

## Metastatski 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, Marko Boc

#### Povzetek

Bolniki z metastatskim malignim melanomom s prisotno BRAF mutacijo tumorskih celic so kandidati za tarčno zdravljenje z BRAF in MEK zaviralci. Pričujoči klinični primer nas vodi od diagnoze malignega melanoma do sistemskega zdravljenja metastatskega malignega melanoma z BRAF in MEK zaviralcema.

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

#### Uvod

Približno 40 do 60 odstotkov bolnikov z malignim melanomom ima prisotno BRAF mutacijo tumorskih celic (1). 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).

#### Prikaz primera

47-letni bolnik v odlični psihofizični kondiciji je v začetku leta 2009 opazil nenavadno kožno znamenje nad desno lopatico v velikosti 7 x 11 mm. Marca 2009 je imel na Onkološkem inštitutu opravljeno široko vretenasto ekscizijo kožnega znamenja v velikosti 16 x 12 x 5 mm. Patohistološki izvid je potrdil, da gre za maligni melanom (pT1, površinsko rastoči tip, Clark IV, Breslow 0,9 mm, brez ulceracije, brez vaskularne ter perinevralne invazije ter brez mikrosatelitnih zasevkov). Šlo je za radikalno resekcijo, saj malignih celic v stranskem in globokem kirurškem robu ni bilo. Čez 6 tednov maja 2009 je sledila ponovna re-ekscizija ležišča tumorja z biopsijo dveh varovalnih bezgavk desne aksile, kjer malignih celic ni bilo. Prav tako malignih celic v ležišču tumorja ni bilo videti. Končni stadij primarnega tumorja je bil ocenjen na T1a N0 M0. Vsi laboratorijski izvidi, vključno s S-100 ter LDH, so v bili v mejah normale. Bolnik je pričel z izmeničnim rednim sledenjem pri kirurgu ter dermatologu. Oktobra 2009 so pri bolniku tekom sledenja naključno ugotovili ter odstranili obščitnični adenom. Bolnik je nadaljeval z rednim sledenjem do avgusta 2012, ko klinično ter laboratorijsko znakov za ponovitev bolezni ni bilo videti. Decembra 2014 je bolnik opravil kolonoskopijo v sklopu preventivnega programa za ugotavljanje raka debelega črevesa (SVIT), kjer je imel ugotovljen GIST sigme (Gr II) ter NET ileuma (pT4 N1). Opravljene zamejitvene preiskave (PET-CT) oddaljenih zasevkov niso pokazale. Opravljena je bila R0 resekcija obeh zasevkov, dopolnilne terapije bolnik takrat po sklepu multidisciplinarnega konzilija ni prejel. Nadaljeval je z rednim sledenjem pri kirurgu. Februarja 2017 je v sklopu sledenja opravil kontrolni rentgenogram pljuč, kjer so bile videti sumljive spremembe za zasevke v pljučih. Nadalje je CT pokazal nodularne spremembe v linguli pljuč, v zgornjem delu levih in desnih pljuč, vidna je bila 13 mm velika lezija v jetrih. Debeloigelna biopsija lezije v jetrih je potrdila, da gre za zasevek malignega melanoma s prisotno BRAF V600E mutacijo. Aprila 2017 je bil bolnik prvič pregledovan v ambulanti internista onkologa, ki je ugotavljal, da je bolnik v odlični kondiciji, od kroničnih bolezni se je zdravil le zaradi arterijske hipertenzije. Ob odkritju razširjene bolezni težav ni imel. V laboratorijskih izvidih je izstopal le blago povišan S-100 (0,366 µg/L), LDH je bil v mejah normale. Bolnik je prejel prvo aplikacijo

imunoterapije zaviralca nadzorne točke PD-1 pembrolizumaba 200 mg i.v. Dva tedna po prvi aplikaciji pembrolizumaba maja 2017 je bil bolnik urgentno operiran zaradi intracerebralne krvavitve iz zasevka v levem fronto-parietalnem delu velikih možganov. Zasevek ter krvavitve iz zasevka sta bila uspešno odstranjena. V nevrološkem statusu je imel bolnik ohranjeno popolno zavest, ostajala pa je desna hemipareza ter zmerna disfazija. Po rehabilitaciji je imel bolnik junija 2017 obsevano glavo (skupna doza 20 Gy), prejemal je anti-edematozno terapijo s kortikosteroidi v padajoči shemi. Po obsevanju je nadaljeval z aplikacijami imunoterapije, skupno je prejel 11 aplikacij. Ob aplikacijah imunoterapije je prišlo do upada S-100 ter LDH. Bolnik je terapijo dobro prenašal, stranskih učinkov ni navajal. PET-CT decembra 2018 je pokazal progres bolezni, na novo so se pojavili skeletni zasevki. Ob prisotni BRAF mutaciji tumorskih celic je bilo uvedeno zdravljenje z BRAF zaviralcem vemurafenibom ter MEK zaviralcem kobimetinibom. Tekom zdravljenja je bolnik navajal zaprtost, glavobole, utrujenost, imel je povišano temperaturo do 38 stopinj Celzija ter kožni izpuščaj. V laboratorijskih izvidih je porastel LDH (do 6,5 $\mu$ kat/L), jetrne transaminaze (AST/ALT) so se povišale za štirikrat. S-100 se je normaliziral že po prvem ciklusu. Zaradi številnih neugodnih stranskih učinkov je bila terapija po štirih ciklih maja 2018 ukinjena ter zamenjana z drugima na slovenskem trgu dostopnima BRAF (dabrafenib) in MEK (trametinib) zaviralcema. Ob jemanju dabrafeniba in trametiniba so se jetrne transaminaze povrnila na normalno raven. Bolnik terapijo dobro prenaša. Stranskih učinkov zdravljenja ne navaja. Občasno navaja glavobole ter blago zaprtost. Pri bolniku še vztraja nevrološka prizadetost (desna hemipareza ter zmerna disfazija), vendar je ob tarčnem zdravljenju razširjena bolezen malignega melanoma pod dobrim nadzorom, bolnik živi kvalitetno življenje. Zadnje laboratorijske, zamejitvene preiskave ter klinični status bolnika napredovanja bolezni niso dokazale. Februarja 2022 prosti interval do napredovanja bolezni znaša skupno 46 mesecev.

## 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 metastatskim malignim melanomom ter omogočajo dober nadzor bolezni. Slednje potrjuje dobra kvaliteta življenja in dolgo preživetje brez napredovanja bolezni pričujočega bolnika z metastatskim malignim melanomom.

## Literatura

1. 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.
2. 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.