

PEMBROLIZUMAB-LENVATINIB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ. ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ.

Μολφέτα Α.¹, Γαζούλη Ι.¹, Ταραμπίκου Α.¹, Χατζηχρήστου Ε.¹, Σαριδάκη Ζ.¹, Σαμώνης Γ.¹, Μπαφαλούκος Δ.¹
1: Α Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο Metropolitan, Ν. Φάληρο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το οφθαλμικό μελάνωμα (ΟΜ) αποτελεί το συχνότερο ενδοοφθαλμικό νεόπλασμα των ενηλίκων. Οι αναστολείς των ογκογονιδίων BRAF/MEK και των ανοσολογικών σημείων ελέγχου έχουν αναβαθμίσει τη συστηματική θεραπεία του δερματικού, αλλά όχι και του οφθαλμικού μελανώματος. Στη μελέτη LEAP-004, συγχρόνηση του Pembrolizumab (αντι-PD-1), με το Lenvatinib (TKI), σημείωσε ανταπόκριση σε 21% των ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα δέρματος. Ωστόσο, τα υπάρχοντα δεδομένα για την εφαρμογή του συνδυασμού στο ΟΜ είναι περιορισμένα. Στην παρούσα εργασία, παρουσιάζουμε τα δεδομένα χορήγησης του συνδυασμού σε τρεις ασθενείς της Α' Ογκολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Metropolitan. Παρά τον μικρό αριθμό ασθενών, φαίνεται ότι ο συνδυασμός Pembrolizumab-Lenvatinib, αποτελεί μια καλώς ανεκτή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή στο μεταστατικό ΟΜ.

Αριστέα Μολφέτα
Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Metropolitan,
Ν. Φάληρο
Email: molfari67@gmail.com
Phone: 6977622431

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

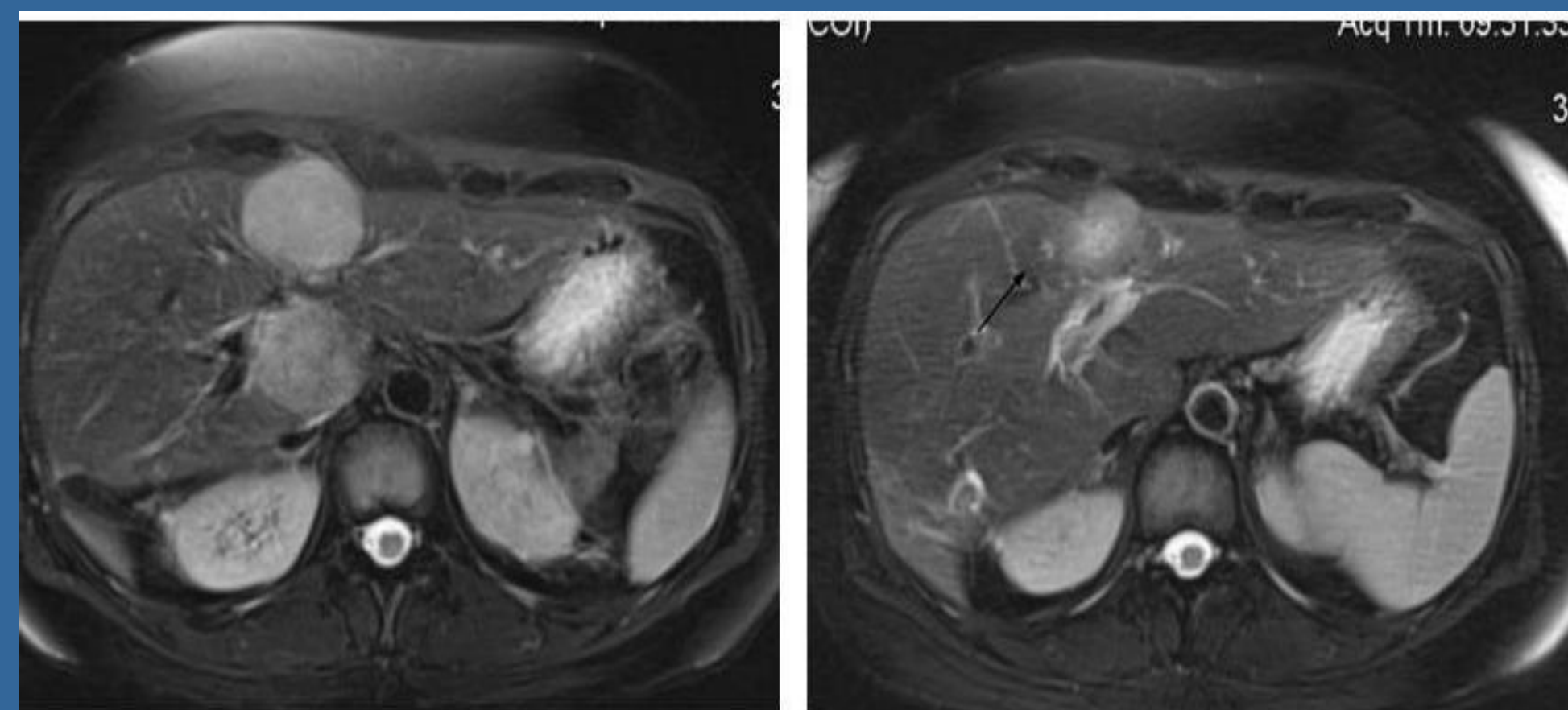
Το οφθαλμικό μελάνωμα (ΟΜ) αποτελεί το συχνότερο ενδοοφθαλμικό νεόπλασμα των ενηλίκων, με επίπτωση 5-10 περιπτώσεις ανά 1.000.000 πληθυσμού ετησίως[1]. Λιγότεροι από 3% των ασθενών έχουν μεταστατική νόσο κατά τη διάγνωση, ωστόσο 40-50% των πασχόντων αναπτύσσουν τελικά μεταστάσεις, συχνότερα στο ήπαρ, αλλά και στους πνεύμονες, στα μαλακά μόρια και στα οστά. Η μεταστατική νόσος χαρακτηρίζεται από πτωχή πρόγνωση, με διάμεση επιβίωση από 6 ως 12 μήνες[1]. Η συστηματική αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνει ανοσοθεραπεία, στοχεύουσα θεραπεία, καθώς και το μόριο tebentafusp για τους ασθενείς που φέρουν μεταλλαγμένο αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA-A*02:01 [2-5]. Ωστόσο, η θεραπεία με BRAF/MEK αναστολείς και immune checkpoint inhibitors δεν έχει τα ίδια ποσοστά επιτυχίας με αυτά του δερματικού μελανώματος. Ο συνδυασμός του anti-PD-1 παράγοντα Pembrolizumab, με τον πολύ-αναστολέα τυροσινικών κινάσων Lenvatinib, έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στο δερματικό μελάνωμα, ωστόσο, τα δεδομένα για την εφαρμογή του στο ΟΜ είναι περιορισμένα.

ΣΚΟΠΟΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της ανοχής και της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού Pembrolizumab-Lenvatinib στο μεταστατικό ΟΜ. Παρουσιάζονται τα δεδομένα που αφορούν σε 3 γυναίκες ασθενείς, που έλαβαν θεραπεία με μεταστατικό ΟΜ, που έλαβαν το συνδυασμό Pembrolizumab (200mg iv ανά 3 εβδομάδες) και Lenvatinib (20mg po καθημερινά), στο διάστημα 2021-2023, στο κέντρο μας (Πίν.1). Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 57 ετών. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Deticene, εμβολισμός ηπατικών εστιών), και ξεκίνησαν να λαμβάνουν το συνδυασμό κατά την πρόοδο της νόσου. 2 ασθενείς είχαν ηπατικές μεταστάσεις, ενώ σε 2 ασθενείς αναπτύχθηκαν πνευμονικές και λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η LDH ήταν παθολογική σε 1 ασθενή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η **ασθενής Νο1**, είχε αρχικά μονήρη ηπατική δευτεροπαθή εντόπιση, η οποία αφαιρέθηκε χειρουργικά και έλαβε θεραπεία με Nivolumab. Έξι μήνες μετά, εμφανίστηκε υποτροπή της νόσου, η οποία αντιμετωπίστηκε με RFA, και ακολούθησε συστηματική θεραπεία με το συνδυασμό Nivolumab/Ipilimumab. Λόγω εμφάνισης γαστρεντερικής τοξικότητας, με κολίτιδα grade III, η θεραπεία διακόπηκε και τέθηκε σε παρακολούθηση. Τρεις μήνες μετά, εμφανίστηκε πρόοδος νόσου, με νέες εστίες στο ήπαρ, και στους λεμφαδένες της πύλης του ήπατος. Η ασθενής υποβλήθηκε σε χημειοεμβολισμό και ετέθη σε θεραπεία με Bevacizumab και Paclitaxel, με αύξηση του μεγέθους των μεταστάσεων του ήπατος. Ακολούθησε θεραπεία με το συνδυασμό Pembrolizumab/ Lenvatinib, με εξαιρετική ανταπόκριση της νόσου (εικ.1,2), η οποία διατηρήθηκε για 6 μήνες. Η αγωγή διακόπηκε λόγω εκ νέου εμφάνισης κολίτιδας gr.III, και ένα μήνα μετά διαπιστώθηκε πρόοδος νόσου. Καθώς ο μοριακός έλεγχος ανέδειξε απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH), η ασθενής ετέθη σε PARP αναστολέα (niraparib) (Εικ.,3).



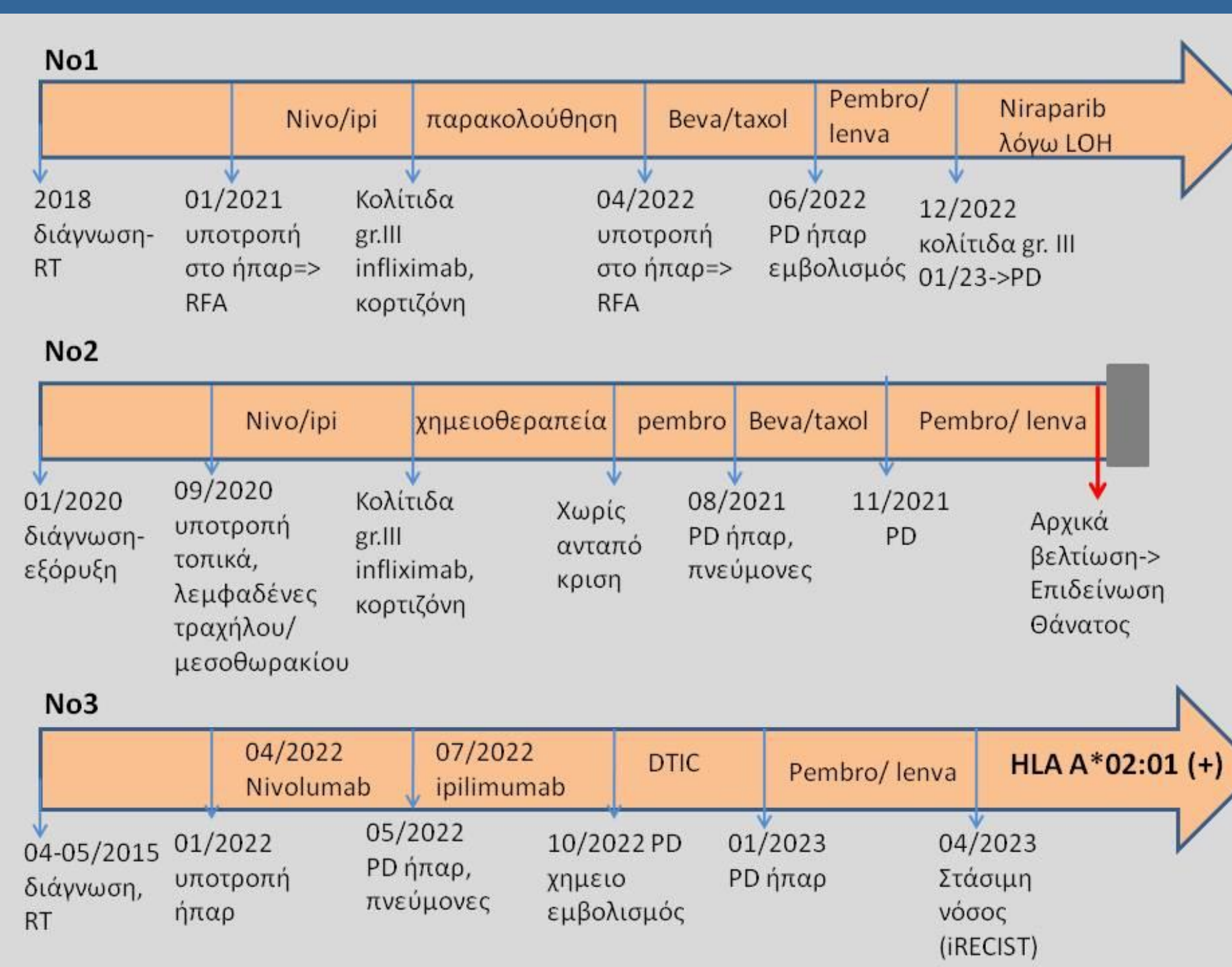
Εικόνες 1,2. Ανταπόκριση ηπατικών εστιών στην ασθ. Νο1 μετά από 3 κύκλους Pembrolizumab/Lenvatinib

Ασθ.	Ηλικία	DMFS	εντοπίσεις	Προηγούμενες θεραπείες	Ανταπόκριση σε Pembro/Lenva	Μοριακός έλεγχος
No1	39	3 έτη	ήπαρ	✓ Nivo-> nivo+ipi ✓ Bevacizumab/ paclitaxel ✓ Εμβολισμός, RFA ηπατικών	3 κύκλοι->PR-> διατήρηση ως 12/2022-> διακοπή λόγω τοξικότητας	LOH (+) MSS-stable TMB: 3.78 BAP1 wt HLA A*02:01(-)
No2	65	8 μήνες	Πνεύμονες, μεσοθωρακί κοί λεμφαδένες	✓ Nivo/ipi ✓ pembrolizumab ✓ Bevacizumab/ paclitaxel	2 κύκλοι-> αρχική βελτίωση-> επιδείνωση	BRAF wt NRAS wt cKIT wt
No3	69	6.5 έτη	ήπαρ, πνεύμονες	✓ Nivolumab ✓ Ipilimumab ✓ DTIC ✓ Χημειοεμβολισμός ηπατικών	2 κύκλοι-> στασιμότητα νόσου	HLA A*02:01 (+)

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών.
DMFS(Distant Metastasis Free Survival), PR(Partial Response)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η **ασθενής Νο2** ανέπτυξε δευτεροπαθείς εντοπίσεις σε πολλαπλούς τραχηλικούς και μεσοθωρακικούς λεμφαδένες, 8 μήνες μετά τη διάγνωση της πρωτοπαθούς. Τέθηκε σε διαδοχικές θεραπείες με ανοσοθεραπεία και χημειοθεραπεία με άλλοτε άλλες ανεπιθύμητες παρενέργειες, με πρόοδο νόσου, με εμφάνιση ηπατικών και πνευμονικών μεταστάσεων και αύξηση της τιμής LDH. Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης LEAP-004, χορηγήθηκε ο συνδυασμός Pembrolizumab/Lenvatinib ως θεραπεία διάσωσης. Η κλινική της εικόνα βελτιώθηκε αρχικά, ωστόσο 2 μήνες αργότερα, παρουσίασε επιδείνωση και απεβίωσε. Η **ασθενής Νο3** υποτροπίασε σε 7 έτη μετά την αρχική διάγνωση υποτροπή της νόσου με ηπατικές και πνευμονικές εντοπίσεις και έλαβε θεραπεία με Nivolumab με πρόοδο νόσου. Στη συνέχεια έλαβε θεραπεία με Ipilimumab για 4 κύκλους, χωρίς ανταπόκριση και ακολούθησε χημειοεμβολισμός των ηπατικών εστιών και χημειοθεραπεία. Λόγω περαιτέρω επιδείνωσης στο ήπαρ, ξεκίνησε αγωγή με το συνδυασμό Pembrolizumab/Lenvatinib, από τον οποίο ως σήμερα έχει λάβει 4 κύκλους, με καλή ανοχή, με απεικονιστική στασιμότητα της νόσου βάσει κριτηρίων iRECIST. Στην ασθενή έχει διαπιστωθεί μετάλλαξη HLA A*02:01, επομένως επί προόδου νόσου, δύναται να λάβει θεραπεία με το μόριο tebentafusp (Εικ.3).



Εικόνα 3. Σύνοψη πορείας νόσου ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο κέντρο μας αντιμετωπίστηκαν 3 ασθενείς με μεταστατικό ΟΜ με το συνδυασμό Pembrolizumab/ Lenvatinib. Σε μία εξ αυτών (No1) σημειώθηκε εξαιρετική ανταπόκριση, στην 4^η γραμμή θεραπείας, ενώ σε έτερη ασθενή (No3) στασιμότητα νόσου. Αξίζει να σημειωθεί πως η ασθενής Νο2 έλαβε το συνδυασμό μετά από πολλαπλές θεραπευτικές γραμμές. Παρά το μικρό αριθμό ασθενών, φαίνεται πως ο συνδυασμός Pembrolizumab/Lenvatinib είναι μια δόκιμη και καλώς ανεκτή θεραπευτική επιλογή, ιδίως σε ασθενείς χωρίς στοχεύουσες μεταλλάξεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Krantz BA, Dave N et al. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. Clin Ophthalmol. 2017 Jan 31;11:279-289.
- Nathan P, Hassel JC et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1196-1206.
- Pelster MS, Gruschus SK et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):599-607.
- J M Piułats, E Espinosa et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naive Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). Journal of Clinical Oncology 2021 39:586-598.
- Rossi E, Pagliara MM et al. Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2019 Jul;68(7):1179-1185.
- Arance A, de la Cruz-Merino L, et al. Phase II LEAP-004 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab for Melanoma With Confirmed Progression on a Programmed Cell Death Protein-1 or Programmed Death Ligand 1 Inhibitor Given as Monotherapy or in Combination. J Clin Oncol. 2023 ;41(1):75-85.