

Дайджест

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕМУРАФЕНИБА: РАЦИОНАЛЬНОЕ ДОЗИРОВАНИЕ И СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Вемурафениб (Зелбораф) — мощный ингибитор мутированного *BRAF* [1], показанный в качестве монотерапии при неоперабельной или метастатической меланоме, в клетках которой выявлены мутации *BRAF*^{V600E}. Препарат обладает выраженным противоопухолевым эффектом в отношении клеточных линий меланомы с мутацией *BRAF*^{V600E} [1–3]. В исследовании I фазы установлено, что максимальная переносимая доза препарата составляет 960 мг 2 раза в сутки, а также продемонстрирован высокий показатель ответа опухоли на терапию [3]. В исследовании II фазы с участием пациентов, ранее получавших лечение по поводу меланомы с мутацией *BRAF*^{V600E}, верифицированный объективный ответ получен в 53% случаев, при этом медиана продолжительности ответа составила 6,7 мес [4].

Вемурафениб, как правило, хорошо переносится. В исследовании BRIM-3 38% пациентов потребовалась модификация дозы или прекращение лечения из-за развития побочных реакций. Однако к полному отказу от терапии это привело лишь у 7% больных [5]. Рекомендации относительно принципов модификации дозирования приведены в табл. 1. Рекомендуется прервать прием вемурафениба при непереносимости в случае развития побочных реакций II или III степени токсичности. После того, как выраженность побочной реакции уменьшится до 0 или I степени, прием вемурафениба может быть возобновлен в дозировке 720 мг 2 раза в сутки. При повторном развитии непереносимости в виде побочных эффектов II или III степени дозировка вемурафениба должна быть сокращена до 480 мг перорально 2 раза в сутки. Если требуется более чем двухкратное

снижение дозы, рекомендуется отменить препарат окончательно.

Развитие побочных эффектов IV степени токсичности требует более выраженных изменений дозирования. При первом проявлении побочных эффектов IV степени вемурафениб назначают в дозе 480 мг 2 раза в сутки. При повторном развитии нежелательных реакций IV степени прием вемурафениба окончательно прекращают [6].

В табл. 2 приведены варианты управления определенными проявлениями токсичности, связанными с применением вемурафениба.

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Дерматологические побочные реакции составляют основную часть профиля токсичности вемурафениба [4, 5, 7]. Так, Vemurafenib Dermatology Working Group (DWG), группой экспертов, в том числе врачей-дерматологов и онкологов, было предложено оценить данные относительно кожных неблагоприятных реакций, отмечавшихся в ходе исследований BRIM-1, -2 и -3, и предоставить рекомендации по управлению этими проявлениями токсичности (см. табл. 2; [8]). Согласно докладу DWG, дерматологические реакции отмечены у 92–95% пациентов, наиболее часто возникающими среди них являются кожная сыпь, светочувствительность и плоскоклеточный рак кожи.

Кожная сыпь и зуд. Общая заболеваемость кожной сыпью, в основном I или II степени, при применении вемурафениба составляет 64–75% [8]. Сыпь III степени развивается редко — примерно у 8% пациентов. Это нежелательное явление, как правило, возникает в начале лече-

ния — медиана времени до развития данной побочной реакции составляет 1,6 нед с начала применения вемурафениба [8]. Сыпь поражает кожу лица, шеи, туловища и конечностей [4], наряду с ней может развиваться зуд или болезненность [9, 10]. Развитие или тяжесть выраженности сыпи, по всей видимости, не коррелируют с уровнем ответа опухоли на лечение [8].

Изучение образцов биоптатов кожной сыпи не свидетельствовало о наличии единого механизма развития реакции. В этих образцах выявлены перифолликулярные или периваскулярные воспалительные инфильтраты, содержащие лимфоциты и эозинофилы. Тем не менее тот факт, что большинство пациентов с кожной сыпью смогли продолжить лечение вемурафенибом с или без снижения дозировки, свидетельствует против предположения о развитии истинной аллергической реакции [8, 11].

Пациенты, у которых возникла сыпь, должны пройти медосмотр для точной оценки их состояния. Основным подходом к уменьшению выраженности макулопапулезной сыпи, которая развивалась вследствие применения вемурафениба, является назначение стероидов для местного применения и пероральных антигистаминных препаратов. В случаях отсутствия чувствительности к данной терапии может потребоваться применение системных стероидов, отмена вемурафениба и направление пациента к дерматологу. При фолликулярном кератозе показаны кератолитические средства, такие как салициловая кислота или кремы, содержащие мочевину, в сочетании со стероидами для местного применения и пероральными антигистаминными препаратами. К счастью, у большинства пациентов с кожной сыпью состояние улучшается на фоне применения поддерживающей терапии и не требует модификации дозирования вемурафениба или прерывания его приема [8].

Фоточувствительность. Фоточувствительность зарегистрирована у 35–63% больных, получавших вемурафениб, в 3% случаев — III степени или выше [8]. Реакции фоточувствительности, как правило, развиваются рано с медианой времени с момента начала терапии вемурафенибом 1,7 нед, при этом их отмечают в течение 24 ч после воздействия солнца, даже если солнечная активность была

Таблица 1. Рекомендации относительно модификации дозирования вемурафениба

Степень выраженности побочной реакции	Частота	Модификация дозирования вемурафениба
I или II степень	Любая	Продолжать прием вемурафениба в дозе 960 мг 2 раза в сутки
II или III степень	Первый случай	Приостановить лечение до 0/I степени, затем продолжить прием вемурафениба со снижением дозы до 720 мг 2 раза в сутки
II или III степень	Второй случай	Приостановить лечение до 0/I степени, затем продолжить прием вемурафениба со снижением дозы до 480 мг 2 раза в сутки
II или III степень	Третий случай	Отменить препарат навсегда
IV степень	Первый случай	Отменить препарат навсегда или приостановить лечение до 0/I степени, затем продолжить прием вемурафениба со снижением дозы до 480 мг 2 раза в сутки
IV степень	Второй случай	Отменить препарат навсегда

Таблица 2. Управление выраженностью побочных эффектов при применении вемурафениба

Тип токсичности	Методы управления
Макулопапулезная сыпь	Стероиды для местного применения Антигистаминные препараты для перорального применения В случаях повторения эпизода: • системные стероиды (преднизон 0,5 мг/кг или эквивалент) • обращение за консультацией к дерматологу • может понадобиться модификация дозирования вемурафениба
Фолликулярный кератоз	Кератолитики для местного применения (салициловая кислота или крем с 20–40% мочевины) Смягчающие средства для местного применения Стероиды для местного применения Может понадобиться модификация дозирования вемурафениба
Реакция фоточувствительности	Профилактика: • устранение воздействия солнца; • применение солнцезащитного крема широкого спектра действия с уровнем защиты не ниже 30 SPF; • одежда, защищающая от действия ультрафиолета на улице Лечение: • анальгетики; • гель для местного применения, содержащий алоэ вера; • смягчающие средства для местного применения; • может понадобиться модификация дозирования вемурафениба
Кератоакантома и плоскоклеточная карцинома кожи	Дерматологические исследования каждые 8 нед во время терапии и каждые 6 мес после Лечение – хирургическое удаление без прерывания лечения или модификации дозирования
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	Избегать трения на руках и ногах, использовать стельки для обуви, мягкие носки, хлопчатобумажные перчатки Смягчающие средства для местного применения Использовать крем с 12% лактатом аммония 2 раза в сутки Стероиды для местного применения Анальгетики для перорального применения Удаление кератоза дерматологом Может понадобиться модификация дозирования вемурафениба
Артралгия	Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, анальгетиков Теплые компрессы или лед Анальгетики для местного применения Системные кортикостероиды Может понадобиться модификация дозирования вемурафениба
Повышение уровня трансаминаз	Мониторинг изменения лабораторных параметров, характеризующих функцию печени перед началом лечения, затем 1 раз мес в ходе лечения Может понадобиться модификация дозирования вемурафениба
Удлинение интервала Q–T	Электрокардиография и измерение уровня сывороточных электролитов до начала лечения, на 15-й день, 1 раз в мес в течение 3 мес, затем 1 раз в 3 мес в ходе лечения Избегать применения препаратов, удлиняющих интервал Q–T Коррекция нарушения уровня электролитов Вемурафениб не показан пациентам с удлинением интервала Q–T, не поддающимся коррекции (например при врожденном пороке сердца или структурной болезни сердца) Может понадобиться модификация дозирования вемурафениба

минимальной. Фоточувствительность, обусловленная приемом вемурафениба, возникает под действием ультрафиолетовых лучей А (UVA) и может быть предотвращена с помощью использования солнцезащитного крема с широким спектром действия [12]. Таким образом, перед началом применения вемурафениба пациентам следует рекомендовать избегать пребывания на солнце и применять солнцезащитные средства широкого спектра действия и защищающую от воздействия ультрафиолета одежду во время пребывания на открытом воздухе.

Пациентов необходимо проконсультировать на предмет правильного подбора солнцезащитного крема. Рекомендуются солнцезащитные средства должны иметь фактор защиты от солнца (SPF) не менее 30 и защищать от UVA [11, 12]. Среди

активных компонентов, имеющих протективный эффект относительно UVA, стоит отметить авобензон, оксид цинка, двуокись титана и др. [11].

Также необходимо уделить внимание обучению пациентов правильному использованию солнцезащитного крема. Достаточное количество средства (примерно 30 г) следует наносить на открытые участки тела по крайней мере за 30 мин до выхода на улицу. Повторное применение крема необходимо через каждые 2 ч и сразу же после купания. Кроме того, пациентов следует проинформировать о таких свойствах UVA-лучей, как наличие их постоянной интенсивности вне зависимости от времени года или дня, их способности проникать через стекло [12].

Кератоакантома и плоскоклеточная карцинома кожи. Отличительной осо-

бенностью ингибиторов *BRAF* является их способность индуцировать развитие вторичных кожных злокачественных новообразований, таких как кератоакантомы и плоскоклеточная карцинома кожи. Кератоакантома — это быстро растущая доброкачественная эпидермальная опухоль волосяных фолликулов, локализуемая преимущественно на открытых частях тела. Большинство кератоакантом имеет вид округлого или овального экзофитного узла на широком основании красноватого цвета, центральная часть опухоли заполнена роговыми массами, краевая зона приподнята в виде высокого валика [13]. Их клиническое течение характеризуется наступлением после фазы активного роста периода стабилизации, на протяжении которого опухоль не изменяется в размерах; затем на протяжении нескольких месяцев может произойти спонтанная регрессия с исчезновением опухолевого узла. Кератоакантомы считаются доброкачественными разрастаниями клеток плоского эпителия, хотя это остается дискуссионным вопросом, поскольку в редких случаях отмечается развитие инвазивных или метастазирующих кератоакантом. Из-за этой неопределенности стандартом лечения при кератоакантомах является хирургическое удаление образования [13].

Кератоакантомы и плоскоклеточная карцинома кожи развились на открытых участках тела примерно у 19–26% пациентов, получавших вемурафениб в исследованиях BRIM, с медианой времени до первого манифестирования 7,1 нед после начала приема препарата [8]. У пациентов может возникнуть плоскоклеточная карцинома кожи сразу в нескольких местах, а медиана времени между развитием заболевания первой и второй локализации составляет примерно 6 нед [11].

Факторы риска возникновения поражений кожи, обусловленных применением вемурафениба, такие же, как и при спорадических плоскоклеточных карциномах кожи: возраст ≥ 65 и хроническое воздействие солнечных лучей. Считается, что в основе развития плоскоклеточной карциномы кожи лежит следующий механизм: ингибиторы *BRAF* активируют MAPK путь в клетках плоского эпителия кожи, содержащих *HRAS* мутации, которые присутствуют в 20% плоскоклеточного эпителия кожи [14, 15]. В случае выявления таких поражений кожи их необходимо полностью удалить хирургическим способом без внесения изменений в лечение или его прерывания.

Тщательное дерматологическое обследование рекомендуется перед началом терапии с применением вемурафениба, а затем через каждые 8 нед в течение всего периода приема вемурафениба и на протяжении 6 мес после прекращения лечения препаратом [6]. Пациенты должны быть проинструктированы относительно необходимости

проведения регулярного самообследования. Больным необходимо рекомендовать сообщать о любых незаживающих поражениях, изменениях кожного покрова или новых кожных высыпаниях.

Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии. Развитие синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии отмечают у 8–10% пациентов, получавших вемурафениб [8]. Поражение обычно проявляется на ладонях и подошвах в виде болезненных желтых мозолей с гиперкератозом в точках трения или давления, окруженных эритемой [16]. Пациенты должны быть проинформированы о профилактических мероприятиях, в том числе применении местных смягчающих средств и необходимости избегать трения в области рук и ног.

При выявлении симптомов синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии необходимо назначить топические кератолитические препараты, такие как крем с 20–40% содержанием мочевины. Также необходимо рекомендовать больному отдых, прохладные компрессы, смягчающие средства и стероиды для местного применения. Пероральные анальгетики могут быть добавлены к схеме лечения в случае наличия болевого синдрома и дискомфорта [8]. Если состояние пациента не улучшается, приостановка применения вемурафениба является оправданной.

Другие поражения кожи. Другими распространенными дерматологическими побочными эффектами являются алопеция, сухость кожи и папиллома кожи. Васкулит и эритема, как правило, нечасто возникают при применении вемурафениба и устраняются с помощью назначения нестероидных противовоспалительных препаратов или короткого курса пероральных кортикостероидов для уменьшения выраженности симптомов [8].

Развитие различных поражений кожи на фоне применения вемурафениба [17, 18] свидетельствует о необходимости рутинных исследований состояния кожного покрова и тесного сотрудничества с дерматологами. В одном из недавних исследований зафиксировано развитие лучевого дерматита у пациентов, получавших лучевую терапию и вемурафениб [19, 20]. В связи с этим рекомендуется прекратить применение вемурафениба за 7 сут до начала лучевой терапии и продолжить через 7 сут после ее окончания [20]. Необходимо дополнительно более внимательно наблюдать за ответом на лучевую терапию, после которой назначен вемурафениб [20].

АРТРАЛГИЯ

Артралгия характеризуется ощущением выраженного дискомфорта в одном или нескольких суставах. Данное нежелательное явление возникло у 49–59% пациентов, получавших вемурафениб в рамках исследований BRIM-2 и -3. Побочные реакции III степени выраженности отмечены у 6% пациентов

в исследовании BRIM-2 и у 3% — в исследовании BRIM-3 [5, 7]. Интенсивность боли в суставах варьировала от легкой до сильной, продолжительность симптомов также различалась в исследованиях. Целью лечения в этом случае является уменьшение выраженности симптомов, что достигается посредством применения, прежде всего, нестероидных противовоспалительных препаратов. Также может быть целесообразным использование теплых компрессов или льда для облегчения боли в суставах, прием теплых ванн и назначение анальгетиков для местного применения. Терапия артралгии тяжелой степени может потребовать применения короткого курса системных кортикостероидов и прерывания приема вемурафениба.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

У пациентов, получающих вемурафениб, могут отмечать повышение уровня трансаминаз и развитие гепатотоксичности. Повышение уровня печеночных ферментов зафиксировано у 17% участников исследования BRIM-2, из них побочные реакции III степени выраженности выявлены у 6% больных [7]. Таким образом, необходимо контролировать лабораторные показатели состояния печени перед началом лечения, а затем ежемесячно в течение терапии вемурафенибом. Повышение данных показателей III степени выраженности и выше свидетельствует о необходимости прервать прием вемурафениба с последующим снижением дозирования. Повторное развитие признаков гепатотоксичности, несмотря на снижение дозирования препарата, требует прекращения применения вемурафениба.

УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА Q–T

Удлинение интервала Q–T является потенциально серьезным побочным эффектом при применении вемурафениба, который предрасполагает к развитию желудочковой тахикардии по типу пируэт, обмороков, судорог и внезапной сердечной смерти. При применении вемурафениба необходимо проводить электрокардиографию и определение электролитов в сыворотке крови на 15-й день, затем ежемесячно в течение 3 мес и каждые 3 мес после этого на протяжении всего срока лечения. Рекомендуется избегать назначения вемурафениба пациентам с удлинением интервала Q–T, не поддающимся коррекции (например при врожденном пороке сердца или структурной болезни сердца). В случае приобретенного удлинения интервала Q–T вследствие нарушения электролитного состава сыворотки крови или применения Q–T-продлевающих препаратов вемурафениб необходимо отменить, пока основные причины удлинения интервала Q–T не будут устранены.

Во время терапии прием вемурафениба необходимо прервать при превышении интервала Q–Tc 500 мс с последующим возобновлением приема со снижением

дозировки препарата, после того как Q–Tc достигнет <500 мс. Если после того, как другие факторы риска удлинения интервала Q–T устранены, если Q–Tc составляет >500 мс во время лечения и если изменение значения по сравнению с показателем до лечения остается <60 мс, необходимо прекратить прием препарата навсегда [6].

Таким образом, большинство побочных эффектов при применении вемурафениба могут контролироваться посредством назначения дополнительной терапии, модификации дозирования препарата или прерывания лечения, благодаря чему вемурафениб (Зелбораф) открывает новые возможности для лечения пациентов с распространенной меланомой с мутацией BRAF^{V600E}.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bollag G., Hirth P., Tsai J. et al. (2010) Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature*, 467(7315): 596–599.
2. Tsai J., Lee J.T., Wang W. et al. (2008) Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105(8): 3041–3046.
3. Joseph E.W., Pratilas C.A., Poulikakos P.I. et al. (2010) The RAF inhibitor PLX4032 inhibits ERK signaling and tumor cell proliferation in a V600E BRAF-selective manner. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107(33): 14903–14908.
4. Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B. et al. (2010) Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 363(9): 809–819.
5. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. (2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.*, 364: 2507–2516.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Зелбораф (вемурафениб).
7. Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L. et al. (2012). Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N. Engl. J. Med.*, 366: 707–714.
8. Lacouture M.E., Duvic M., Hauschild A. et al. (2013) Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist*, 18: 1–9.
9. Huang V., Hepper D., Anadkat M. et al. (2012) Cutaneous toxic effects associated with vemurafenib and inhibition of the BRAF pathway. *Arch. Dermatol.*, 148: 628–633.
10. Rindkerknecht J.D., Goldinger S.M., Rozati S. et al. (2013) RASopathia skin eruptions during vemurafenib therapy. *PLoS One*, 8: e58721.
11. Sinha R., Edmonds K., Newton-Bishop J.A. et al. (2012) Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: Practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. *Brit. J. Dermatol.*, 167: 987–994.
12. Dummer R., Rindkerknecht J., Goldinger S.M. (2012) Ultraviolet A and photosensitivity during vemurafenib therapy. *N. Engl. J. Med.*, 366: 480–481.
13. Mandrell J.C., Santa Cruz D.J. (2009) Keratoacanthoma: hyperplasia, benign neoplasm, or a type of squamous cell carcinoma? *Semin. Diagn. Pathol.*, 26: 150–163.
14. Oberholzer P.A., Kee D., Dzulynicz P. et al. (2012). RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J. Clin. Oncol.*, 30: 316–321.
15. Su F., Vros A., Milagre C. et al. (2012) RAS mutations in cutaneous squamous cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 366(3): 207–215.
16. Boussemart L., Routier E., Mateu C. et al. (2013) Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: A study of 42 patients. *Ann. Oncol.*, 24: 1691–1697.
17. Dalle S., Poulalhon N., Thomas L. (2011) Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.*, 365: 1448–1449.
18. Zimmer L., Hillen U., Livingstone E. et al. (2012) A typical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanomas undergoing selective BRAF inhibition. *J. Clin. Oncol.*, 30(19): 2375–2383.
19. Satzger I., Degen A., Asper H. et al. (2013) Serious skin toxicity with the combination of BRAF inhibitors and radiotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 31(13): e220–e222.
20. Anker C.J., Ribas A., Grossman A. et al. (2013) Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 31: e283–e287.