

Η ΠΛΗΡΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ. ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ.

Μπαφαλούκος Δ.¹, Σαμώνης Γ.¹, Σαριδάκη Ζ.¹, Χατζηχρήστου Ε.¹, Μολφέτα Α.¹, Μπουσμπουκέα Α.¹, Ταραμπίκου Α.¹, Ιωάννου Π². Γιωργαλή Α.¹, Γεωργαλή Ι.¹,Γαζούλη Ι.¹

1: Α΄ Ογκολογική Κλινική, Νοσοκομείο Metropolitan, Ν. Φάληρο,

2: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ανοσοθεραπεία και οι BRAF/MEK αναστολείς παρατείνουν σημαντικά την επιβίωση ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα. Φαίνεται πως η πλήρης αντικειμενική ανταπόκριση αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη μελλοντικής επιβίωσης.

Σκοπός: Διερεύνηση της πλήρους ανταπόκρισης ως παράγοντα επιβίωσης για ≥ 5 έτη από την έναρξη της θεραπείας για μεταστατική νόσο.

Μέθοδοι: Αναδρομική μελέτη ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα που έλαβαν θεραπεία στην Α΄ Ογκολογική Κλινική του νοσοκομείου Metropolitan κατά το διάστημα 01.2012-05.2023.

Αποτελέσματα: Ανευρέθησαν 28 περιστατικά ασθενών με συνολική επιβίωση ≥ 5 ετών (ομάδα Α) και σχηματίστηκε ομάδα ελέγχου από 38 ασθενείς που απεβίωσαν πριν τη συμπλήρωση 5 ετών από την έναρξη αγωγής για μεταστατικό μελάνωμα. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Α και Β ως προς την ηλικία, το φύλο, την ύπαρξη BRAF μετάλλαξης και τον τύπο της θεραπείας. Η επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης βρέθηκε να σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, τόσο στη μονοπαραγοντική, όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση, με συνολική επιβίωση ανώτερη της πενταετίας ($p < 0.0001$). **Συμπεράσματα:** Η επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης της νόσου είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης ≥ 5 έτη. Αναδεικνύεται επομένως σε βασικό θεραπευτικό στόχο, στην κλινική πρακτική, ενώ θα μπορούσε να αποτελεί υποκατάστατο της επιβίωσης καταληκτικό σημείο (surrogate endpoint) σε μελλοντικές κλινικές μελέτες.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Ιωάννα Γαζούλη
Metropolitan Hospital, Ν. Φάληρο
Email: ioannagazouli@gmail.com
Phone: 0030 6979780504

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

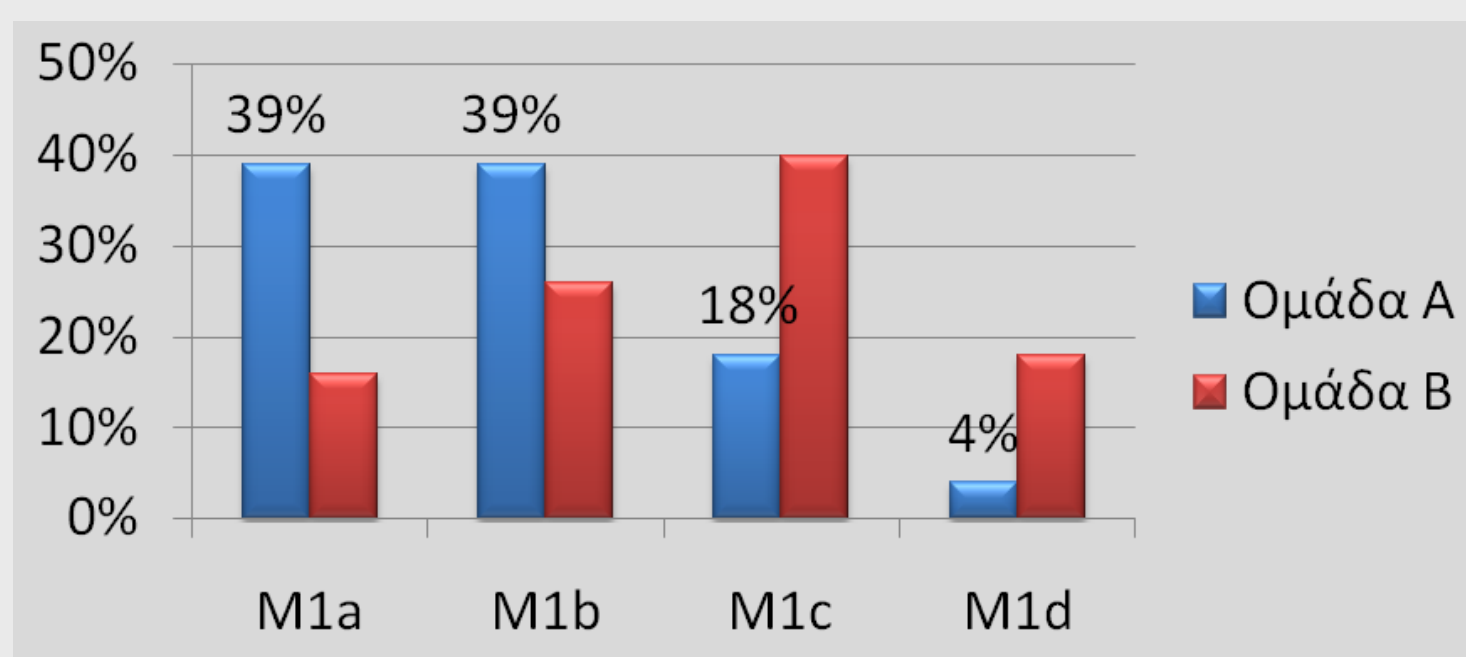
Εισαγωγή: Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα δεδομένα των κλινικών μελετών που ανέδειξαν τους νεότερους θεραπευτικούς συνδυασμούς του μεταστατικού μελανώματος, η επιβίωση των ασθενών έχει παραταθεί σημαντικά[1-3]. Στη μελέτη Checkmate 067, η δεκαετής επιβίωση ασθενών υπό 1^{ης} γραμμής θεραπεία με τον αντι-CTLA4/anti-PD-1 συνδυασμό, ipilimumab/nivolumab, ξεπερνά το 43% των ασθενών, ποσοστό που ανέρχεται σε 80%, για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν αντικειμενική ανταπόκριση $\geq 80\%$ [2]. Κατ' ανάλογο τρόπο, ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία με pembrolizumab έχουν δεκαετές ποσοστό επιβίωσης 88% στη μελέτη KEYNOTE-006 [3], ενώ οι ασθενείς με μερική ανταπόκριση και σταθερότητα νόσου 68% και 36% αντίστοιχα. Φαίνεται πως η επίτευξη πλήρους αντικειμενικής ανταπόκρισης αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη επιβίωσης για τους ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα.

ΣΚΟΠΟΣ/ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σκοπός της παρούσας αναδρομικής έρευνας ήταν η διερεύνηση της πλήρους ανταπόκρισης στις νεότερες αντινεοπλασματικές θεραπείες του μελανώματος, ως προγνωστικού δείκτη επιβίωσης ≥ 5 ετών από την έναρξη της αγωγής για μεταστατική νόσο. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη των περιστατικών που έλαβαν ανοσοθεραπεία ή/και στοχευτική θεραπεία στην Α΄ Ογκολογική Κλινική του νοσοκομείου Metropolitan, μεταξύ 01.2012-05.2023. Δημιουργήθηκε ομάδα ασθενών με επιβίωση ≥ 5 ετών από την έναρξη της αγωγής, και πραγματοποιήθηκε σύγκριση με ομάδα ελέγχου ασθενών με επιβίωση μικρότερη από 5 έτη. Η αντικειμενική ανταπόκριση αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1. Οι ποιοτικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με τη χρήση του Fisher's exact test, ενώ για τις ποσοτικές μεταβλητές με κανονική και μη κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Student's t-test και Mann-Whitney U test, αντίστοιχα. Το όριο της στατιστικής σημαντικότητας ήταν το $p \leq 0.05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συμπεριλήφθηκαν 66 ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα που έλαβαν θεραπεία κατά το διάστημα 01.2012-05.2023. Οι ασθενείς χωρίστηκαν ανάλογα με τη συνολική επιβίωση τους, από τη στιγμή έναρξης θεραπείας για μεταστατική νόσο ως και την περίοδο της ανάλυσης ή το θάνατο, σε δύο ομάδες: Ομάδα Α, με 28 ασθενείς με επιβίωση ≥ 5 ετών. Ομάδα Β, με 38 ασθενείς με επιβίωση < 5 ετών (ομάδα ελέγχου). Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 56 έτη. Οι ασθενείς που έλαβαν μόνο ανοσοθεραπεία, μόνο BRAF/MEK αναστολείς (BRAF/MEKi), ή και τους δύο τύπους θεραπείας ήταν 41%, 20% και 39% των ασθενών αντίστοιχα. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Α και Β ως προς το φύλο ($p = 0.6131$) την ηλικία ($p = 0.7453$), τον τύπο θεραπείας (ανοσοθεραπεία ή/και BRAF/MEKi) ($p = 0.083 - 0.136$), την τιμή της LDH (0.078) και την ύπαρξη BRAFV600 μετάλλαξης ($p = 0.3051$) ανάμεσα στις δύο ομάδες. Περισσότεροι ασθενείς της ομάδας Α, είχαν αποκλειστικά δερματικές/λεμφαδενικές μεταστάσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p = 0.046$), σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (βλ.γρ.1), χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα στάδια M1b-M1d. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 1.



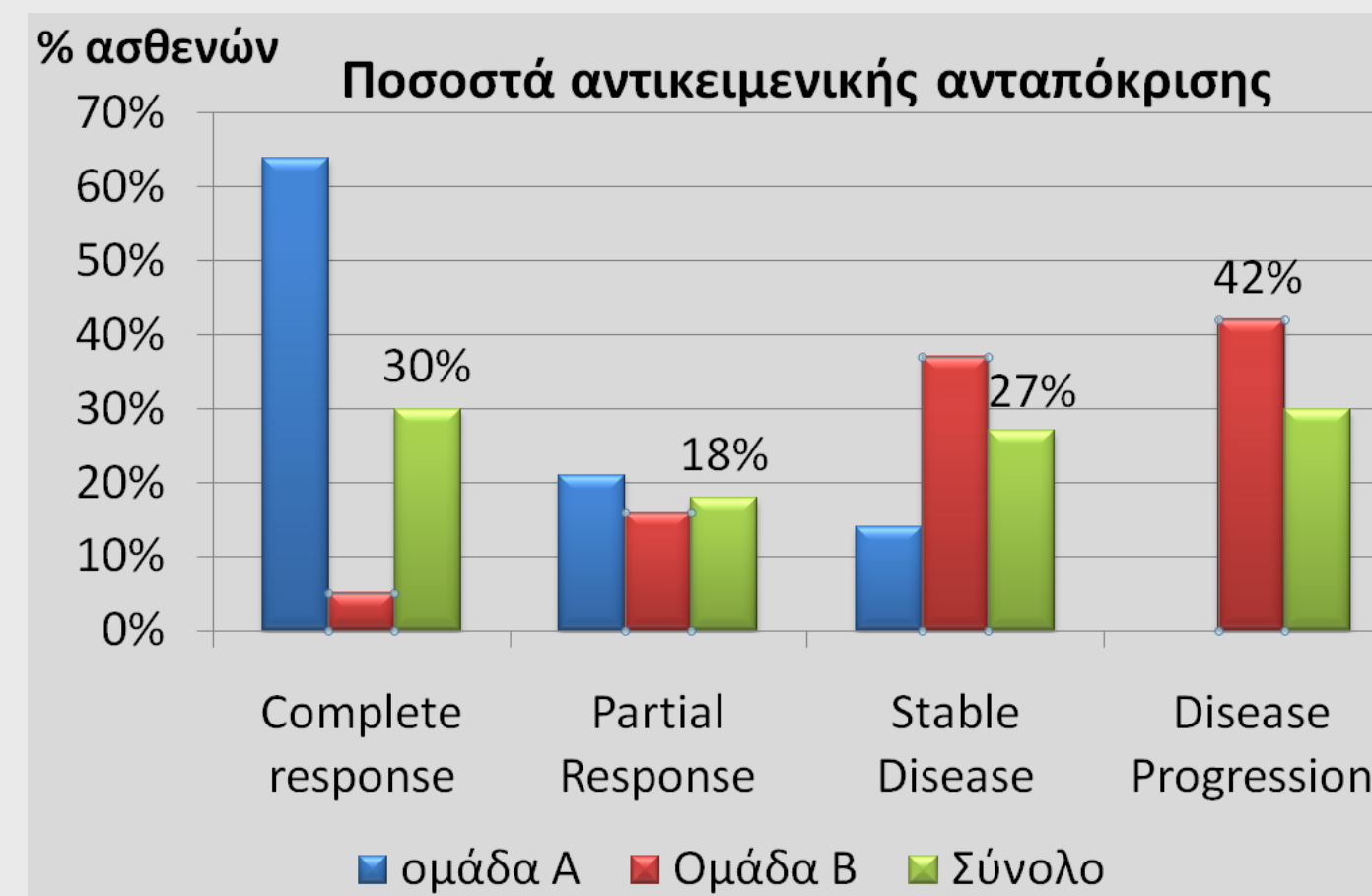
Γράφημα 1. Στάδιο νόσου, κατά 8th AJCC Ed. M1a: δερματικές/λεμφαδενικές μεταστάσεις, M1b: πνευμονικές μεταστάσεις, M1c:σπλαγχνικές μεταστάσεις, M1d:μεταστάσεις σε ΚΝΣ

Characteristic n, (%)	Total patients (66)	Group A (28)	Group B (38)	p
Female gender	27 (40.9)	10 (35.7)	17 (44.7)	0.61
Age	55.9 (12.5)	56.5 (11.9)	55.5 (13.1)	0.75
BRAF mutation	41 (62.1)	15 (53.6)	26 (68.4)	0.31
Increased LDH	30 (46.2)	9 (32.1)	21 (56.8)	0.08
Immunotherapy	27 (40.9)	15 (53.6)	12 (31.6)	0.08
BRAF/MEKi	13 (19.7)	5 (17.9)	8 (21.1)	1
Both	26 (39.4)	8 (28.6)	18 (47.4)	0.14

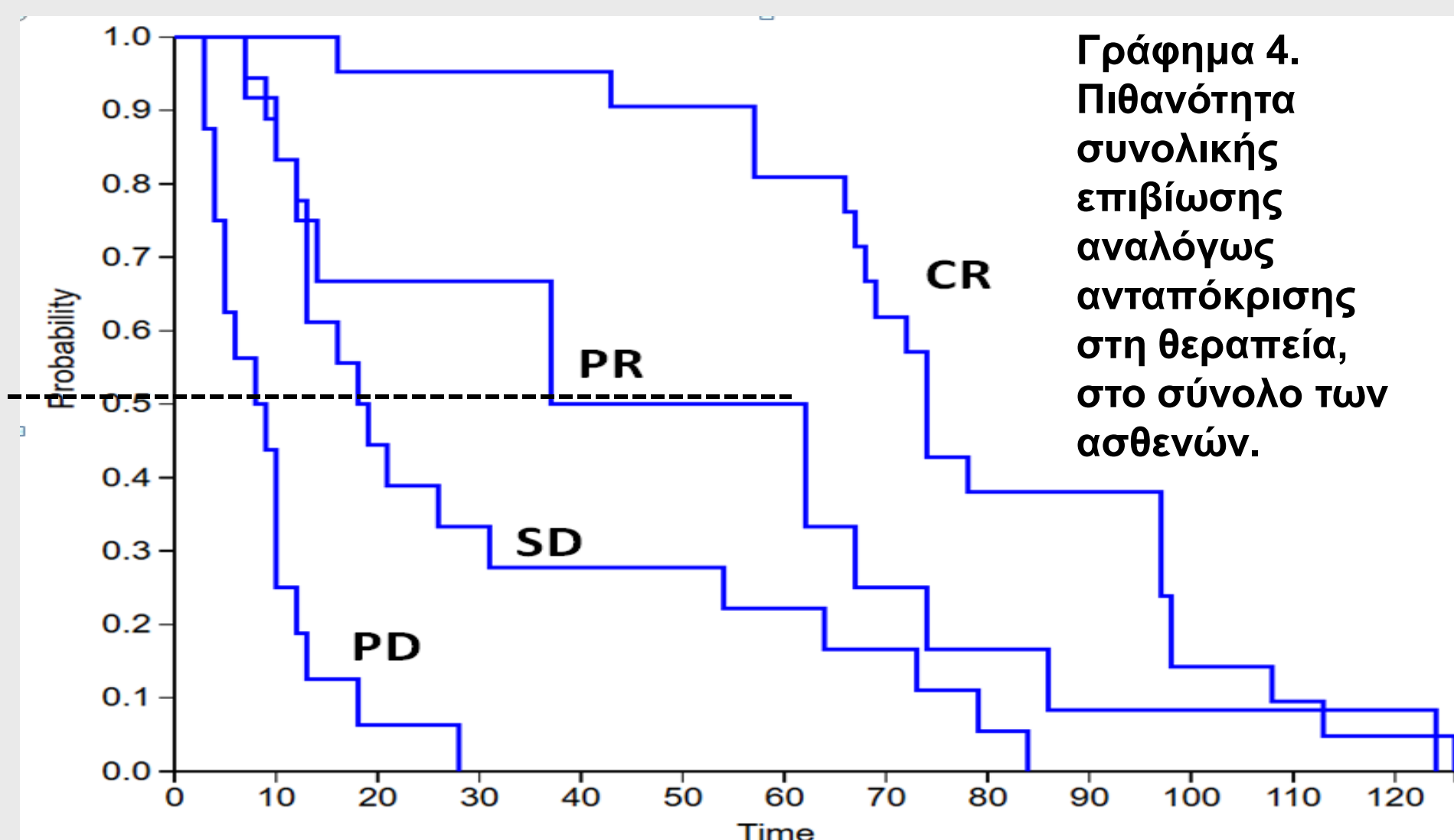
Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης, αναδείχθηκε σε στατιστικά σημαντικό παράγοντα επιβίωσης ≥ 5 ετών, τόσο στη μονοπαραγοντική, όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση ($p < 0.001$), με τους ασθενείς της ομάδας Α να χαρακτηρίζονται από υψηλότερα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Β) (64% έναντι 5%, βλ. γρ.3). Στο γράφημα 4, παρουσιάζεται η πιθανότητα συνολικής επιβίωσης των ασθενών, αναλόγως της αντικειμενικής ανταπόκρισης στη θεραπεία. Έτερος ανεξάρτητος παράγοντας επιβίωσης κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση φάνηκε να είναι το στάδιο της νόσου, με την πιθανότητα επιβίωσης ≥ 5 ετών να μειώνεται σε σημαντικό βαθμό, προχωρώντας από το στάδιο M1a ως το M1d ($p = 0.034$, OR 2.6 CI 95% 1.06-4.82). Παθολογική τιμή LDH σχετιζόταν με χαμηλότερη πιθανότητα για μακρά επιβίωση, μόνο στην μονοπαραγοντική ανάλυση ($p = 0.0497$). Η διάμεση συνολική επιβίωση της ομάδας Α και Β ήταν 74 (CI 95%, 67-97) και 12 (CI 95%, 7.8-18) μήνες, αντίστοιχα ($p < 0.0001$).



Γράφημα 3. Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης ανά ομάδα ασθενών.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε συμφωνία με τα δεδομένα των τυχαιοποιημένων, εγκριτικών μελετών των σύγχρονων θεραπειών του μελανώματος, στην ομάδα ασθενών που έλαβαν θεραπεία στην κλινική μας, η πλήρης ανταπόκριση, αποτελεί στατιστικά σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα πιθανότητας για επιβίωση ≥ 5 ετών. Ο μοναδικός έτερος ανεξάρτητος παράγοντας επιβίωσης ήταν το στάδιο της νόσου, ενώ η υψηλή τιμή της LDH δεν βρέθηκε να παίζει σημαντικό ρόλο κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση. Η ύπαρξη BRAF μετάλλαξης και ο τύπος της θεραπείας που ακολουθήθηκε, όπως και το φύλο και η ηλικία των ασθενών, δε φάνηκαν να σχετίζονται σημαντικά με τη συνολική επιβίωση των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πλήρης αντικειμενική ανταπόκριση τεκμηριώνεται και από την κλινική εμπειρία ως ο πλέον καθοριστικός παράγοντας παρατεταμένης επιβίωσης, στους ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα. Αναδεικνύεται επομένως σε βασικό θεραπευτικό στόχο, αλλά και σε ενδεχόμενο υποκατάστατο καταληκτικό σημείο για μελλοντικές, προοπτικές κλινικές μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 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.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. NJEM. 2025;392(1):11-22.
- Long GV, Carlino MS et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study. Ann Oncol. 2024;35(12):1191-1199.