

Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ PEMBROLIZUMAB/LENVATINIB ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ. ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ.

Γαζούλη Ι. , Μολφέτα Α., Ταραμπίκου Α., Μπουσμπουκέα Α., Χατζηχρήστου Ε., Σαριδάκη Ζ., Σαμώνης Γ., Μπαφαλούκος Δ.
Α΄ Ογκολογική Κλινική, Metropolitan Hospital, Ν. Φάληρο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο συνδυασμός Pembrolizumab/Lenvatinib αποτελεί μια δόκιμη θεραπευτική επιλογή, για ασθενείς με προθεραπευμένο μεταστατικό μελάνωμα (MM). **Σκοπός/Μέθοδοι:** Ο σκοπός της παρούσας αναδρομικής έρευνας είναι η ανασκόπηση των ασθενών με MM που έλαβαν το συνδυασμό, στην Α΄ Ογκολογική Κλινική του Νοσοκομείου Metropolitan, μεταξύ 2021-2024,. **Αποτελέσματα:** Συλλέχθηκαν δεδομένα για 16 ασθενείς με MM, με διάμεση ηλικία 61.5 έτη. Οι 19% είχαν οφθαλμικό μελάνωμα, και 81% δερματικό μελάνωμα. 67.5% των ασθενών είχαν εξωπνευμονικές δευτεροπαθείς εντοπίσεις, ενώ σε 26% αυτών ο συνδυασμός δόθηκε πέραν της 3^{ης} γραμμής θεραπείας. Αντικειμενική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς, και σταθερότητα νόσου σε επιπλέον 6. 21% των ασθενών εξακολουθούν να βρίσκονται υπό θεραπεία. Το διάμεσο PFS και OS, ήταν 3.5 και 5 μήνες, αντίστοιχα. Grade 3 ανεπιθύμητη τοξικότητα (αυτοάνοση κολίτιδα) εμφανίστηκε σε 1 ασθενή. **Συμπεράσματα:** Ο συνδυασμός Pembrolizumab/Lenvatinib μπορεί να δοθεί ως θεραπεία διάσωσης σε ασθενείς με MM.

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

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

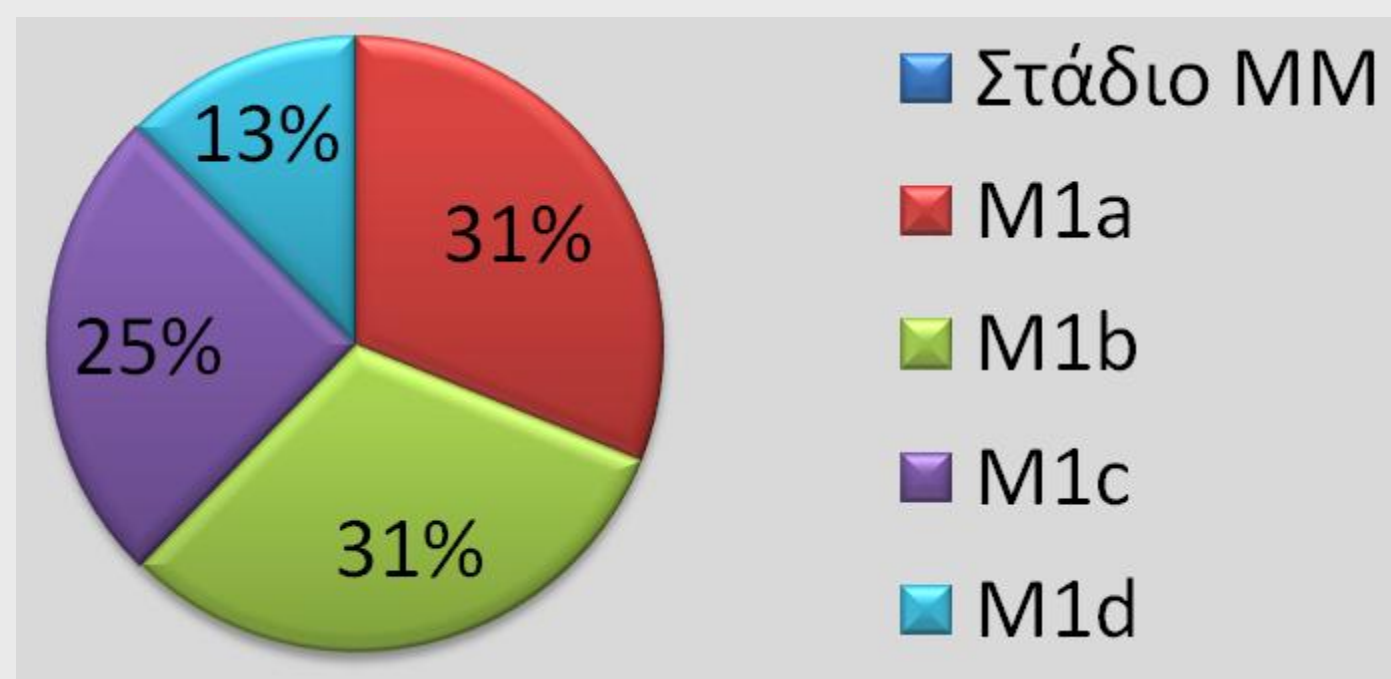
Εισαγωγή: Η ανοσοθεραπεία, με τη χορήγηση των immune checkpoint inhibitors, που αναστέλλουν τους υποδοχείς των T-λεμφοκυττάρων όπως ο PD-1 (Programmed Death receptor 1), που στοχεύεται από τα pembrolizumab και nivolumab, επέφερε επανάσταση στη θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος (MM), ανεξαρτήτως ύπαρξης της στοχεύουσας BRAF V600E μετάλλαξης. Ωστόσο, η αντιμετώπιση του MM μετά την ανάπτυξη αντοχής στην ανοσοθεραπεία 1^{ης} γραμμής, εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση. Ο συνδυασμός του pembrolizumab με τον αναστολέα mTOR lenvatinib, φαίνεται να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή, για προθεραπευμένους ασθενείς. Πράγματι, στη μελέτη LEAP-004, ο συνδυασμός πέτυχε ανταπόκριση σε 21% των ασθενών με MM, με διάμεση διάρκεια 8 μήνες, ενώ επίσης ανταποκρίθηκε το 33% των ασθενών που είχαν λάβει διπλή ανοσοθεραπεία με αντι-PD-1 και αντι-CTLA-4 παράγοντα [1]. Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από real-world data [2].

ΣΚΟΠΟΣ/ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

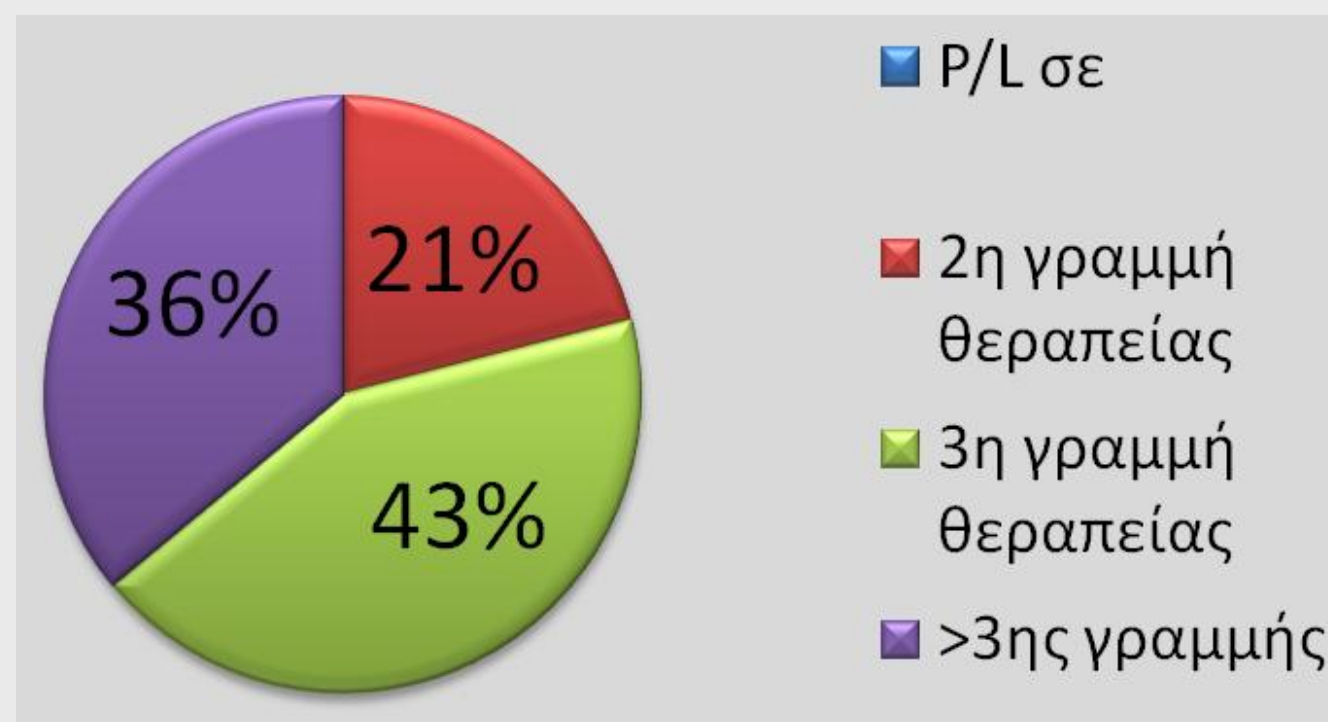
Σκοπός της παρούσας αναδρομικής έρευνας ήταν η ανασκόπηση των περιπτώσεων ασθενών με MM που έλαβαν θεραπεία με Pembrolizumab/Lenvatinib, (P/L) κατόπιν επιδείνωσης μετά από λήψη ανοσοθεραπείας ή/και BRAF στοχεύουσας θεραπείας, στην Α΄ Ογκολογική Κλινική του Νοσοκομείου Metropolitan, κατά τη χρονική περίοδο 01/2021-03/2024. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική καταγραφή περιστατικών MM, από το αρχείο της Α΄ Ογκολογικής κλινικής, και συλλέχθηκαν δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, καθώς και δεδομένα σχετικά με την αντικειμενική ανταπόκριση, τη διάρκεια ανταπόκρισης στο συνδυασμό, την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (Progression Free Survival, PFS) από την έναρξη της θεραπείας με P/L ως την επόμενη πρόοδο νόσου, και τη συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS) από την έναρξη της θεραπείας ως το θάνατο του ασθενούς ή το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συλλέχθηκαν δεδομένα για 16 ασθενείς με MM, με διάμεση ηλικία 61.5 έτη (32-81 ετ.), 8 από τους οποίους ήταν γυναίκες. Τρεις (3/16) από τους ασθενείς είχαν οφθαλμικό MM. Οι μεταστατικές εστίες εντοπίζονταν στον υποδόριο ιστό και σε απομακρυσμένους λεμφαδένες σε 31% των ασθενών (M1a), στους πνεύμονες σε 31% (M1b), σε άλλα όργανα εκτός των πνευμόνων σε 25% (M1c) και στο κεντρικό νευρικό σύστημα σε 12.5% (M1d) (Εικ.1). BRAF V600E μετάλλαξη ανευρέθη σε 5 από τους 13 ασθενείς με δερματικό μελάνωμα (38%). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία κατόπιν έγκρισης του συνδυασμού από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων και εθελούσιας, ενημερωμένης συγκατάθεσης. Το σχήμα δόθηκε ως 2^η, 3^η και πέραν της 3^{ης} γραμμής θεραπείας, αντίστοιχα, σε 21%, 43% και 36% των ασθενών (Εικ.2).



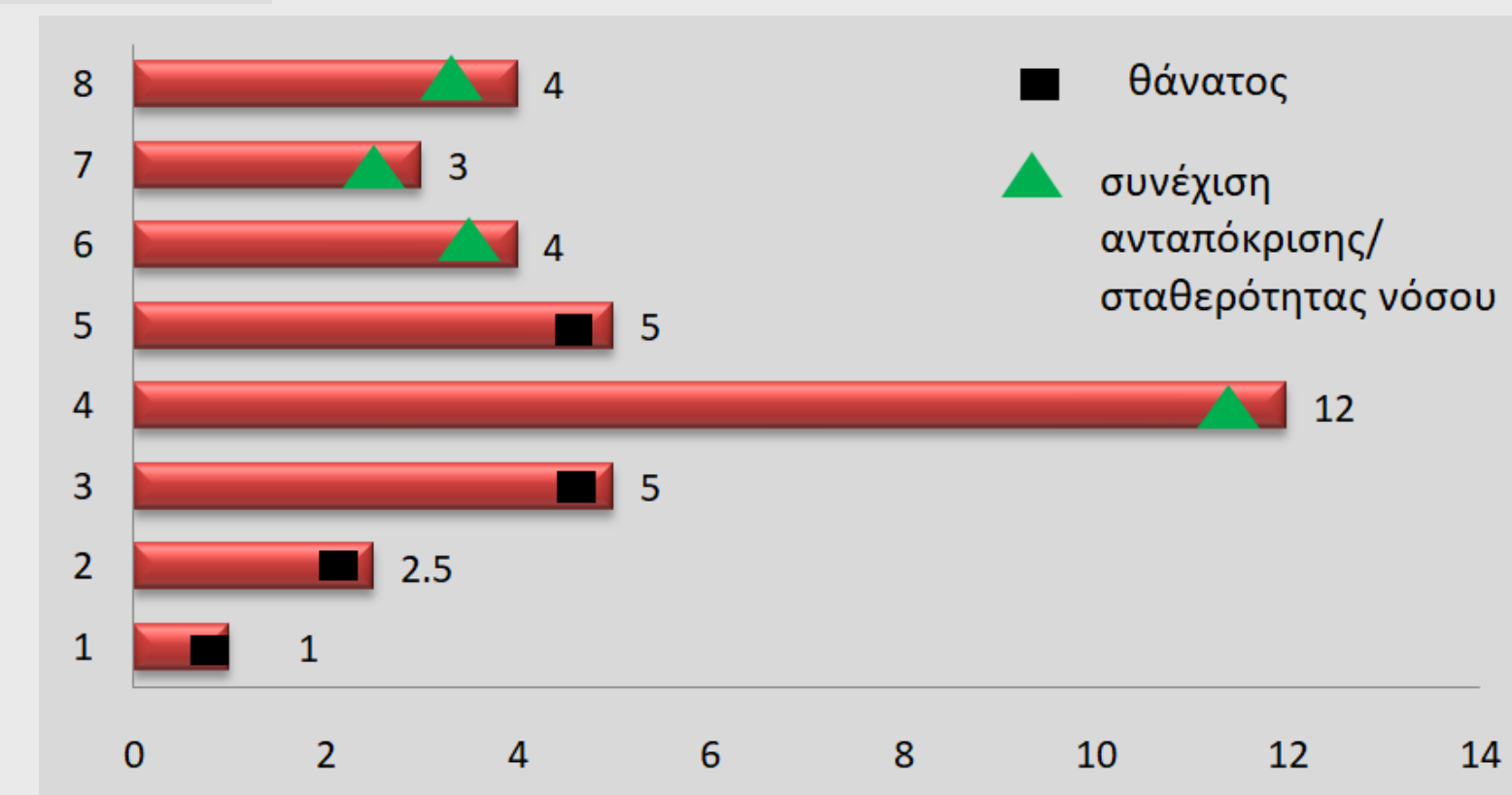
Εικόνα 1.Στάδιο MM.



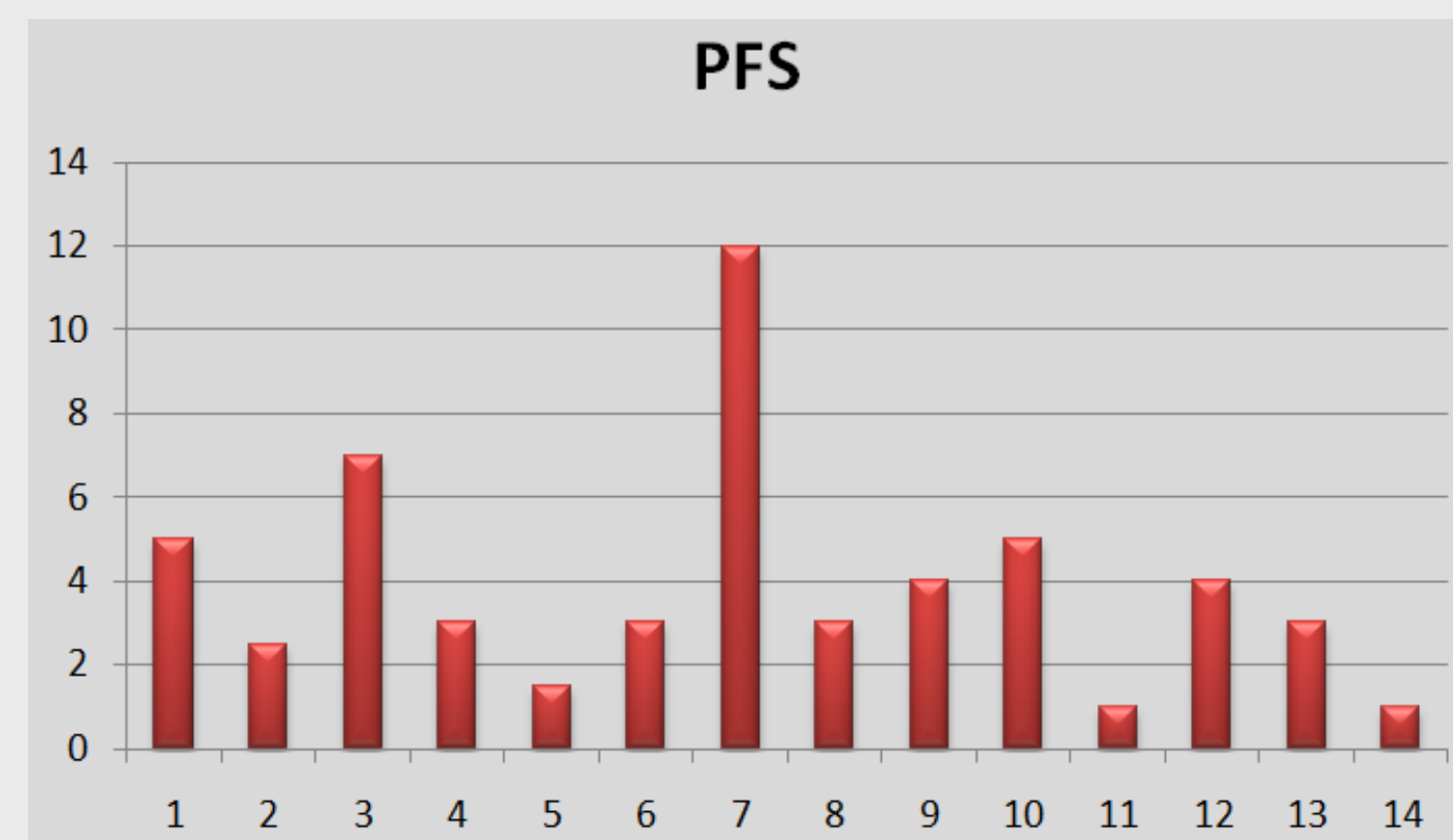
Εικ.2 Γραμμή θεραπείας P/L

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

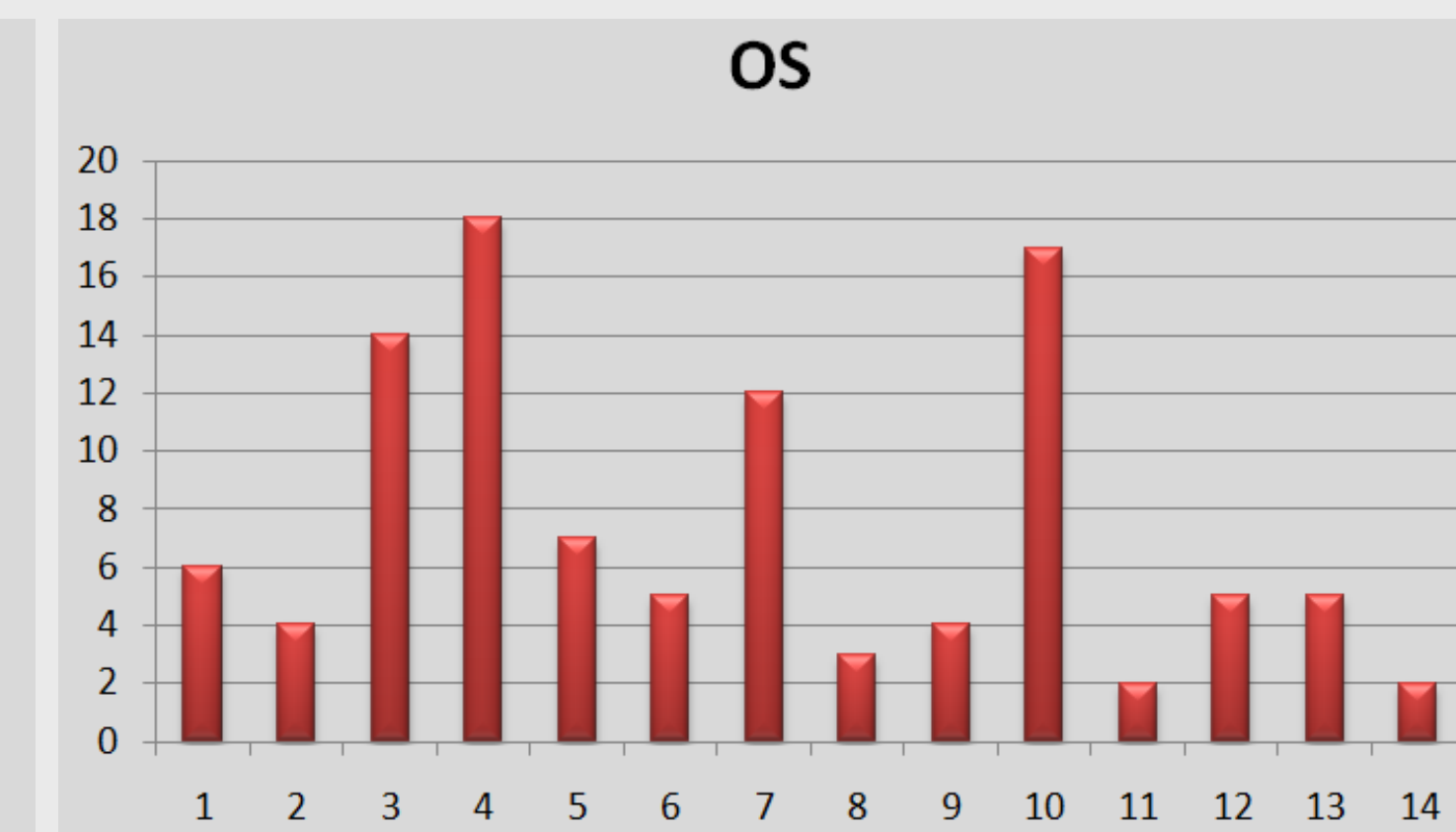
Δεδομένα ανταπόκρισης ήταν διαθέσιμα σε 14 ασθενείς. Αντικειμενική ανταπόκριση επιτεύχθηκε σε 2/14 (14%) ασθενείς, ενώ σταθερότητα νόσου παρουσίασαν 6/14, (43%), αποδίδοντας συνολικό ποσοστό ελέγχου νόσου 57% (Πίνακας 1). Απεικονιστικός επανέλεγχος αναμένεται σε 1 ασθενή. Πρόοδο νόσου σημείωσαν 5/14 (36%) ασθενείς. Η διάμεση διάρκεια του ελέγχου της νόσου ήταν 4 μήνες (1-12+), (Γράφημα 1). 28% των ασθενών εξακολουθούν να βρίσκονται υπό θεραπεία, με τους υπόλοιπους να έχουν διακόψει λόγω προόδου νόσου, ενώ ένας από τους ασθενείς χάθηκε από το follow-up. Ως σήμερα 7 ασθενείς έχουν αποβιώσει. Το διάμεσο PFS και OS, ήταν 3.5 μήνες (1-12+μήνες), και 5 μήνες (2-18+ μήνες), αντίστοιχα (Γράφημα 2,3). Η συχνότερη τοξικότητα ήταν grade 1 θυρεοειδοπάθεια. Σε 1 ασθενή εμφανίστηκε grade 3 αυτοάνοση κολίτιδα, και σε ακόμα 1 grade 2 αυτοάνοση ηπατίτιδα.



Γράφημα 1. Διάρκεια ανταπόκρισης ασθενών σε μήνες



Γράφημα 2. PFS σε μήνες.



Γράφημα 3. OS σε μήνες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η θεραπεία των ασθενών με MM κατόπιν αποτυχίας της ανοσοθεραπείας 1^{ης} γραμμής, αποτελεί σημαντικό πρόβλημα, ιδίως ελλείψει στοχεύσιμων μεταλλάξεων, όπως η BRAF V600E. Ο συνδυασμός P/L διερευνάται κατά τα τελευταία χρόνια ως πιθανή θεραπευτική επιλογή σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Σε συμφωνία με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης υποστηρίζουν το συγκεκριμένο συνδυασμό ως μια καλώς ανεκτή και αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική, επί αποτυχίας της ανοσοθεραπείας. Ο συνδυασμός P/L μπορεί να επιτύχει υψηλά ποσοστά ελέγχου της νόσου, με επακόλουθη παράταση του PFS και του OS, ενώ δύναται να χορηγείται για μακρά χρονικά διαστήματα, χωρίς βαριά τοξικότητα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο συνδυασμός Pembrolizumab/Lenvatinib είναι μια δόκιμη θεραπευτική επιλογή για προθεραπευμένους ασθενείς με MM, κατόπιν αποτυχίας της ανοσοθεραπείας, που χρήζει περαιτέρω αξιολόγησης σε μελλοντικές κλινικές μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Arance A, de la Cruz-Merino 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 Jan 1;41(1):75-85.
- Stoff R, Asher N et al. Real world evidence of Lenvatinib + anti PD-1 as an advanced line for metastatic melanoma. Front Oncol. 2023 May 18;13:1180988.