

Особенности диагностики и лечения BRAF + НМРЛ

Мутация в гене BRAF

BRAF является нижестоящим медиатором передачи сигналов KRAS, который активирует путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK). Активирующие мутации BRAF наблюдались в 1–2% случаев НМРЛ и обычно связаны с курением в анамнезе^{1–4} (рис. 1).

Image

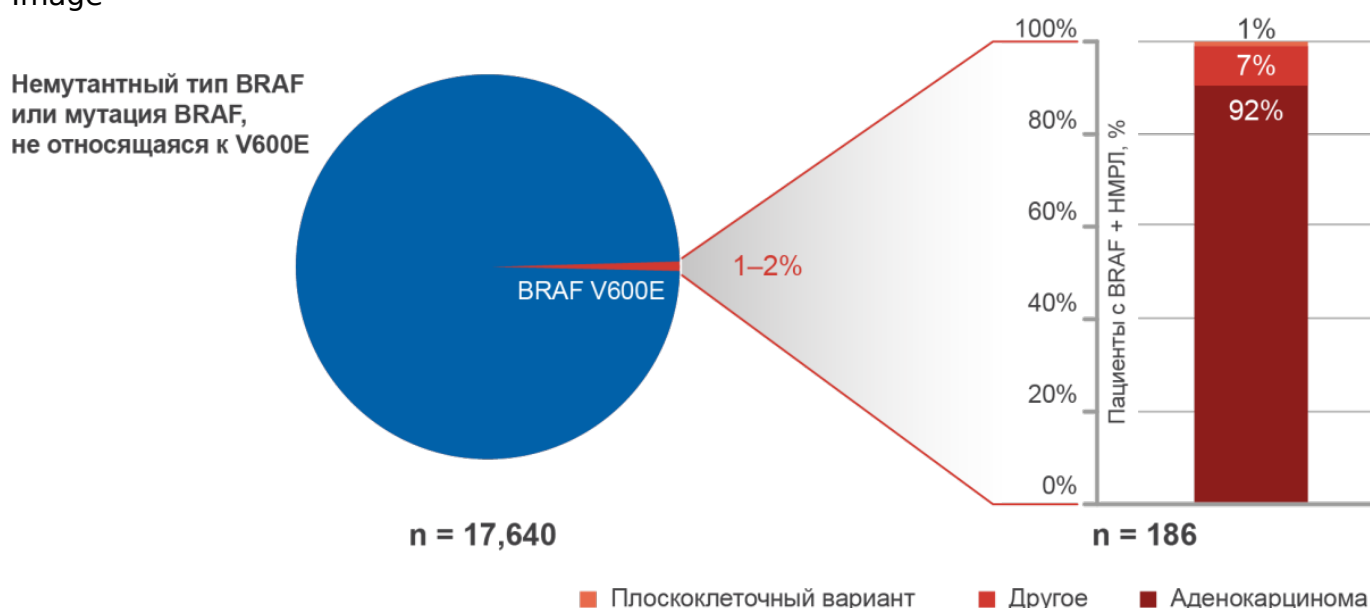


Рисунок 1. Частота выявления мутации в гене BRAF в зависимости от гистологического варианта НМРЛ

Они могут возникать либо в положении V600 экзона 15, как в меланоме, либо вне этого домена, и обычно выявляются с помощью ПЦР или методов NGS. Для пациентов с НМРЛ с мутациями BRAF V600E, у которых выявлен прогресс опухоли на химиотерапии, а также при отсутствии предшествующей терапии, может быть назначена комбинация дабрафениба и траметиниба, получившая одобрение для клинического применения.

Ингибирование BRAF с помощью одиночных пероральных низкомолекулярных тирозинкиназных ингибиторов TKI (например, вемурафениб, дабрафениб) оказалось менее эффективной стратегией лечения прогрессирующего НМРЛ с наличием мутации гена BRAF V600, по сравнению с комбинацией дабрафениба и траметиниба⁵.

- В исследовании вемурафениба фазы II ответ был получен у 8 из 19 пациентов (42 процента) с НМРЛ с положительной мутацией BRAF V600. Медиана ВБП составила 7,3 месяца (ДИ 3,5–10,8), а медиана общей выживаемости не была достигнута на момент публикации⁴.
- В другом исследовании фазы II с участием 78 ранее леченных пациентов, получавших дабрафениб, ответы наблюдались у 26 из 78 пациентов (33 процента), при этом медиана ВБП составила 5,5 месяцев (ДИ 3,4–7,3), а медиана общей выживаемости — 12,7 месяца (ДИ 7,3–16,9)⁵. Другие стратегии включают использование тирозинкиназных MEK-ингибиторов в качестве монотерапии, что представляет интерес для некоторых BRAF-мутантных опухолей, не относящихся к V600E, которые обычно оказываются нечувствительными к ингибиторам BRAF.

Последующие испытания показали, что комбинированная терапия, состоящая из ингибиторов BRAF и MEK, является предпочтительной стратегией лечения, а комбинация дабрафениба и траметиниба была одобрена для клинического применения у пациентов с BRAF-позитивным метастатическим НМРЛ.

- В исследовании фазы II с участием 57 пациентов с ранее леченным распространенным НМРЛ с мутацией BRAF V600E комбинация дабрафениба и траметиниба была связана с уровнем объективного ответа 63 процента у пациентов, подлежащих оценке, а показатель контроля заболевания составил 80 процентов⁵ (табл. 1).

Таблица 1 — Показатели частоты ответа в исследовании комбинированного режима дабрафениба и траметиниба у больных НМРЛ с мутацией в гене BRAF

Частота ответа по мнению исследователя (RECIST версии 1,1)

	Предлеченные (когорта В), n = 57	Нелеченные (когорта С), n = 36
Ответ, n (%)		
Прогрессирование ЧО	3 (5) 36 (63)	2 (6) 21 (58)
Стабилизация	7 (12)	4 (11)
Прогрессирование НЕ	7 (12) 4 (7)	5 (14) 4 (11)
ЧОО, n (%)		
(ПО + ЧО), n (%)	39 (68,4)	23 (63,9)
95% ДИ, %	(54,8–80,1)	(46,2–79,2)

Примечание.

ДИ — доверительный интервал, **ЧОО** — частота объективного ответа, **ПО** — полный

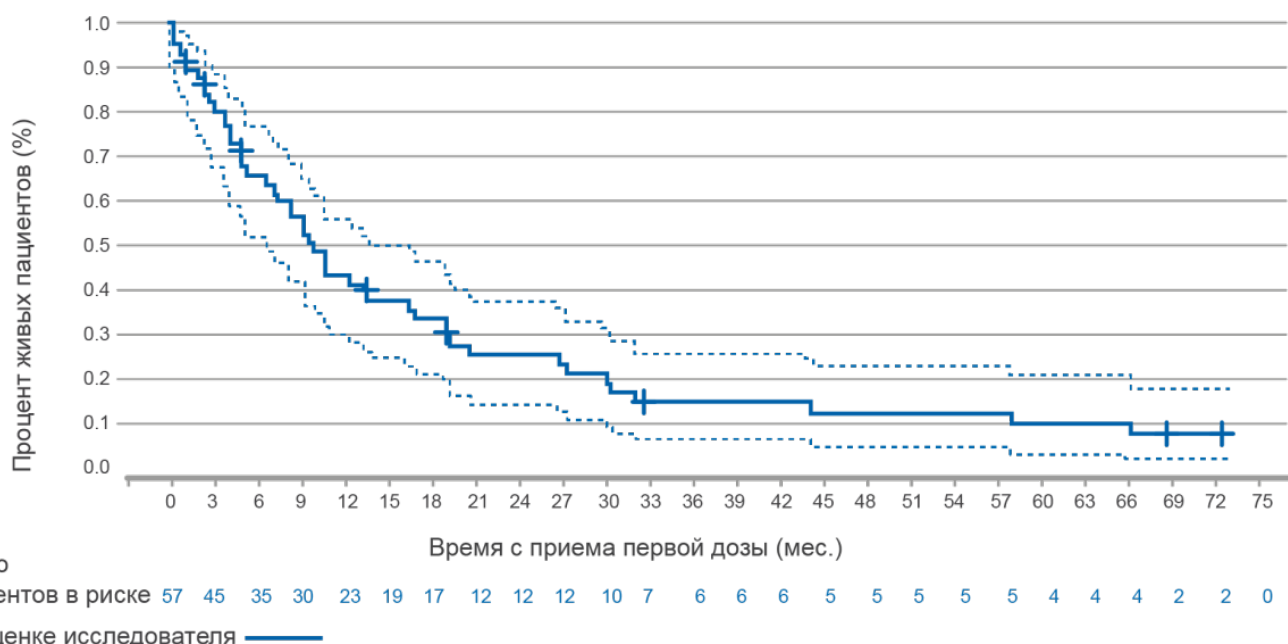
ответ, **NE** — не оценено, **ЧО** — частичный ответ, **RECIST** — критерии оценки ответа при солидной патологии.

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе предлеченных пациентов составила 10,2 месяца. Профиль побочных эффектов соответствовал таковому, который наблюдался в клинических испытаниях дабрафениба и траметиниба у пациентов с меланомой.

- В другой когорте того же исследования фазы II 36 ранее не леченных пациентов с распространенным НМРЛ и мутацией BRAF V600E также получали комбинацию дабрафенибом и траметинибом⁵. Общий процент ответа составил 64 процента и включал двух пациентов с полным ответом и 21-го пациента с частичным ответом. По оценке исследователя, в данной когорте пациентов медиана ВБП достигала 10,8 месяца. Кроме того, процент живых пациентов через 5 лет терапии дабрафенибом и траметинибом составил 19 и 22% в когортах предлеченных и нелеченных пациентов соответственно⁵ (рис. 2).

Image

A



Image

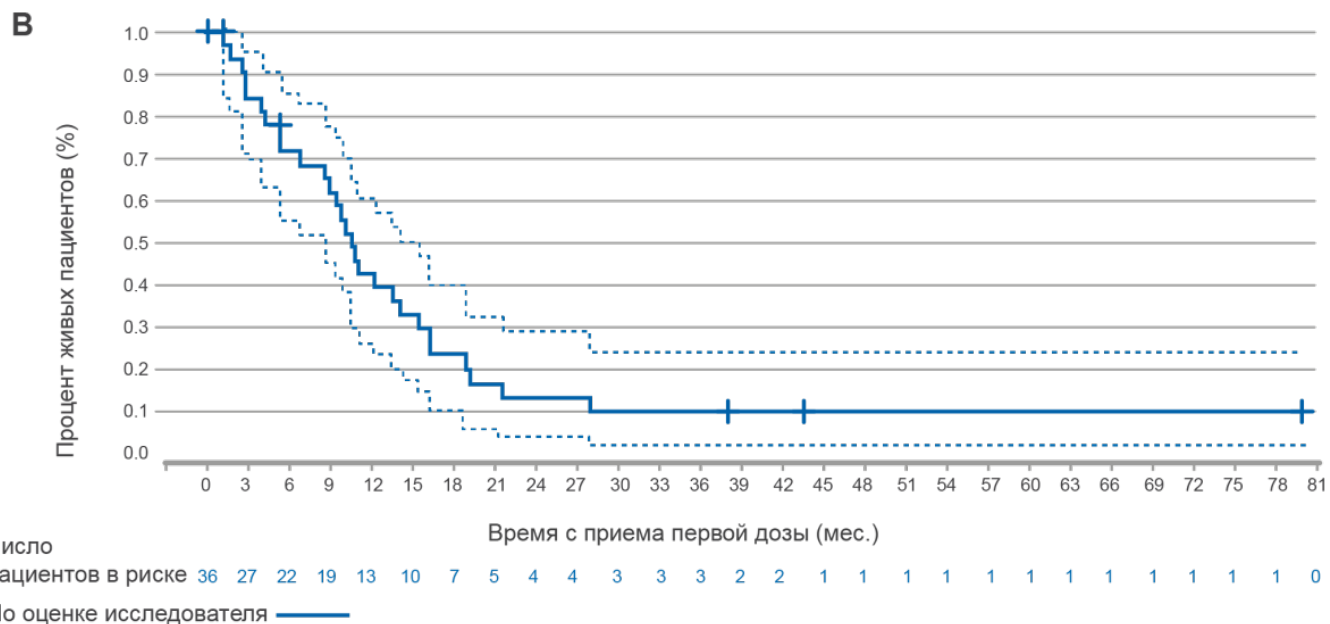


Рисунок 2. Выживаемость в когорте В (рис. А) и С (рис. В) через 5 лет терапии

Список литературы

- Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol* 2014; 25:138.
- Litvak AM, Paik PK, Woo KM, et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol* 2014; 9:1669.
- Villaruz LC, Socinski MA, Abberbock S, et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer* 2015; 121:448.
- Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015; 373:726.
- Planchard et al. *Journal of Thoracic Oncology*. Received 8 March 2021; revised 8 August 2021; accepted 9 August 2021.

Source URL:

[https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/lungcancer/information/br
af-nmrl](https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/lungcancer/information/br
af-nmrl)