

---

# Napredovali maligni melanom s prisotno BRAF mutacijo: Klinični primer zdravljenja z BRAF in MEK zaviralci

## Treatment of metastatic malignant melanoma with BRAF and MEK inhibitors: Case report

Rozala Arko<sup>1,2</sup>, Marko Boc<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

---

### Povzetek

Bolniki z napredovalim malignim melanomom s prisotno BRAF mutacijo tumorskih celic so kandidati za tarčno zdravljenje z BRAF in MEK zaviralci. Pričujoči klinični primer nam predstavi bolnico z napredovalim malignim melanomom s prisotno BRAF mutacijo, ki se je leta 2015 pričela zdraviti z BRAF zaviralcem (vemurafenibom), s katerim je bila dosežena nekajletna remisija bolezni. Ob napredovanju bolezni je bilo uvedeno zdravljenje z zaviralcem imunskih nadzornih točk (ZINT) s pembrolizumabom. Po dveh letih je bilo zdravljenje zaključeno, saj je bila dosežena popolna metabolična in klinična remisija bolezni. V fazi sledenja je bil na novo-ugotovljen solitaren zasevek v možganih, ki je bil odstranjen, ležišče zasevka je bilo obsevano. Uvedeno je bilo zdravljenje s kombinacijo nivolumaba ter ipilimumaba, ki je bilo predčasno ukinjeno zaradi imunske pogojenih nezaželenih stranskih učinkov. Do sedaj ni dokazanega napredovanja bolezni, vendar je v prihodnosti pričakovati napredovanje v osnovi že napredovale bolezni. Pojavlja se vprašanje nadaljnjega zdravljenja.

**Ključne besede:** metastatski maligni melanom, BRAF mutacija, tarčno zdravljenje, BRAF in MEK zaviralci, vemurafenib, dabrafenib in trametinib, ZINT.

### Abstract

Patients with advanced BRAF mutant malignant melanoma are candidates for targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors. The present case report presents a patient with advanced malignant melanoma with a BRAF mutation who started treatment with a BRAF inhibitor (vemurafenib) in 2015 and achieved remission of the disease for several years. As the disease progressed, treatment with the immune checkpoint inhibitor (CPIs) pembrolizumab was initiated. After 2 years, treatment was stopped as complete metabolic and clinical remission of the disease was achieved. During the follow-up phase, a newly diagnosed solitary brain metastasis was removed and the site of the tumour was irradiated. Treatment with a combination of nivolumab plus ipilimumab was initiated and discontinued prematurely due to immune-mediated adverse side effects. There is no evidence of disease progression to date, but progression of the primary already metastatic disease is expected in the future. The question of further treatment arises.

**Keywords:** metastatic malignant melanoma, BRAF mutation, targeted therapy, BRAF and MEK inhibitors, vemurafenib, dabrafenib and trametinib, immunecheckpoint inhibitor

---

### 1. Uvod

Približno 40 do 60 odstotkov bolnikov z malignim melanom ima prisotno BRAF mutacijo tumorskih celic. BRAF mutacija vodi v aktivacijo MAPK (z mitogenom aktivirana proteinkinaza) signalne poti, kar vodi v konstantno proliferacijo in rast tumorskih celic. Testiranje tumorskih celic malignega melanoma na prisotnost BRAF mutacije sodi med rutinske preiskave ob postavitvi diagnoze, saj so bolniki s prisotno BRAF mutacijo kandidati za zdravljenje z BRAF in MEK zaviralci. Kombinirano zdravljenje z BRAF in MEK zaviralci je pomembno prispevalo k podaljšanju srednjega preživetja brez napredovanja bolezni, k podaljšanju srednjega celokupnega preživetja ter k zmanjšanju tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri bolnikih z razširjenim malignim melanomom.

## 2. Ponovitev (angleško Re-challenge) zdravljenja z BRAF in MEK zaviralci

BRAF in MEK zaviralci so učinkovita zdravila pri bolnikih s prisotno BRAF V600 mutacijo tumorskih celic, vendar učinek zdravljenja izzveni zaradi zmožnosti tumorskih celic za ustvarjanje številnih mehanizmov rezistence. Z razvojem in uporabo novih zdravil, predvsem zaviralcev imunskih nadzornih točk (ZIKT) ter lokalnih tehnik zdravljenja se preživetja bolnikov z napredovalim malignim melanomom podaljšujejo. Kljub napredku je nabor zdravljenj napredovalega malignega melanoma omejen. Upravičeno se pojavlja vprašanje glede ponovitve zdravljenja z BRAF in MEK zaviralci, kjer je bilo le-to učinkovito v predhodnih linijah zdravljenja, sploh po progresu bolezni na zaviralcih imunskih nadzornih točk (ZIKT). Do sedaj je bilo zastavljenih le nekaj manjših študij, ki so proučevale ponovitev zdravljenja z BRAF in MEK zaviralcem. Sklep multicentrične študije s 60 bolniki z metastatskim malignim melanom s prisotno BRAF mutacijo je bil, da je ponovno zdravljenje z BRAF zaviralcem smiselna terapevtska opcija. Edini prediktivni dejavnik za uspešno ponovno zdravljenje z BRAF zaviralcem je bil predhodni odgovor na zdravljenje z BRAF zaviralcem. Vsi bolniki, ki so ob prvem zdravljenju z BRAF-1 zaviralcem imeli popolni odgovor (CR), so s ponovnim zdravljenjem z BRAF-2 zaviralcem dosegli nadzor bolezni (SD). Le 60 % bolnikov, ki so v prvem zdravljenju z BRAF-1 zaviralcem dosegli delni odgovor na zdravljenje (PR) je s ponovitvijo zdravljenja z BRAF-2 zaviralcem doseglo nadzor bolezni (SD). Dodatek MEK zaviralca k ponovnemu zdravljenju z BRAF-2 zaviralcem po predhodnem zdravljenju z BRAF-1 zaviralcem v monoterapiji ni bistveno povečal nadzora bolezni (DCR) ali časa do napredovanja bolezni (PFS) v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni samo z monoterapijo ali kombinirano terapijo.

## 3. Prikaz primera

Leta 2007 je 33-letna ženska brez pridruženih bolezni šest mesecev opazovala na levem stegnu kožno znamenje iz otroštva, ki se je pričelo spreminjati. V družini je oče v starosti 60. let zbolel za rakom prostate, bolničin brat pa je v podobni starosti imel odstranjen maligni melanom, kar je bolnico spodbudilo k odstranitvi kožnega znamenja. Histološki izvid je pokazal, da gre za maligni melanom, odstranjen v zdravo (R0), Clark III., Breslow 0,9 mm, brez prisotne ulceracije. Bolnica se je nadalje 5 let sledila na Onkološkem inštitutu, kjer ponovitve bolezni niso ugotavljali, tako da so leta 2012 s sledenjem zaključili. Maja 2015 je bolnica imela hude krče v trebuhu, zaradi česar je opravila CT-trebuha, kjer so opisovali številne hipervaskularne bezgavčne mase v trebuhu ter za zasevek sumljivo spremembo v uterusu. Opravljena je bila tanko-igelna punkcija sumljive mase levo ingvinalno, ki je potrdila, da gre za metastaze malignega melanoma. Izhodiščni PET-CT je pokazal zasevke v podkožju pektoralno, levo subdiafragmalno, levo iliakalno, levo lumbosakralno ter paravertebralno, ostelitične zasevke v ledveni hrbtenici (L4) ter v sternumu. Ob prvem pregledu pri onkologu internistu je bila bolnica v odlični fizični kondiciji (PS po WHO 0), v laboratorijskih izvidih je izstopala le mikrocitna anemija s hemoglobinom 103 g/L ter najverjetneje reaktivna trombocitoza s trombociti  $380 \times 10^9/L$ . Ionogram, hepatogram, LDH ter vključno S-100 so bili v referenčnem območju. Iz primarno odstranjenega malignega melanoma je bil določen molekularni status, kjer je šlo za BRAF mutiran tumor (p.Val600Glu). Junija 2015 smo uvedli zdravljenje z vemurafenibom sprva v odmerku 960 mg na 12h. Pri bolnici so se pojavili izpuščaji po nogah in obrazu gradusa (G3), pekoč občutek na koži G3 ter utrujenost G3, zaradi česar smo odmerek vemurafeniba zmanjšali na 480 mg na 12h. Nadalje bolnica s prenašanjem zdravila ni imela težav. Bolnici smo predlagali k BRAF zaviralcu še uvedbo MEK zaviralca kobimetiniba, česar pa bolnica zaradi strahu pred nezaželenimi stranskimi učinki ni želela. Prve evaluacijske preiskave v novembru 2015 so pokazale dobro remisijo bolezni, tako v mehkih tkivih kot tudi v skeletu. V laboratorijskih izvidih vključno z LDH in S-100 ni bilo pomembnih odstopanj od referenčnih vrednosti, bolnica pa je zdravljenje dobro prenašala. Zdravljenje z vemurafenibom je bilo tekom zdravljenja začasno prekinjeno zaradi atipične pljučnice ter bolničinega ne-jemanja zdravila. Bolnica je bila redno sledena s PET-CT preiskavami v 3-4 mesečnih intervalih, ki so v vmesnem času pokazale le nekaj več metabolne aktivnosti v področju posameznih že predhodno znanih zasevkov, kar smo pripisali vmesnim prekinitvam zdravljenja z vemurafenibom. Ob ugodni klinični sliki bolnice ter stabilnih laboratorijskih izvidih smo z vemurafenibom nadaljevali. Avgusta 2018 je PET-CT pokazal stagnacijo bolezni na vseh predhodno znanih mestih bolezni, v področju četrtega ledvenega vretenca (L4) pa se je zasevek bistveno povečal. Glede na stabilno klinično stanje bolnice, ki bolečin v predelu L4 ni imela, prav

tako ni imela nevroloških izpadov, smo z vemurafenibom nadaljevali. Bolnica je bila predstavljena radioterapevtom onkologom, ki so sprva svetovali spremljanje tega predela z MR-preiskavo. V nadalje je bil nato zasevek v L4 marca 2019 paliativno obsevan (5 x 4 Gy). Aprila 2019 je PET-CT potrdil napredovanje bolezni na vseh znanih lokalizacijah, najbolj je bolezen napredovala ob iliakalnem žilju. Bolnica je prejela zdravljenje z vemurafenibom v monoterapiji celokupno 44 mesecev, ko smo slikovno in klinično potrdili napredovanje bolezni. Kljub napredovanju bolezni je bila bolnica aprila 2019 v odlični psiho-fizično kondiciji (PS po WHO 0), v laboratorijskih izvidih pomembnih odstopanj. LDH je bil blago povišan (4,47  $\mu$ kat/L) prav tako S-100 (0,642 $\mu$ g/L). Bolnici smo uvedli zdravljenje z zaviralcem imunskih nadzornih točk z zaviralcem PD-1 pembrolizumabom, s katerim smo dosegli popolni metabolni regres na vseh znanih lokalizacij, v področju L4 je bila vidna še neaktivna sklerotična lezija. Klinično in laboratorijsko pri bolnici ni bilo opazati pomembnih odstopanj, LDH in S-100 sta bila v referenčnem območju. Po 24 mesecih smo nato zdravljenje s pembrolizumabom po sklepu konzilija zaključili. Nato smo bolnico redno sledili s PET-CT preiskavami v 3-4 mesečnih intervalih. Avgusta 2022 je imela bolnica težave z ravnotežjem, prehodnim mravljinčenjem v desni roki ter težave s priklicem besed. Na PET-CT preiskavi je bilo vidno patološko kopičenje v centralnem živčnem sistemu, na lokalizacijah predhodno znanih zasevkov patološkega kopičenja ali novo nastalih zasevkov ni bilo videti. MR glave je potrdil, da gre za solitaren zasevek v levem parietalnem režnju možganov z edemom. Bolnica je prejela anti-edematozno terapijo ter bila predstavljena nevrokirurgom za operacijo solitarnega zasevka. Histologija odstranjenega zasevka je pokazala, da gre za zasevek malignega melanoma s prisotno BRAF mutacijo. Po uspešni operaciji je bilo ležišče tumorja obsevano po stereotaktični metodi. Bolnica se je po operaciji ter obsevanju uspešno rehabilitirala, motorične ter senzorične funkcije niso bile pomembno okrnjene, zmožna je bila tudi zahtevnejših kognitivnih procesov. Oktobra 2022 je bila po sklepu konzilija uvedena terapija s kombinacijo zaviralcev imunskih nadzornih točk nivolumab (zaviralec PD-1) ter ipilimumab (zaviralec CTLA-4). Po štirih aplikacijah smo decembra 2022 zdravljenje prekinili, saj se je razvila insuficienca nadledvičnih žlez, najverjetneje kot posledica imunsko pogojenih nezaželenih stranskih učinkov (irAEs). Bolnica je sedaj v fazi sledenja brez dokazanega napredovanja bolezni, vendar je v prihodnosti pričakovati napredovanje v osnovi že razširjene bolezni. Pojavlja se vprašanje nadaljnjega zdravljenja. Pri bolnici gre za BRAF mutiran maligni melanom, do sedaj je bila zdravljena le z BRAF zaviralcem (vemurafenibom), glede na klinične raziskave v poštev prihaja ponovno zdravljenje z BRAF zaviralcem (dabrafenibom) ter MEK zaviralcem (trametinibom) kot tudi zdravljenje s kemoterapijo.

#### 4. Zaključek

Bolniki z razširjenim malignim melanomom s prisotno BRAF mutacijo so kandidati za zdravljenje z BRAF in MEK zaviralci. BRAF in MEK zaviralci so učinkovita zdravila, ki pomembno podaljšajo celokupno preživetje bolnikov z napredovalim malignim melanomom ter omogočajo dober nadzor bolezni. Slednje potrjuje dobra kvaliteta življenja in dolgo preživetje brez napredovanja bolezni pričujoče bolnice z napredovalim malignim melanomom. Pri bolnikih z metastatskim malignim melanom s prisotno BRAF mutacijo se zdi ponovno zdravljenje z BRAF-2 zaviralcem smiselna terapevtska opcija, v kolikor je bil dosežen dober odgovor na zdravljenje z BRAF-1 zaviralcem v predhodnih linijah zdravljenja. V prihodnosti bodo potrebne še dodatne klinične raziskave ter tudi klinične izkušnje, ki bodo jasneje opredelile ponovno zdravljenje z BRAF in MEK zaviralci.

#### Viri

- Flaherty, K.T.; Puzanov, I.; Kim, K.B.; Ribas, A.; McArthur, G.A.; Sosman, J.A.; O'Dwyer, P.J.; Lee, R.J.; Grippo, J.F.; Nolop, K.; et al. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma, *N. Engl. J. Med.* 363 (2010) 809-819.
- Long, G., Grob JJ., Nathan P., Ribas A., Robert C., Schadendorf D., Lane S.R., Mak C., Legenne, Flaherty K.T., Davies M.A.; Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials; *The Lancet Oncology* (2016), Volume 17, Issue 12, Pages 1743-1754.

- Tietze JK, Forschner A, Loquai C, Mittel-Rink H, Zimmer L, Meiss F, et al. The efficacy of re-challenge with BRAF inhibitors after previous progression to BRAF inhibitors in melanoma: A retrospective multicenter study. *Oncotarget* [Internet]. 2018 Sep 9 [cited 2023 Mar 6];9(76):34336.