

BRAF- och MEK- hämmare vid papillära kraniofaryngiom

TVÅ FRAMGÅNGSRIKT BEHANDLADE FALL BESKRIVS

Kraniofaryngiom är en godartad, icke metastaserande men aggressivt växande embryonal hjärntumör som uppstår i den suprasellära regionen av hjärnan. Kraniofaryngiom utgör 1,2–4,6 procent av alla intrakraniella tumörer, med en årlig incidens på 0,5–2,5/miljon/år [1]. Kraniofaryngiom infiltrerar sin omgivning, framför allt hypotalamus, vilket resulterar i svår obesitas, hypofysinsufficiens, kognitiva besvär och synpåverkan [2]. Det finns två subtyper: adamantinomatos, som oftast förekommer hos barn, och den papillära subtypen som framför allt ses hos vuxna [1]. I dag rekommenderas subtotal resektion med eventuell strålbehandling. Utan strålbehandling föreligger hög recidivrisk och högre dödlighet [3]. Överlevnaden vid kraniofaryngiom är nära 90 procent under en 10-årsperiod, och prevalensen av kraniofaryngiom är relativt hög [4]. Efter operation och eventuell strålbehandling är patientens livskvalitet försämrade [5, 6], och den kardio-cerebrovaskulära mortaliteten är trefaldigt högre än i den allmänna populationen (standardmortalitetskvot 3,21; 95 procents konfidensintervall 1,29–6,61) [3].

Papillära kraniofaryngiom har i 94 procent en BRAF V600E-mutation (BRAF = B-rapidly accelerated fibrosarcoma) [7]. BRAF-mutationen driver tumörtillväxten, då signalvägen RAS/BRAF/MEK/ERK blir ständigt aktiv [8]. BRAF-mutation förekommer även vid andra tillstånd, till exempel maligna melanom [9] och härcellsleukemi [10]. Sedan flera år finns BRAF-hämmare, som blockerar den muterade BRAF-genen och stoppar tumörtillväxten. Genom att dessutom blockera nästa steg i signalkedjan med MEK-hämmare så kan man minska risken för resistensutveckling i tumörcellen,

Eva Marie Erfurth, adj professor, institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet; endokrinologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus Lund
 ● eva_marie.erfurth@med.lu.se

Peter Siesjö, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper/Neurokirurgi, Lunds universitet; neurokirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus Lund

Pia C Sundgren, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper/Diagnostisk radiologi, Lunds universitet; Bild och funktion, Skånes universitetssjukhus Lund

Björn Hammar, docent, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet; Ögonsjukvård, Skånes universitetssjukhus Lund

Sara Kinhult, med dr, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet; Onkologi, Skånes universitetssjukhus Lund

och dessutom en del av biverkningarna. BRAF- och MEK-hämmare är idag en etablerad behandling av tumörer med BRAF-mutationer [9–11]. År 2015 publicerades det första fallet av papillärt kraniofaryngiom med BRAF V600E-mutation som visade dramatisk effekt av BRAF- och MEK-hämmare [11]. Vi redovisar här två patientfall, där vi behandlat patienter med papillärt kraniofaryngiom med BRAF- och MEK-hämmare.

Patientfall 1

En 56-årig man, frisk förutom hypertoni, opererades för ett spontant subduralhematom. På MRT upptäcktes en passant en 13 × 17 × 17 mm stor tumör bak-

»Efter 12 månaders behandling minskade tumören successivt ... från 2 220 mm³ till 90 mm³ ...«

om synnervskorsningen. En transkranie biopsi verifierade ett papillärt kraniofaryngiom med BRAF V600E-mutation. Patientens enda symtom var huvudvärk 2–4 gånger per månad. Efter 38 månaders uppföljning noterades en tillväxt av tumören på MRT. Inga symtom i form av törst, ökad hunger, viktförändringar, synpåverkan eller hormonsvikt förelåg. Den huvudsakliga orsaken till att avstå kirurgi var lokaliseringen av tumören, med risk för hypofyssvikt, synpåverkan och skada på hypotalamus. I stället påbörjades behandling med BRAF-hämmaren dabrafenib (Tafinlar), 150 mg morgon och kväll, och MEK-hämmaren trametinib (Mekinist), 2 mg dagligen. Efter 12 månaders behandling minskade tumörens storlek successivt till 5 × 4 × 3 mm och volymen från 2 220 mm³ till 90 mm³ (Figur 1). Därefter var tumören stabil, och behandlingen avslutades efter 16 månader. Patienten hade normal vikt, BMI och andel fettmassa både före och efter behandlingen, som tecken på normal hypotalamisk funktion.

Som konsoliderande behandling gavs strålning mot tumörresten med 54 Gy/30 fraktioner. Därefter följdes patienten med MRT under 2 år utan recidiv [12].

Patientfall 2

Detta var en 57-årig kvinna som tidigare hade genomgått fyra operationer för kraniofaryngiom. Patienten

HUVUDBUDSKAP

- Kraniofaryngiom är en ovanlig primär hjärntumör som uppstår i den suprasellära regionen i rester från Rathkes ficka.
- Kraniofaryngiom infiltrerar omkringliggande områden såsom hypotalamus, hypofys och synbanan och kan resultera i synpåverkan, panhypopituitarism, kognitiva problem och uttalad obesitas.
- Papillära kraniofaryngiom har till 90 procent en BRAF V600E-mutation och kan framgångsrikt behandlas med kombinationen BRAF- och MEK-hämmare.
- Patienter med papillära kraniofaryngiom med BRAF V600E-mutation som har tumör i anslutning till hypotalamus bör bedömas avseende behandling med BRAF- och MEK-hämmare.

hade panhypopituitarism och chiasma var påverkad av postoperativ ärrvävnad, med nedsatt synskärpa på vänster öga (Snellen 0,05) och synfältsdefekter bi-temporalt men normal synskärpa på höger öga. Ett nytt recidiv påvisades, och neurokirurg avböjde reoperation med anledning av den ökade risken som föreligger vid upprepade neurokirurgiska ingrepp. Strålbehandling rekommenderas inte på grund av närheten till chi-

»... patienten följs fortsatt med MRT och är nu recidivfri 43 månader efter avslutad behandling ...«

asma. Retrospektiv analys av PAD påvisade papillärt kraniofaryngiom med BRAF V600E-mutation, och behandling med BRAF- och MEK-hämmare, dabrafenib 150 mg morgon och kväll och trametinib 2 mg dagligen, påbörjades. Redan efter 4 månaders behandling sågs en signifikant minskning av tumören. Behandlingen fortgick i 31 månader, med minskning av både solida och cystiska delar av tumören och minskning av tumörvolymen från 633 till 483 mm³ (Figur 2). Samtidigt sågs förbättring av synskärpan på vänster öga från 0,05 till 0,3. Kvarstående volym bedömdes delvis vara ärrvävnad. När tumörkrämpningen avstannat avslutades behandlingen; patienten följs fortsatt med MRT och är nu recidivfri 43 månader efter avslutad behandling [12].

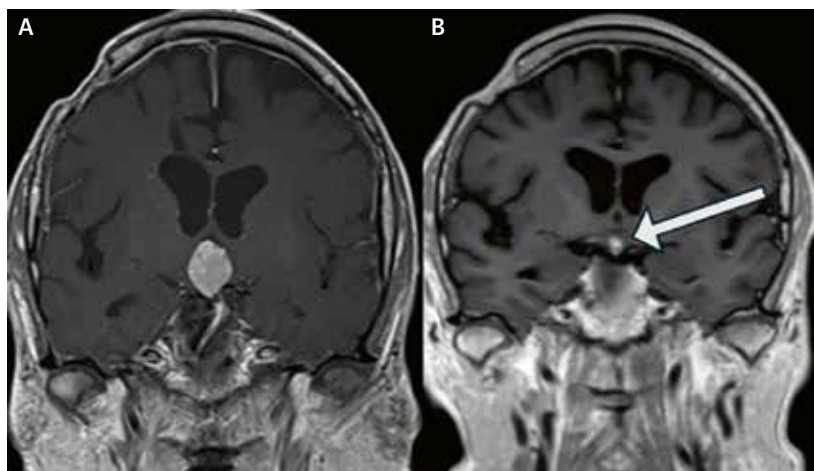
Biverkningar och symtom under behandling

Patienten i fall 1 arbetade under hela behandlingstiden. Hypofysfunktionen var normal under hela förloppet. Lätt feberstegring (38 °C) och lätt huvudvärk förelåg initialt och behandlades med paracetamol. Patienten drabbades vid 2 tillfällen av uveit i båda ögonen, som behandlades med topikala kortikosteroider till utläkning. Fall 2 upplevde lätta magbesvär, vilka försvann efter utsättning av behandlingen. Båda patienterna fick en NT-ProBNP-ökning till som högst 491 ng/l (normalvärde <150 ng/l), som dock normaliserades under behandlingen.

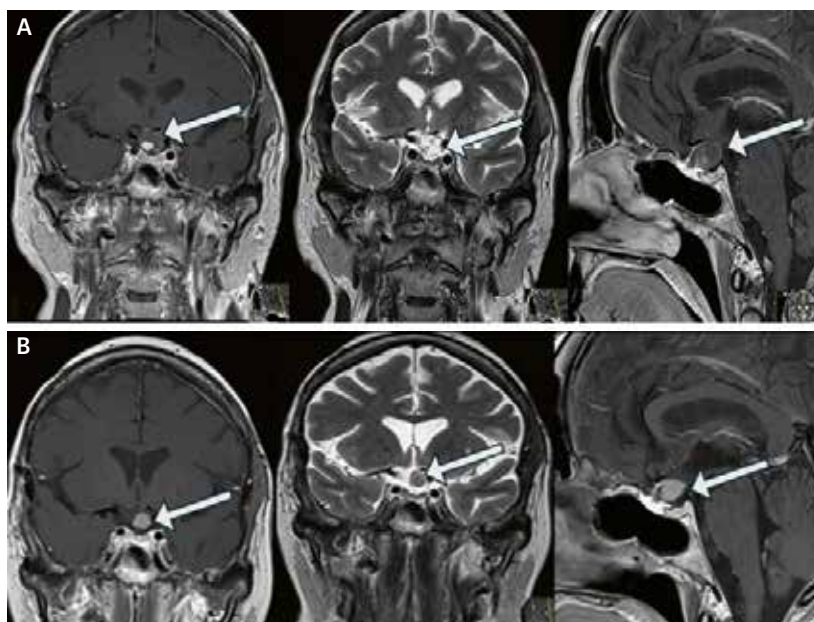
Mot bakgrund av dessa fall har vi startat en svensk studie, som undersöker behandling av kraniofaryngiom med BRAF- och MEK-hämmare (NCT05525273) [12]. Två kohorter av patienter inkluderas: dels patienter med biopsiverifierad diagnos utan tidigare tumörresektion eller strålbehandling, dels patienter med recidiv efter tidigare kirurgi och/eller strålbehandling. Behandlingen kan pågå i ca 12 månader, eller så länge tumörminskning kan noteras på MRT. Därefter individualiseras behandlingen, med kirurgi av resttumör, strålbehandling eller enbart uppföljning.

Diskussion

I de två ovan beskrivna fallen var behandlingen med BRAF- och MEK-hämmare effektiv och resulterade i både minskad tumörvolym och symtomförbättring. I det första fallet uppnåddes en nära komplett volymreduktion, och i det andra fallet minskade volymen och



Figur 1. MRT-bilder från patientfall 1. Koronal T1-viktad sekvens efter kontrastadministration före (A) och efter 12 månaders behandling (B) med BRAF- och MEK-hämmare. Tumörvolymen minskade från 2 220 mm³ till 90 mm³ (96 procent). Pilen pekar på den lilla kvarvarande tumörresten.



Figur 2. MRT-bilder från patientfall 2. Koronal och sagittal T1-viktad sekvens efter kontrastadministration och koronal T2-viktad sekvens före (A) och efter 31 månaders behandling (B) med BRAF- och MEK-hämmare. Tumörvolymen minskade från 633 till 483 mm³ (24 procent). A. Pilarna pekar på det ursprungliga kraniofaryngiomet. B. Pilarna pekar på kvarvarande tumörrest, både solid och cystisk komponent.

synen förbättrades. Liksom i tidigare fallrapporter med BRAF- och MEK-hämmare [13-16] sågs en relativt snabb volymreduktion (inom 3-4 månader). För att uppnå konsolidering gavs strålbehandling i det första fallet, och behandling med BRAF- och MEK-hämmare fortsatte ytterligare en tid efter stabilisering av sjukdomen hos båda patienterna.

I en fas 2-multicenterstudie behandlades 16 patienter med papillärt kraniofaryngiom med BRAF- och MEK-hämmare (vemurafenib-kobimetinib) i 28-dagarscykler [17]. Patienterna erhöi i median 8 behand-

lingscykler (intervall 0-19) och hade tidigare opererats med subtotal eller komplett resektion, men drabbats av återfall. Hos 15 av de 16 patienterna noterades en tumörvolymreduktion med 91 procent i median, (intervall 68-99) (Figur 3). Den progressionsfria över-

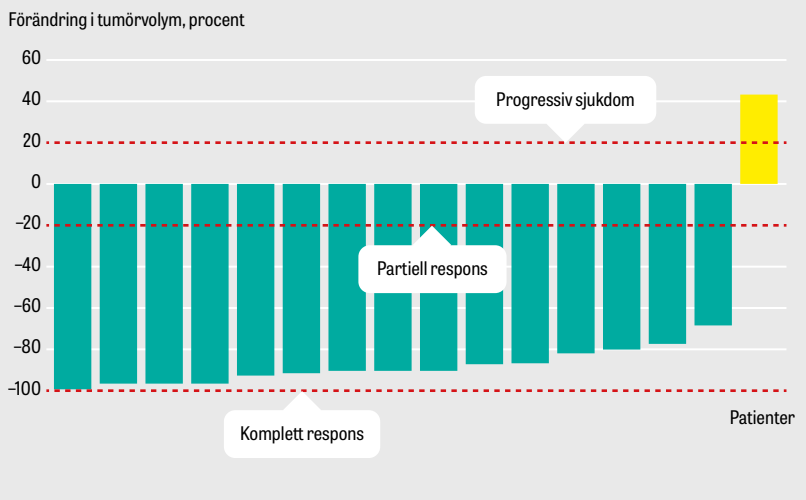
»Hos 15 av de 16 patienterna noterades en tumörvolymreduktion med 91 procent i median ...«

levnaden var 87 procent efter 12 månader och 58 procent efter 24 månader. I en nyligen publicerad översiktsartikel inkluderades 57 fallrapporter med papillärt kraniofaryngiom och BRAF V600E-mutation som behandlats med BRAF-hämmare ensam eller i kombination med MEK-hämmare [18]. Komplet eller nära komplett reduktion av tumörvolymen sågs hos samtliga. Tumörminskningen var mest påtaglig vid blandad cystisk/solid tumör. Grad 3-biverkningar (allvarliga men ej livshotande) beskrevs hos 12 patienter i Brastianos et al [17] och bestod av hudutslag, dehydrering, stegring av alkaliska fosfataser samt förlängning av QT-intervall; samma biverkningar sågs hos 8-9 procent i Lin Y et al [18]. Grad 4-biverkningar (livshotande, kräver intervention) drabbade 1 patient med kreatinkinasstegring och 1 patient med hyperglykemi i respektive studier. 8 patienter i de 57 fallrapporterna avbröt behandlingen på grund av biverkningar, medan 6 återupptog behandlingen efter dosjustering [18].

Konklusion

En hög andel av papillära kraniofaryngiom har en BRAF V600E-mutation. Effekten av BRAF- och MEK-hämmare uppträder tidigt och är kliniskt signifikant. Behandlingen med BRAF- och MEK-hämmare är ett värdefullt alternativ till operation, framför allt

FIGUR 3. Fas II-multicenterstudie av 16 patienter med papillära kraniofaryngiom behandlade med BRAF- och MEK-hämmare i 8 cykler. Figuren illustrerar förändring i tumörvolym på 94 procent (intervall 68-99 procent). Modifierad efter [17].



vid risk för hypotalamuspåverkan. Det återstår att se hur länge behandlingen bör pågå samt att utvärdera recidivrisken efter avslutad behandling. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
Citera: Läkartidningen. 2026;123:26008. doi: 10.65868/SYFF9630

REFERENSER

1. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, et al. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg.* 1998;89(4):547-51.

2. Erfurth EM. Craniopharyngioma - an update on metabolic and cognitive complications and new therapy. *J Intern Med.* 2023;294(3):269-80.

3. Bülow B, Attewell R, Hagmar L, et al. Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and tumour recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3897-904.

4. Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, et al. Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes. *Neuro Oncol.* 2015;17(7):1029-38.

5. Fjälldal S, Holmer H, Rylander L, et al. Hypothalamic involvement predicts cognitive performance and psychosocial health in long-term survivors of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3253-62.

6. Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, et al. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(2):197-204.

7. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet.* 2014;46(2):161-5.

8. Goschzik T, Gessi M, Dreschmann V, et al. Genomic alterations of adamantinomatous and papillary craniopharyngioma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2017;76(2):126-34.

9. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1694-703.

10. Kreitman RJ, Moreau P, Ravandi F, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with relapsed/refractory BRAF V600E mutation-positive hairy cell leukemia. *Blood.* 2023;141(9):996-1006.

11. Brastianos PK, Shankar GM, Gill CM, et al. Dramatic response of BRAF V600E mutant papillary craniopharyngioma to targeted therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(2):djv310.

12. Erfurth EM, Siesjö P, Sundgren PC, et al. Treatment with BRAF/MEK: inhibitors in mutant BRAF V600E papillary craniopharyngioma. *Endocr Oncol.* 2024;4(1):e240024.

13. Roque A, Odia Y. BRAF V600E mutant papillary craniopharyngioma dramatically responds to combination BRAF and MEK inhibitors. *CNS Oncol.* 2017;6(2):95-9.

14. Rostami E, Witt Nyström P, Libard S, et al. Recurrent papillary craniopharyngioma with BRAFV600E mutation treated with neoadjuvant-targeted therapy. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(11):2217-21.

15. Juratli TA, Jones PS, Wang N, et al. Targeted treatment of papillary craniopharyngiomas harboring BRAF V600E mutations. *Cancer.* 2019;125(17):2910-4.

16. Bernstein A, Mrowczynski OD, Greene A, et al. Dual BRAF/MEK therapy in BRAF V600E-mutated primary brain tumors: a case series showing dramatic clinical and radiographic responses and a reduction in cutaneous toxicity. *J Neurosurg.* 2019;133(6):1704-9.

17. Brastianos PK, Twohy E, Geyer S, et al. BRAF-MEK inhibition in newly diagnosed papillary craniopharyngiomas. *N Engl J Med.* 2023;389(2):118-26.

18. Lin Y, Luo N, Zhang B, et al. Targeted therapy for recurrent and refractory papillary craniopharyngioma: a systematic narrative review. *World Neurosurg.* 2025;202:124414.

SUMMARY

Patients with papillary craniopharyngioma successfully treated with BRAF and MEK inhibitors

Craniopharyngioma is a rare brain epithelial tumor infiltrating the hypothalamus causing visual loss, panhypopituitarism, cognitive deficits and obesity. 94% of papillary craniopharyngiomas harbour a BRAF mutation. Two patients with PCP and BRAF V600E mutation, with different tumor status, were treated with BRAF and MEK inhibitors. Case I is a male diagnosed with biopsy and treated for 16 months with BRAF and MEK inhibitors. After 12 months of treatment the tumor volume decreased from 2 220 mm³ to 90 mm³. The patient was treated with fractionated cranial irradiation (54 Gy) and has been without recurrence during two years' follow-up. Case II is a female patient with four surgeries due to recurrent papillar craniopharyngioma with BRAF V600E mutation. Due to further recurrence she received BRAF and MEK inhibitors for 31 months, and evaluation with MRI demonstrated a volume reduction from 633 mm³ to 483 mm³. The visual acuity in her left eye improved from 0.05 to 0.3. She is currently off treatment without recurrence.