

Вемурафениб при высокодифференцированном серозном раке яичников с мутацией BRAF V600

В программе по изучению генома рака Cancer Genome Atlas и в других подобных проектах по исследованию наиболее распространенных типов опухолей мутация BRAF V600 была идентифицирована в различных немеланомных злокачественных новообразованиях, включая колоректальный рак, немелкоклеточный рак легких, папиллярный рак щитовидной железы, диффузные глиомы, холангиокарциному, волосатоклеточный лейкоз, множественную миелому, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, болезнь Эрдгейма – Честера и др. Во многих опухолях мутация BRAF V600 ассоциируется с агрессивным фенотипом, сниженной безрецидивной и общей выживаемостью. Вемурафениб – таргетный препарат, ингибитор V600E-мутированного BRAF, продемонстрировавший высокую эффективность в лечении меланомы и одобренный FDA по этому показанию в 2011 г. Ниже представлено клиническое наблюдение пациентки с высокодифференцированным серозным раком яичников (ВДСРЯ), ранее получившей несколько линий терапии, у которой лечение вемурафенибом обеспечило стойкий симптоматический, радиологический и биохимический ответ.

Клинический случай

Пациентка 74 лет поступила на лечение в госпиталь им. Жоржа Помпиду (Франция). Двенадцать лет назад (в 2003 г.) у нее был диагностирован ВДСРЯ. В 1970 г. перенесла овариэктомию справа по поводу пограничной серозной опухоли яичника, в 1973 г. – гистерэктомию с овариэктомией слева по поводу контралатерального рецидива. Тридцать лет спустя (в 2003 г.) появилась боль в малом тазу, произошла компрессия правого мочеоточника и была диагностирована нерезектабельная серозная аденокарцинома IVB стадии по классификации FIGO с метастазами в наддиафрагмальных лимфатических узлах. Иммуногистохимическое исследование свидетельствовало в пользу гинекологического происхождения опухоли (AE1/AE3+, CK7+, CK20-).

С 2003 по 2011 г. заболевание удавалось контролировать несколькими линиями платиносодержащей химиотерапии (в комбинации с паклитакселом, пегилированным липосомальным доксорубицином или гемцитабином), гормонотерапии (тамоксифен, ингибитор ароматазы) и терапии бевацизумабом. Ни одна из этих схем не обеспечила объективного ответа по критериям RECIST, однако у пациентки наблюдалась стабилизация заболевания продолжительностью 3 года на фоне лечения бевацизумабом.

Биопсия шейного лимфоузла, проведенная в марте 2011 г., подтвердила ранее установленный диагноз высокодифференцированной серозной папиллярной аденокарциномы, положительной по рецепторам эстрогенов (ER) и отрицательной по рецепторам прогестерона (PR). Последующий молекулярный анализ показал отсутствие мутаций KRAS; в то же время была обнаружена мутация BRAF V600E. С июня 2011 по март 2013 г. пациентка получала паклитаксел 1 раз в неделю в монотерапии или в комбинации с экспериментальным препаратом моноклональных антител против HER3, что обеспечило стабилизацию заболевания.

В апреле 2013 г. по данным компьютерной томографии (КТ) были выявлены метастазы в брюшине, лимфатических узлах и легких (рис. 1а), что сопровождалось повышением уровня ракового антигена (СА) 125 с 300 до 1600 МЕ/мл. 20 апреля 2013 г. начато лечение вемурафенибом в полной дозе (960 мг 2 р/сут). Однако через 10 дней терапии пришлось приостановить из-за кожной токсичности 3-й степени. Интересно, что за эти 10 дней практически полностью прошла боль в животе, а уровень СА 125 снизился до 360 МЕ/мл (рис. 2).

В сентябре 2013 г., после 4 мес без лечения, КТ выявила новые метастазы в брюшине, уровень СА 125 повысился до 1400 МЕ/мл. Было решено возобновить прием вемурафениба в значительно сниженной дозе – 240 мг/сут. Даже при использовании такой низкой дозы вемурафениб обеспечил частичный ответ (по критериям RECIST) в целевых и нецелевых очагах по данным КТ, при этом уровень СА 125 снизился до 300 МЕ/мл (рис. 1б; рис. 2), что сопровождалось полным купированием боли в животе, и на этот раз без токсических проявлений со стороны кожи. Заболевание оставалось контролируемым с частичным ответом, продолжавшимся 1 год. Учитывая хорошую переносимость низкодозовой терапии вемурафенибом, в октябре 2014 г. было принято решение удвоить дозу до 2 таблеток в день (480 мг/сут). В декабре 2014 г., опасаясь потенциального клинического прогрессирования в лимфоузле (несмотря на хорошую переносимость терапии и стабилизацию заболевания с уровнем СА 125 265 МЕ/мл), пациентке увеличили дозу вемурафениба до 3 таблеток в день (720 мг/сут). В марте 2015 г. у пациентки отсутствовали симптомы, уровень СА 125 составлял 365 МЕ/мл, КТ-сканирование показало сохраняющийся частичный ответ. По состоянию на июнь 2015 г.: пациентка продолжает принимать вемурафениб; сохраняется частичный ответ по критериям

RECIST и данным КТ; уровень СА 125 снизился до 300 МЕ/мл (ответ СА 125 по критериям GCIG); сохраняется симптоматический ответ; заболевание контролируется более 21 мес.

Обсуждение

Высокодифференцированный (low-grade) серозный рак яичников – относительно новое понятие, которое основано на двухуровневой системе классификации по степени дифференцировки, предложенной Anderson и впоследствии принятой Комитетом по редким опухолям Гинекологической онкологической группы (GOG). ВДСРЯ часто (в 60% случаев) ассоциируются с серозными опухолями с низким злокачественным потенциалом, также известными как серозные пограничные опухоли.

В отличие от низкодифференцированного (high-grade) серозного рака яичников, ВДСРЯ является медленно растущей опухолью. У пациенток, которых можно прооперировать, полная резекция способна оказывать существенное положительное влияние на прогноз. Однако в нерезектабельных случаях объективный ответ на химиотерапию удается получить очень редко. Ретроспективный анализ 58 пациенток с рецидивным ВДСРЯ показал, что общая частота ответа в платиночувствительной и платинорезистентной когортах была 4,9 и 2,1% соответственно. Стабилизация заболевания наблюдалась у 60% больных. Медиана времени до прогрессирования составила 29,0 недель с существенной разницей между платиночувствительной и платинорезистентной когортами (34,7 vs 26,4 недель соответственно). Медиана общей выживаемости – 87,1 мес.

Несмотря на то что рак яичников является гетерогенным заболеванием, в последние годы при всех эпителиальных злокачественных новообразованиях яичника применяется единый подход к лечению, и специфическая терапия ВДСРЯ не разработана. В серии случаев и в ретроспективном анализе были получены данные об определенной эффективности бевацизумаба. При ВДСРЯ, положительном по рецепторам эстрогенов и/или прогестерона, может применяться гормонотерапия.

По своей биологии ВДСРЯ значительно отличается от высокодифференцированного серозного рака яичников. Двухуровневая система классификации позволила лучше понять патофизиологию ВДСРЯ. В частности, было установлено, что это заболевание характеризуется высокой частотой мутаций в сигнальном пути MAP-киназы (MAPK), низкой частотой мутации гена p53, более высокой экспрессией ER и PR, а также PAX2 и IGF-1. Сигнальный путь MAPK играет важную роль в прогрессировании ВДСРЯ. Около 30% низкодифференцированных серозных пограничных карцином содержат мутацию KRAS, а мутации BRAF обнаруживаются примерно в 5% ВДСРЯ. В ретроспективном анализе 75 пациенток с высокодифференцированным серозным или серозным пограничным раком яичников мутации BRAF V600 присутствовали в 35% случаев. При этом наличие мутации BRAF V600 ассоциировалось с более ранней стадией заболевания и лучшим прогнозом. Интересно, что среди 22 пациенток, получавших химиотерапевтическое лечение в качестве адъювантной терапии или при прогрессировании заболевания, мутации BRAF V600 ни в одном случае обнаружены не были. В целом эти данные, а также приведенный клинический пример свидетельствуют о том, что вемурафениб имеет значительный терапевтический потенциал не только при меланоме, но и при других опухолях, содержащих мутацию BRAF V600.

Combe P, Chauvenet L, Lefrere-Belda M.A. et al. Sustained response to vemurafenib in a low grade serous ovarian cancer with a BRAF V600E mutation. Invest New Drugs. 2015 Dec; 33 (6): 1267-70.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

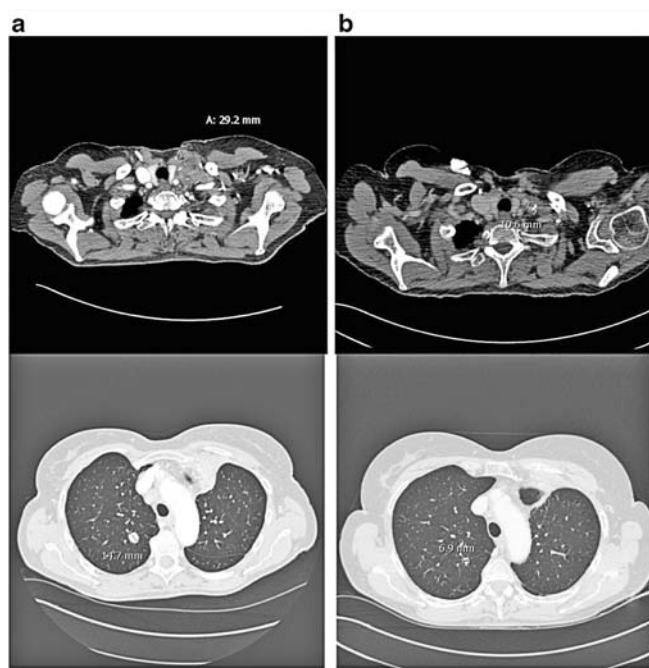


Рис. 1. Компьютерная томография: частичный ответ на вемурафениб по критериям RECIST. а – март 2013 г., до начала лечения; б – март 2014 г., после 1 года лечения вемурафенибом. Частичный ответ – уменьшение целевых очагов на 31% (97 + 15 + 29 мм = 141 мм vs 80 + 7 + 11 мм = 98 мм), уменьшение нецелевых очагов, отсутствие новых очагов

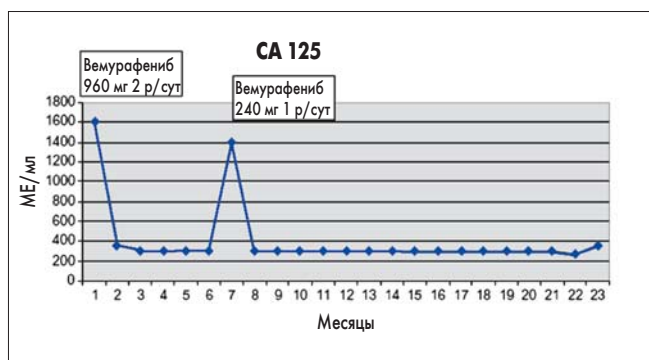


Рис. 2. Динамика уровня СА 125 (МЕ/мл) на фоне терапии вемурафенибом

Зелбораф

вемурафениб



Зелбораф - первый зарегистрированный в Украине препарат для монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы кожи, в клетках которой выявлена мутация *BRAF V600*^{1,2}

Зелбораф:

Увеличение ОВ

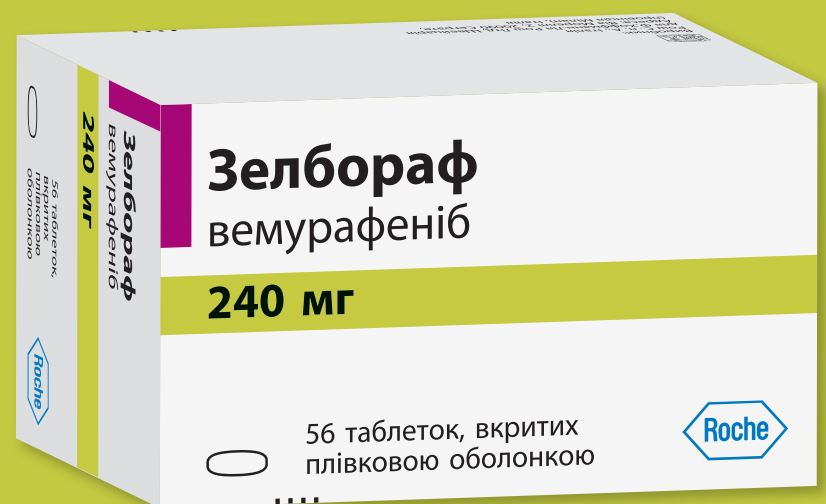
до 13,6 мес.

Увеличение ВПБ

до 6,9 мес.

по сравнению с дакарбазином у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, не получавших лечение ранее³

Таблетированный препарат для таргетной терапии меланомы кожи¹



Зелбораф

Действующее вещество: vemurafenib.

Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

1 таблетка содержит вемурафениба 240 мг.

Показания. Монотерапия неоперабельной или метастатической меланомы, в клетках которой выявлено мутацию BRAF V600.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к вемурафенибу и другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы. Перед началом приема препарата Зелбораф необходимо подтвердить наличие мутации BRAF V600 в клетках опухоли. Рекомендованная доза вемурафениба составляет 960 мг (4 таблетки по 240 мг) дважды в сутки; суточная доза - 1 920 мг. Можно принимать вместе с едой или без еды. Таблетки глотать целиком, не разжевывать, не разламывать, запивая стаканом воды. Терапию рекомендуется продолжать до начала прогрессирования заболевания или появления недопустимых признаков токсичности.

Побочные реакции. Наиболее частыми побочными реакциями являются артралгия, слабость, сыпь, реакция фоточувствительности, тошнота, алопеция и зуд. Очень часто сообщалось о плоскоклеточной карциноме кожи, лечение которой было, как правило, хирургическим.

Фармакологические свойства. Вемурафениб – низкомолекулярный пероральный ингибитор фермента серин-треонин киназы, который кодируется геном BRAF. Мутации в гене BRAF приводят к конститутивной активации белка BRAF, что может способствовать пролиферации клеток в отсутствие факторов роста, которые в норме необходимы для пролиферации. Вемурафениб ингибирует BRAF киназы с активационным кодом 600 мутаций. 94% материала, связанного с вемурафенибом обновляются с фекалиями, и 1% - с мочой.

Сроки годности. 3 года. Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке в защищенном от влаги месте.

Категория отпуска – по рецепту. Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата (Зелбораф) приведена в инструкции для медицинского применения препарата (утверждена приказом МЗ Украины № 254 от 29.03.2013. Перед применением внимательно ознакомиться с инструкцией по применению медицинского иммунобиологического препарата. Сертификат о государственной регистрации МЗ Украины № UA/12699/01/01 от 02.04.2013. Дата последнего пересмотра: 21.10.2015. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

ООО «Рош Украина»:

Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33.

Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.

www.roche.ua

ukraine.medinfo@roche.com

