

ΔΕΥΤΕΡΟ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΣΕ ΠΛΗΡΗ ΥΦΕΣΗ ΥΠΟ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ/ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ανοσοθεραπεία και οι στοχεύουσα θεραπεία με αναστολείς των BRAF και MEK πρωτεϊνών, έχουν παρατείνει σημαντικά τη συνολική επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα.

Σκοπός/Μεθοδος: Περιγραφή περιπτώσεων εμφάνισης 2ου πρωτοπαθούς νεοπλάσματος, σε ασθενείς με μελάνωμα σε μακροχρόνια ύφεση υπό αγωγή.

Αποτελέσματα: Αντιμετωπίσαμε 2 ασθενείς με δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα. Ο πρώτος, ενώ λάμβανε θεραπεία με BRAF/MEK αναστολέα επί 12 έτη, παρουσίασε ουροθηλιακό, μη διηθητικό, θηλώδες καρκίνωμα. Ο δεύτερος ασθενής, βρισκόταν σε ύφεση υπό pembrolizumab, όταν ανέπτυξε αδενοκαρκίνωμα κεφαλής παγκρέατος με ηπατικές μεταστάσεις.

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα σε μακροχρόνια ύφεση, χρήζουν ιατρικής επιτήρησης, προς έγκαιρη αντιμετώπιση 2ης κακοήθειας. Η ενδεχόμενη επίδραση της μακροχρόνιας αγωγής του μελανώματος στην ανάπτυξη 2^{ου} πρωτοπαθούς καρκινώματος, μένει να μελετηθεί προοπτικά κατά τις επόμενες δεκαετίες.

Επικοινωνία

Ioanna Gazouli
ioannagazouli@gmail.com
0030 6979780504

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νεότερες θεραπείες του μεταστατικού μελανώματος, τόσο η ανοσοθεραπεία όσο και η μοριακή στόχευση της BRAF μετάλλαξης, επιτυγχάνουν υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και μακράς ύφεσης της νόσου, μεταξύ των ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα. Σύμφωνα με τα πρόσφατα δεδομένα παρακολούθησης των συμμετεχόντων της μελέτης Checkmate 067[1], η δεκαετής επιβίωση των ασθενών φτάνει το 43% και 37%, υπό ipilimumab/nivolumab και μονοθεραπεία με nivolumab, αντίστοιχα. Παράλληλα, η διάμεση συνολική επιβίωση των ασθενών με BRAFV600 μετάλλαξη, που λαμβάνουν encorafenib/binimetinib, ξεπερνά τα 2.5 έτη, με 27% των ασθενών να επιβιώνει 7 έτη από την έναρξη της αγωγής [2]. Τα δεδομένα που αφορούν τον κίνδυνο ανάπτυξης 2^{ης} πρωτοπαθούς νεοπλασίας σε ασθενείς με παρατεταμένη επιβίωση, που λαμβάνουν κάποιον από τους νεότερους θεραπευτικούς συνδυασμούς του μελανώματος είναι περιορισμένα [3]. Σύμφωνα με αναδρομικά δεδομένα [4], οι επιζώντες από μεταστατικό μελάνωμα έχουν κατά 65% υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης δεύτερης πρωτοπαθούς νεοπλασίας, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, με τον κίνδυνο να αυξάνεται περαιτέρω στην περίοδο μετά την χορήγηση ανοσοθεραπείας.

ΜΕΘΟΔΟΣ/ΣΚΟΠΟΣ

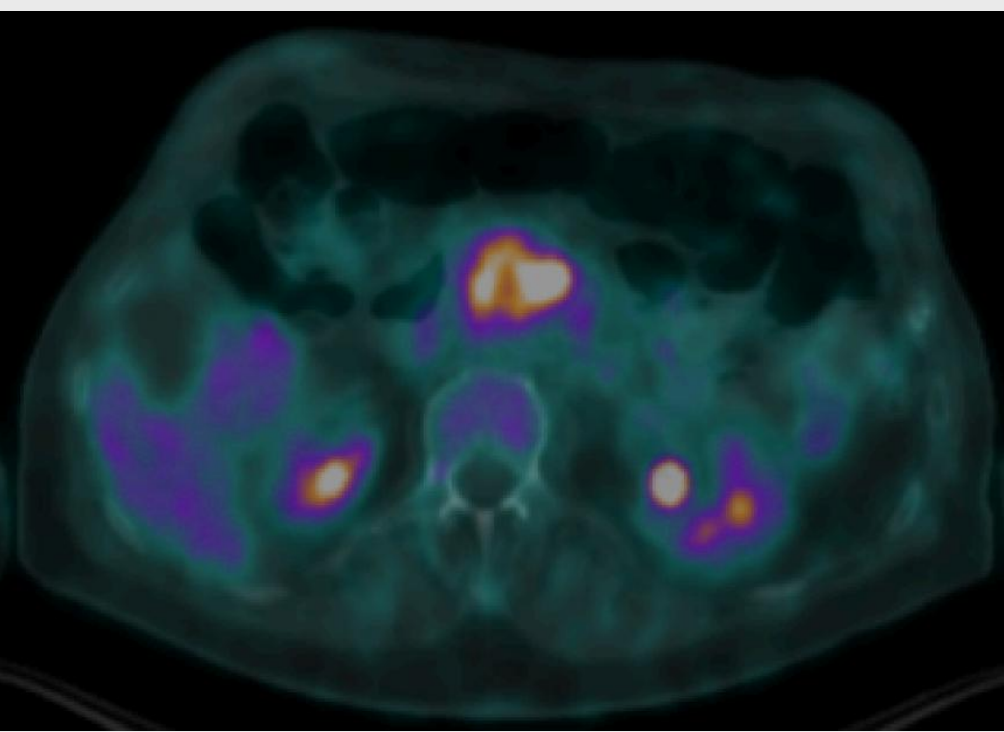
Ανασκόπηση του αρχείου της Α΄ Ογκολογικής Κλινικής του Metropolitan Hosprital και αναδρομική περιγραφή δύο περιπτώσεων εμφάνισης δεύτερου πρωτοπαθούς νεοπλάσματος, σε ασθενείς με μελάνωμα σε μακροχρόνια ύφεση υπό ανοσοθεραπεία και στοχεύουσα θεραπεία. Τα χαρακτηριστικά των κλινικών περιπτώσεων συνοψίζονται στον πίνακα 1.

1^η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

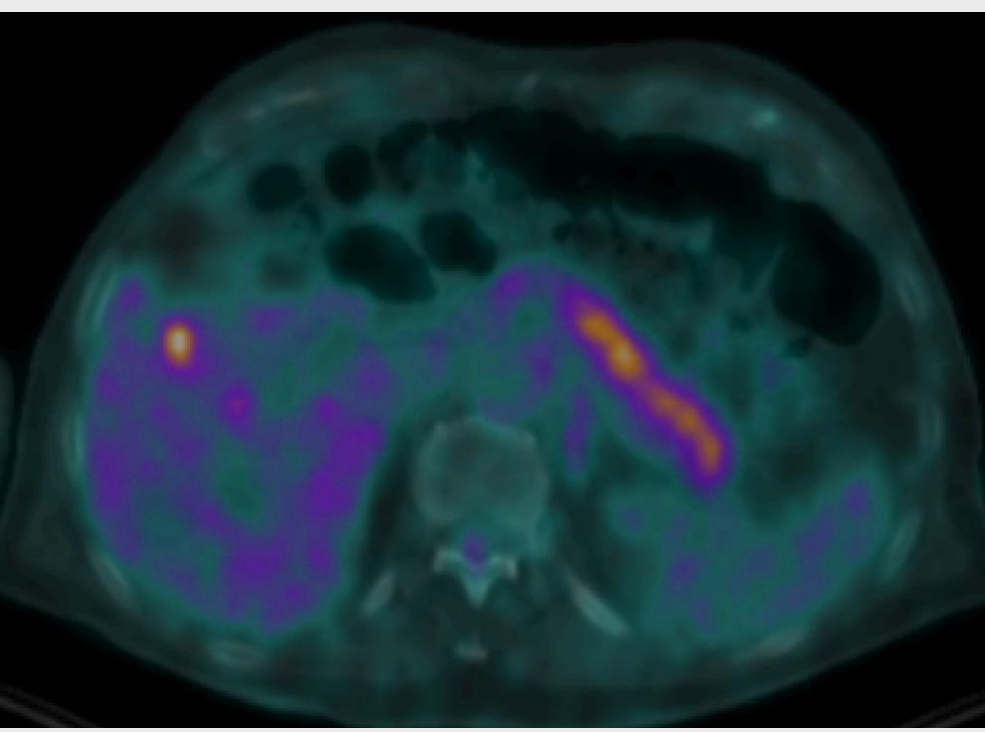
Άνδρας ασθενής (Α), ηλικίας 75 ετών κατά τη διάγνωση της 2^{ης} πρωτοπαθούς νεοπλασίας, το 2024, είχε υποβληθεί σε χειρουργική εξαίρεση μελανώματος από την αριστερή παρειά το 1998, με λεμφαδενικό καθαρισμό στη σύστοιχη τραχηλική χώρα. Το 2016, εξαιρέθηκε νέα εστία μελανώματος στην παρειά με υψηλό μιτωτικό δείκτη (10 μιτώσεις/mm2), κάθετη ανάπτυξη και βάθος κατά Breslow που ξεπερνούσε τα 4mm. Έτερη μελανωματική εστία ανευρέθηκε στον τράχηλο, με οριζόντια ανάπτυξη και βάθος κατά Breslow <1mm. Ο μοριακός έλεγχος απέβη θετικός για την BRAFV600E μετάλλαξη. Ακολούθησε επικουρική χορήγηση ιντερφερόνης για ένα έτος. Τον 08.2020 εμφανίστηκαν αμφοτερόπλευρες πνευμονικές μεταστάσεις.

1^η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Ο ασθενής έλαβε θεραπεία 1^{ης} γραμμής με pembrolizumab σε δόση 200mg ανά 3 εβδομάδες, με τη νόσο να διατηρείται σε πλήρη ύφεση, μετά από 65 κύκλους θεραπείας. Κατά τον τακτικό απεικονιστικό έλεγχο με αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας, διαπιστώθηκε μάζα στην κεφαλή του παγκρέατος, μέγιστης διαμέτρου 3.3 εκ. Το PET/CT ανέδειξε υπερμεταβολική μάζα κεφαλής παγκρέατος (SUVmax 13.4) (βλ. εικ.1) με τρεις σύγχρονες ηπατικές υπερμεταβολικές εστίες, στα τμήματα V (SUVmax: 6.3), VII (SUVmax: 7.3) και Ι του ήπατος (SUVmax: 5) (βλ. εικ.2). Διαδερμική βιοψία των ηπατικών εντοπίσεων ήταν συμβατή με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος χαμηλής διαφοροποίησης, με αυξημένο μιτωτικό δείκτη(Ki-67:70%), περινευριδιακή διήθηση και θετική έκφραση των δεικτών: CK8.18+, CK7+, MUC1, MUC5AC, CK5.6, GATA3. Ο ασθενής ανέπτυξε αποφρακτικό ίκτερο και εισήχθη στο νοσοκομείο προς τοποθέτηση μεταλλικού stent χοληδόχου πόρου, και ξεκίνησε χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής με το συνδυασμό gemcitabine/nab-paclitaxel, με μέτρια ανοχή. Ο ασθενής δεν κατάφερε να ανταποκριθεί θεραπεία και απεβίωσε 2 μήνες μετά τη διάγνωση του μεταστατικού αδενοκαρκινώματος παγκρέατος.



Εικ.1. Μάζα κεφαλής παγκρέατος.



Εικ.2 Ηπατική δευτεροπαθής εστία.



Εικ. 3. Μόρφωμα ουροδόχου κύστης

Ασθενής	Πρωτοπαθής	Έκταση νόσου	Θεραπεία	Έτη αγωγής	2 ^ο πρωτοπαθές	Αντιμετώπιση 2 ^{ης} νεοπολασίας	έκβαση
A	παρειά	Πνεύμονες	pembrolizumab	4	Αδενoca παγκρέατος με ηπατικές μεταστάσεις	Χημειοθεραπεία, stent χοληδόχου πόρου	θάνατος
B	κορμός	Μάζα δε θωρακικού τοιχώματος	Dabrafenib/trametinib	12.5	Θηλώδες καρκίνωμα ουροδόχου κύστης pTa	Ενδοσκοπική εκτομή	Συνέχιση dabrafenib/trametinb

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών.

2^η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Ο ασθενής Β, ετών 67 σήμερα, καπνιστής, υποβλήθηκε σε χειρουργική εκτομή μελανώματος από το δέρμα της δεξιάς κοιλιακής χώρας το 2005, με βάθος κατά Breslow 1.45mm και <1 μίτωση ανά οπτικό πεδίο. Το 2012, παρουσιάστηκε υποτροπή με μάζα αναπτυσσόμενη στο δεξιό πλάγιο θωρακικό τοίχωμα, και έκφραση των δεικτών Vimentin , S100, Melan A. Η εστία της υποτροπής χαρακτηριζόταν από συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης, κύτταρα με πυκνοχρωματικό πυρήνα και αραιόχρωμο κυτταρόπλασμα και 4 μιτώσεις ανά οπτικό πεδίο. Ο έλεγχος για BRAFV600E μετάλλαξη ήταν θετικός. Ακολούθησε θεραπεία 1ης γραμμής με το συνδυασμό dabrafenib (150mg BID)/ trametinib (2mg/day) με πλήρη υποχώρηση της μάζας. Μετά από 12.5 έτη θεραπείας, ο ασθενής παραμένει σε πλήρη ύφεση του μελανώματος και συνεχίζει την αγωγή ως σήμερα. Τον 08.2024, ο ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική κοιλίας λόγω αιματουρίας, όπου διαπιστώθηκε εξωφυτική αλλοίωση στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης οπισθοπλάγια δεξιά, διαμέτρου 2.2cm. Κατά την κυστεοσκόπηση που ακολούθησε, αφαιρέθηκε μία εστία θηλώδους ουροθηλιακού καρκινώματος ουροδόχου, εστιακά high grade, με μοριακό υπότυπο luminal/basal like και ki67 10-15%. Το καρκίνωμα δεν παρουσίαζε διήθηση χορίου ή μυϊκού χιτώνα (pTa). Από τον επαναληπτικό απεικονιστικό και ενδοσκοπικό έλεγχο (02.2025), δεν διαπιστώνεται υποτροπή. Ο ασθενής υποβάλλεται σε κυστεοσκοπικό έλεγχο ανά 3 μήνες και παραμένει υπό dabrafenib/ trametinib.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Περιγράψαμε 2 περιπτώσεις ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα σε πλήρη ύφεση υπό ανοσοθεραπεία (ασθενής Α) και BRAF/MEK αναστολέα (ασθενής Β), επί 4 και 12.5 έτη, αντίστοιχα, οι οποίοι ανέπτυξαν δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα. Και στις δύο περιπτώσεις ανιχνεύθηκε BRAFV600E μετάλλαξης. Στην περίπτωση του ασθενούς Β, η ενδοσκοπική εκτομή του εξωφυτικού θηλώματος επέτρεψε στον ασθενή να συνεχίζει τη στοχευτική αγωγή ως σήμερα. Ο ασθενής Α, παρουσίασε ταχέως εξελισσόμενο αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος, και υπέκυψε στη νόσο παρά την κυτταροτοξική θεραπεία. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι BRAF/MEK αναστολείς ενδέχεται να επάγουν ενδοκυττάριους μηχανισμούς που οδηγούν σε εμφάνιση δερματικών και εξωδερματικών νεοπλασιών [5], ενώ οι ασθενείς με μελάνωμα φαίνεται να κινδυνεύουν περισσότερο από δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα στην μετά ανοσοθεραπείας περίοδο [4], χωρίς ωστόσο οι συσχετίσεις αυτές να έχουν διερευνηθεί επαρκώς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι επιζήσαντες από μεταστατικό μελάνωμα, μπορούν να αναπτύξουν δεύτερη κακοήθεια, της οποίας η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να επιτρέψει την επιτυχημένη θεραπεία, ακόμα και την συνέχιση της κατά του μελανώματος αγωγής, με την εφαρμογή των κατάλληλων μεθόδων προσυμπτωματικού ελέγχου. Ιδιαίτερα σημαντική κρίνεται η συστηματική, προοπτική καταγραφή τέτοιων περιπτώσεων, σε επίπεδο καθημερινής πρακτικής αλλά και κλινικών μελετών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2025;392(1):11-22.
- Schadendorf D, Dummer R, et al. COLUMBUS 7-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2024;204:114073.
- Minor DR, Kim KB, et al. Extended long-term follow-up of metastatic melanoma patients treated with immunotherapy: late relapses and second primary melanomas. *Front Oncol*. 2023;13:1241917.
- Deng W, Wang Y, et al. Assessment of Trends in Second Primary Cancers in Patients With Metastatic Melanoma From 2005 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2028627.
- Boussemart L, Girault I, et al. Secondary Tumors Arising in Patients Undergoing BRAF Inhibitor Therapy Exhibit Increased BRAF–CRAF Heterodimerization. *Cancer Res* 15 March 2016; 76 (6): 1476–1484.