-402.