

Θεραπευτικές εξελίξεις στο πρώιμο και μεταστατικό μελάνωμα

Η σύγχρονη αντιμετώπιση του μελανώματος, περιλαμβάνει κυρίως την ανοσοθεραπεία και τη στοχεύουσα θεραπεία, ενώ η ανάπτυξη των mRNA εμβολίων υπόσχεται να συνεισφέρει στη βελτίωση και την εξατομίκευση της θεραπείας.



ΖΕΝΙΑ ΣΑΡΙΔΑΚΗ - ΖΩΡΑ, MD, PhD

Παθολόγος-Ογκολόγος, Πρόεδρος Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας (ΕΟΠΕ), Διευθύντρια στην Α' Ογκολογική Κλινική Metropolitan Hospital, Αθήνα, Επιστημονικός Υπεύθυνος Ογκολογικού Τμήματος "Ασκληπιός ΔΙΑΓΝΩΣΙΣ", Ηράκλειο Κρήτης



ΙΩΑΝΝΑ ΓΑΖΟΥΛΗ, MD, MSc

Παθολόγος-Ογκολόγος, Α' Ογκολογική Κλινική Metropolitan Hospital, Αθήνα



ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΑΦΑΛΟΥΚΟΣ, MD, PhD

Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής της Α' Ογκολογικής Κλινικής Metropolitan Hospital, Αθήνα, Ομ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Μελάνωμα ονομάζεται το κακόηθες νεόπλασμα που προέρχεται από τα μελανοκύτταρα της επιδερμίδας. Μπορεί να περιορίζεται στο δέρμα (στάδιο I, II), να έχει προσβάλει τους λεμφαδένες της περιοχής (στάδιο III) ή να έχει δώσει δευτεροπαθείς εντοπίσεις σε άλλα όργανα (στάδιο IV).

Η θεραπεία του πρώιμου μελανώματος (σταδίου I-III) περιλαμβάνει το χειρουργείο και σε κάποιες περιπτώσεις και την συ-

μπληρωματική θεραπεία, προκειμένου να απομακρυνθεί η υποτροπή αλλά και να αυξηθεί το ποσοστό ίασης. Στο μεταστατικό μελάνωμα, σταδίου IV, γίνεται συστηματική θεραπεία, με στοχευμένους ή ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες ή και με συνδυασμό αυτών, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Η στοχεύουσα θεραπεία συνίσταται σε αναστολή της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης BRAF, καθώς και της πρωτεΐνης MEK, οι οποίες ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό των καρκι-

νικών κυττάρων. Η φαρμακευτική αναστολή προκαλεί συρρίκνωση των καρκινικών εστιών, επιφέροντας ανταποκρίσεις ως και σε 70% των ασθενών που φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF (V600E/K/D). Ένας στους 3 ασθενείς ζει περισσότερο από 5 χρόνια με τις θεραπείες αυτές και με εξαιρετική ποιότητα ζωής, ενώ ο συνδυασμός dabrafenib/trametinib δίνεται και ως συμπληρωματική θεραπεία στο πρώιμο μελάνωμα, μετά από χειρουργική αφαίρεση της πρωτο-

παθούς εστίας, των επιχώριων λεμφαδένων ή του λεμφαδένα φρουρού.

Τα τελευταία χρόνια, και άλλες στοχεύουσες θεραπείες έχουν βρει εφαρμογή στην αντιμετώπιση του μεταστατικού μελανώματος, με πιο σημαντικές εκείνες που στοχεύουν τα χρωμοσωμικά τροποποιημένα γονίδια NTRK και ROS1, καθώς και το μεταλλαγμένο γονίδιο NRAS. Ειδικά στην τελευταία περίπτωση, ο συνδυασμός του νέου φαρμακευτικού παράγοντα naporafenib με το trametinib, δίνει ανταποκρίσεις σε άνω του 45% των ασθενών, με πολυθεραπευμένο μελάνωμα χωρίς τις κλασικές BRAF μεταλλάξεις. Επιπρόσθετα, αρκετά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση είναι και η συγχρόνηση του ανοσοθεραπευτικού παράγοντα pembrolizumab με τον τυροσινικό αναστολέα lenvatinib.

Το μεταστατικό μελάνωμα ήταν ο πρώτος συμπαγής όγκος στον οποίο βρήκε εφαρμογή η συστηματική ανοσοθεραπεία, και από τότε άλλαξε η ιστορία αυτής της νόσου, μια και οι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες ipilimumab, nivolumab και pembrolizumab, ή και οι συνδυασμοί αυτών έδωσαν μακρές επιβιώσεις με ικανοποιητική ποιότητα ζωής, σε ασθενείς που μέχρι τότε είχαν ένα εξαιρετικά χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης, χωρίς εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Έχει εγκριθεί από τον FDA στις ΗΠΑ και από τον EMA στην ΕΕ για την μεταστατική νόσο, ο συνδυασμός διπλής ανοσοστόχευσης nivolumab/relatlimab, ενώ είναι σε εξέλιξη η μελέτη του συνδυασμού προφυλακτικά στο στάδιο III. Για τα μελανώματα των άκρων, και ειδικά για μεγάλο φορτίο νόσου και in transit μεταστάσεις που δεν είναι εξαιρεσιμες χειρουργικά, δεν πρέπει να ξεχνάμε και την χειρουργική θεραπευτική προσέγγιση HILP (Hyperthermic Isolated Limb Perfusion), με την οποία υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών μαζί με τον παράγοντα TNFα, εγχέονται στο χειρουργικά απομονωμένο άκρο, επιτυγχάνοντας ικανοποιητικές ανταποκρίσεις.

Η επιδημία Covid-19 έδωσε ώθηση στην ανάπτυξη των mRNA εμβολίων. Με την τεχνολογία mRNA επιτυγχάνεται η επαγωγή έκφρασης πρωτεϊνών με πολλαπλές θεραπευτικές εφαρμογές, μέσω της προσωρινής εισαγωγής γενετικής πληροφορίας, που λαμβάνεται από τον ίδιο τον ασθενή, στα



Η επιδημία Covid-19 έδωσε ώθηση στην ανάπτυξη των mRNA εμβολίων. Με την τεχνολογία mRNA επιτυγχάνεται η επαγωγή έκφρασης πρωτεϊνών με πολλαπλές θεραπευτικές εφαρμογές, μέσω της προσωρινής εισαγωγής γενετικής πληροφορίας, που λαμβάνεται από τον ίδιο τον ασθενή, στα κύτταρα του ξενιστή. Γνωρίζουμε ότι τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν συγκεκριμένες πρωτεΐνες (νέο-αντιγόνα) που μόνο αυτά διαθέτουν, λόγω μεταλλάξεων που είναι ξεχωριστές σε κάθε ασθενή.



κύτταρα του ξενιστή. Γνωρίζουμε ότι τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν συγκεκριμένες πρωτεΐνες (νέο-αντιγόνα) που μόνο αυτά διαθέτουν, λόγω μεταλλάξεων που είναι ξεχωριστές σε κάθε ασθενή. Με την χρήση της τεχνολογίας αυτής, μπορούν να χορηγηθούν mRNA εμβόλια που κωδικοποιούν αυτές τις πρωτεΐνες, οι οποίες, αναγνωρίζονται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού ως ύποπτες, με αποτέλεσμα αυτά να αφυπνίζονται ενάντια στη νόσο, οδηγώντας τα καρκινικά κύτταρα στο θάνατο (προσωποποιημένα εμβόλια).

Τέτοιου είδους εμβόλια έχουν δοκιμαστεί σε φάση 2β σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, σε συγχρόνηση με την ήδη δοκιμασμένη ανοσοθεραπεία. Τα πιο ελπιδοφόρα αποτελέσματα, αναφέρθηκαν πρόσφατα στη μελέτη KEYNOTE-942, όπου το εξατομικευμένο εμβόλιο mRNA-4157 χορηγήθηκε σε συνδυασμό με pembrolizumab, σε ασθενείς με εξαιρεθέν μελάνωμα και υψηλό κίνδυνο υποτροπής, ως θεραπεία προφύλαξης, και μείωσε τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου και τον κίνδυνο θανάτου κατά 44%, σε σχέση με τη μονοθεραπεία με pembrolizumab, δίνοντας μια πρόγνωση για την επανάσταση την οποία τα mRNA εμβόλια μπορούν να φέρουν στην θεραπευτική του καρκίνου. Αντίστοιχες θεραπευτικές προσεγγίσεις, μέσω κλινικών μελετών, θα είναι σύντομα διαθέσιμες και στην Ελλάδα, σε κέντρα αναφοράς.

Η σύγχρονη αντιμετώπιση του μελανώματος, περιλαμβάνει κυρίως την ανοσοθεραπεία και την στοχεύουσα θεραπεία, ενώ η ανάπτυξη των mRNA εμβολίων υπόσχεται να συνεισφέρει στη βελτίωση και την εξατομίκευση της θεραπείας. Μείζονος σημασίας για τους ασθενείς με μελάνωμα στην Ελλάδα, τις οικογένειες και τους φροντιστές τους, είναι η εξατομικευμένη και εξειδικευμένη θεραπευτική τους προσέγγιση, σε κέντρα αναφοράς, καθώς και η συνέχιση της διενέργειας ερευνητικών πρωτοκόλλων και κλινικών δοκιμών σε αυτά, έτσι ώστε να μπορούν οι ασθενείς να έρθουν σε επαφή και να λάβουν έγκαιρα τις καινοτόμες θεραπείες του μέλλοντος, που η εξέλιξη της ιατρικής και της βιοτεχνολογίας έχει φέρει στην φαρέτρα των ογκολόγων. ✕