

## Popolna remisija metastatskega malignega melanoma na terapiji z BRAF/MEK inhibitorji – prikaz primera

### Complete remission of metastatic malignant melanoma on BRAF/MEK inhibition therapy – case report

Tina Zupančič, Marko Boc

#### Povzetek

Preživetje pri BRAF mutiranjem metastatskem malignem melanomu se je v zadnjih 10 letih s uporabo kombiniranih tarčnih zdravil – BRAF in MEK inhibitorjev, bistveno izboljšalo. Pri petini bolnikov se lahko doseže dolgotrajne popolne odgovore na zdravljenje. Po zadnjih priporočilih se s tarčnim zdravljenjem nadaljuje do progressa bolezni ali pojava neželenih stranskih učinkov.

**Ključne besede:** metastatski maligni melanom, BRAF mutacija, BRAF/MEK inhibitorji, popolna remisija

#### Uvod

Številne mutacije v BRAF genu (90% jih je V600E) so odgovorne za aktivacijo MAPK/ERK signalne poti, ki vodi v nenadzorovano proliferacijo in preživetje celic. Pri bolnikih z malignim melanomom (MM) je BRAF mutacija prisotna v 40-50% (1) in kombinirano zdravljenje z BRAF in MEK inhibitorji trenutno predstavlja prvo linijo zdravljenja (2). Na zdravljenje odgovori 68-76% bolnikov, mediani čas do napredovanja bolezni znaša 11-15 mesecev, tri letno preživetje pa je 40%. Čeprav je kombinirano zdravljenje sprva zelo učinkovita, pa približno polovica bolnikov po enem letu razvije rezistenco na zdravljenje. Kljub temu pa petina bolnikov doseže popolne odgovore na zdravljenje, ki trajajo več kot 3 leta (2). Trenutno ni jasnih biomarkerjev, na osnovi katerih bi se lahko odločali o prekinitvi zdravljenja. Na voljo je sicer več kliničnih poročil o uspešnih dolgotrajnih prekinitvah terapije ter tudi o relativno dobri učinkovitosti BRAF/MEK inhibitorjev ob ponovni uvedbi, vendar se zaenkrat priporoča nadaljevanje s tarčnim zdravljenjem do progressa bolezni ali hudih neželenih učinkov (3,4). Po progressu na imunoterapiji je, v kolikor splošno stanje bolnika dopušča, možno ponovno uporabiti BRAF/MEK inhibitorje (5,6).

#### Predstavitev primera

Novembra 2018 je bil pri 52 letnem gospodu ugotovljen metastatski, BRAF mutiran maligni melanom, sicer brez primarne kožne lezije.

Gospod je bil v dobri splošni kondiciji, brez pridruženih bolezni. V laboratorijskih izvidih so bili prisotni anemija kroničnega vnetja, povišan LDH, SR, CRP (malignomski CRP) ter S-100 marker. Po 4 tednih uvedbe terapije je prišlo do popolne normalizacije vseh omenjenih laboratorijskih kazalcev. Prvi PET/CT po 6 mesecih je pokazal najverjetneje popoln metabolni odgovor. Pri gospodu je zdravljenje potekalo brez zapletov in nastanka stranskih učinkov. Po treh letih in treh mesecih je gospod še vedno v popolni metabolni remisiji, ravno tako so v mejah normale laboratorijski kazalci bolezni.

#### Zaključek

Prikazali smo primer izjemo učinkovitega tarčnega zdravljenja, ob katerem se nam postavljajo nova vprašanja glede morebitne prekinitve zdravljenja in terapevtskih možnosti ob progressu bolezni. Zaenkrat se še vedno priporoča nadaljevanje s uspešno kombinirano tarčno terapijo, ob progressu je možna tudi ponovna uporaba tarčnih zdravil.

---

**Literatura**

1. Davies MA. Finding The Right Balance of BRAF Inhibition in Melanoma. *Cancer Discov*; 2014; 4:510–2.
2. Long GV, Weber JS, Infante JR, et al. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol*. 2016; 34(8): 871–878.
3. Warburton L, Meniawy TM, Calapre L, et al. Stopping targeted therapy for complete responders in advanced BRAF mutant melanoma. *Sci Rep* 2020;18878.
4. Carlino MS, Vanella V, Girgis C, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer*. 2016; 115(11): 1280–1284.
5. Stagno A, Vari S, Annovazzi A, et al. Case Report: Rechallenge With BRAF and MEK Inhibitors in Metastatic Melanoma: A Further Therapeutic Option in Salvage Setting? *Front Oncol*. 2021;
6. Valpione S, Carlino MS, Mangana J, et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Euro J Cancer*. 2018;116-126.