

<https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-4-86-93>

Успешная таргетная терапия у больного с трансформацией *BRAF*-мутированной амелобластомы в недифференцированную круглоклеточную саркому

Г.Б. Сагоян, Ю.М. Мареева, В.Ю. Рошин, Н.С. Грачёв, Д.М. Коновалов, А.Е. Друй, В.П. Бондаренко, М.А. Алексеев, Г.С. Овсянникова, Д.В. Литвинов, Н.В. Жуков
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

В статье описан клинический случай пациента в возрасте 15 лет с последовательной трансформацией амелобластомы верхней челюсти в амелобластическую фибросаркому и недифференцированную круглоклеточную саркому в результате частых рецидивов на фоне стандартного противоопухолевого лечения. Данный клинический пример представляет собой интерес не только ввиду сохранения мутации в гене *BRAF* на всех этапах трансформации, что позволило провести успешную терапию ингибиторами *BRAF* и *MEK* после исчерпания всех стандартных терапевтических возможностей.

Ключевые слова: амелобластома, амелобластная фибросаркома, недифференцированная круглоклеточная саркома, трансформация, мутация *BRAF V600E*, вемурафениб, кобиметиниб

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Мареева Ю.М., Рошин В.Ю., Грачёв Н.С., Коновалов Д.М., Друй А.Е., Бондаренко В.П., Алексеев М.А., Овсянникова Г.С., Литвинов Д.В., Жуков Н.В. Успешная таргетная терапия у больного с трансформацией *BRAF*-мутированной амелобластомы в недифференцированную круглоклеточную саркому. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):86–93.

Successful targeted therapy in a patient with transformation of a *BRAF*-mutated ameloblastoma into an undifferentiated round-cell sarcoma

G.B. Sagoyan, Yu.M. Mareeva, V.Yu. Roshchin, N.S. Grachev, D.M. Konovalov, A.E. Druy, V.P. Bondarenko, M.A. Alekseev, G.S. Ovsyannikova, D.V. Litvinov, N.V. Zhukov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The article describes a clinical case of a patient aged 15 years with a sequential transformation of the ameloblastoma of the upper jaw into ameloblastic fibrosarcoma and undifferentiated round-cell sarcoma as a result of frequent relapses against the background of standard anticancer treatment. This clinical example is of interest not only because of the preservation of the mutation in the *BRAF* gene at all stages of transformation, which made it possible to conduct successful therapy with *BRAF* and *MEK* inhibitors after the exhaustion of all standard therapeutic possibilities.

Key words: ameloblastoma, ameloblastic fibrosarcoma, undifferentiated round cell sarcoma, transformation, *BRAF V600E* mutation, vemurafenib, cobimetinib

For citation: Sagoyan G.B., Mareeva Yu.M., Roshchin V.Yu., Grachev N.S., Konovalov D.M., Druy A.E., Bondarenko V.P., Alekseev M.A., Ovsyannikova G.S., Litvinov D.V., Zhukov N.V. Successful targeted therapy in a patient with transformation of a *BRAF*-mutated ameloblastoma into an undifferentiated round-cell sarcoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):86–93.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

Ю.М. Мареева: врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>

В.Ю. Рошин: врач патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Н.С. Грачёв: к.м.н., заведующий отделением онкологии и детской хирургии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: surgeryfnkc@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

А.Е. Друй: к.м.н., врач лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr-druy@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

В.П. Бондаренко: врач рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vladislav.bondarenko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3937-8855>

М.А. Алексеев: врач отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: teskino85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5298-1267>

Г.С. Овсянникова: врач стационара кратковременного лечения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: g.s.ovsyannikova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>
 Д.В. Литвинов: к.м.н., заведующий отделением гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии, главный врач НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: litvinov_d_v@mail.ru; <http://orcid.org/orcid.org/0000-0002-7461-0050>
 Н.В. Жуков: д.м.н., профессор, руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-код: 8151-9305

Information about the authors

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>
 Yu.M. Mareeva: Pediatric Oncologist of Advisory Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>
 V.Yu. Roshchin: Pathologist Department of Pathological Anatomy Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
 N.S. Grachev: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: surgeryfnkc@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
 D.M. Konovalov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pathmorf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
 A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Doctor of the Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr-druy@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
 V.P. Bondarenko: Doctor of the Radiology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vladislav.bondarenko@fcho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3937-8855>
 M.A. Alekseev: Doctor of Hematology/Oncology and Neuro-Oncology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: teskino85@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5298-1267>
 G.S. Ovsyannikova: Short Term Hospital Doctor Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: g.s.ovsyannikova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>
 D.V. Litvinov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hematology/Oncology and Neuro-Oncology Department, Head Doctor of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: litvinov_d_v@mail.ru; <http://orcid.org/orcid.org/0000-0002-7461-0050>
 N.V. Zhukov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Multidisciplinary Oncology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-code: 8151-9305

Вклад авторов

Г.Б. Сагоян: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
 Ю.М. Мареева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, сбор данных, описание клинического случая
 В.Ю. Рошин: предоставление гистологических рисунков и их описание
 Н.С. Грачёв: хирургическое сопровождение пациента, описание клинического случая
 Д.М. Коновалов: предоставление гистологических рисунков и их описание
 А.Е. Друй: разработка дизайна статьи, литературное редактирование
 В.П. Бондаренко: предоставление данных визуализации и их описание
 М.А. Алексеев: описание клинического случая
 Г.С. Овсянникова: описание клинического случая
 Д.В. Литвинов: разработка дизайна статьи, литературное редактирование
 Н.В. Жуков: научная редакция статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных

Authors' contributions

G.B. Sagoyan: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume
 Yu.M. Mareeva: design of the article, the analysis of scientific material, data collection, description of the clinical case
 V.Yu. Roshchin: providing histological drawings and their description
 N.S. Grachev: surgical support of patient, description of the clinical case
 D.M. Konovalov: providing histological drawings and their description
 A.E. Druy: design development of the article, literary editing
 V.P. Bondarenko: providing visualization data and their description
 M.A. Alekseev: description of the clinical case
 G.S. Ovsyannikova: description of the clinical case
 D.V. Litvinov: design development of the article, literary editing
 N.V. Zhukov: scientific edition of the article, analysis of scientific material, analysis of the data obtained

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Группа новообразований челюстно-лицевой области весьма многообразна, что связано с ее формированием из множества различных тканевых структур. Среди новообразований челюсти особое место занимают одонтогенные опухоли, возникновение которых связано с пороком развития зубоформирующего эпителия. К таким образованиям относятся амелобласто-

мы (АБ). По данным литературы, 6–7 % доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний челюстей представлены этим типом новообразований.

АБ — исходно доброкачественная одонтогенная опухоль эпителиального происхождения [1], однако до настоящего времени нет единого мнения в отношении ее точного гистогенеза. Клинические проявления заболевания также разнообразны: в некоторых

случаях даже без лечения или после нерадикальных хирургических вмешательств опухоль может самостоятельно приостанавливать прогрессию (обычно после прохождения пубертатного возраста) или очень медленно расти на протяжении десятков лет, в других отмечается непрерывно рецидивирующее течение с вовлечением окружающих структур, иногда с озлокачиванием (в том числе и с приобретением способности к отдаленному метастазированию) после нескольких последовательных рецидивов [2]. В последние годы было выяснено, что молекулярно-генетической особенностью АБ является наличие мутации в гене *BRAF*, встречающейся более чем в 60 % случаев [3, 4], однако клиническая значимость наличия этой мутации и возможность использования анти-*BRAF*-терапии для лечения пациентов с АБ до настоящего времени оставалась практически неизученной в связи с редкостью заболевания и ситуаций, требующих обязательного проведения лекарственной терапии.

В статье приведен клинический случай, одновременно демонстрирующий 2 крайне редкие ситуации практически не описанные в доступной нам литературе: последовательная трансформация АБ верхней челюсти в амелобластическую фибросаркому (АФС) и недифференцированную круглоклеточную саркому (НКС) с сохранением «корневой мутации» *BRAF* на протяжении всего курса заболевания, а также успешное использование ингибиторов *BRAF*/*MEK* (вемурафениб, кобиметиниб) при НКС, как исходе злокачественной трансформации *BRAF*-мутированной АФС.

Клинический случай

Впервые проявления заболевания у пациента отмечены в возрасте 10 лет (2013 г.), когда он поступил в стационар по месту жительства в связи с выбуханием мягкого неба и отеком десен верхних зубов справа. При компьютерной томографии (КТ) лицевого скелета выявлено объемное образование верхней челюсти справа, которое удалено хирургически. При гистологическом исследовании выявлена АБ. К сожалению, оценить объем первичной операции по документам, имеющимся у пациента, не представляется возможным, вероятнее всего, проведено нерадикальное удаление опухоли (R1). Больной был оставлен под динамическим наблюдением. Однако по данным КТ лицевого скелета уже через 3 мес (2014 г.) отмечен первый рецидив заболевания.

Для дальнейшего лечения мальчик направлен в специализированное онкологическое учреждение по месту жительства, где проведена повторная попытка удаления опухоли. К сожалению, операция вновь проведена не радикально (резекция R1): на послеоперационной КТ лицевого черепа обнаружена деструкция прилежащих костей, что потребовало повторного вмешательства с удалением остаточного компонента опухоли. На тот момент гистологическая картина опухоли по-прежнему соответствовала АБ.

После 2-й операции мальчик вновь оставлен под динамическим наблюдением, однако через год (2015 г.) при контрольном обследовании выявлен 2-й локальный рецидив опухоли, который вновь подвергнут хирургическому удалению. Однако в этот раз гистологическое исследование опухолевого материала выявило злокачественную трансформацию опухоли в АФС, и уже через 2 нед после операции при проведении контрольного обследования выявлено местное прогрессирование (3-й рецидив?) процесса, а также появление опухолевых узлов в подвисочной и крылонебной ямках.

Пациент направлен в один из федеральных центров г. Москвы, где с учетом непрерывно-рецидивирующего течения заболевания на фоне только локального лечения, сложной для радикальной резекции локализации опухоли, а также принимая во внимание данные о ее злокачественной трансформации, было принято решение о проведении 4 блоков химиотерапии (ХТ) с включением препаратов, активных при мягкотканых саркомах (ифосфамид, доксорубин). Результатом лечения стало уменьшение размеров опухоли на 40 % (стабилизация по критериям RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). С целью добиться дальнейшего сокращения размеров опухоли предпринята попытка проведения ХТ с использованием альтернативных препаратов, активных в отношении мягкотканых сарком (дактиномицин, этопозид, карбоплатин), однако после 2 циклов лечения размеры опухоли не изменились. Два дополнительных цикла ХТ иринотеканом и цисплатином (3-я линия лечения) также не привели к сокращению размеров опухоли, что подтвердило ее малую чувствительность к классической цитостатической терапии.

Учитывая формально локальный характер процесса, а также отсутствие более эффективных вариантов консервативного лечения, способных привести к сокращению размеров опухоли, несмотря на высокий риск нерадикальности вмешательства и потенциально калечащий характер операции, предпринята попытка удаления опухоли с резекцией правой верхней челюсти, а также удаление опухолевых узлов правой подвисочной и крылонебной ямки. Гистологическое заключение: АФС с признаками лечебного патоморфоза I степени.

В связи с потенциально радикальным характером операции (резекция R0) и исчерпанием методов консервативного лечения больной оставлен под динамическим наблюдением. Однако через 9 мес (2016 г.) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) вновь выявлены признаки наличия опухолевого процесса в височно-крыловидном пространстве справа.

В связи с 4-м рецидивом заболевания мальчик госпитализирован в отделение хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Пациенту выполнено удаление опухоли подвисочной ямки справа доступом по Муру. При исследовании удаленного препарата: АФС без признаков терапевтического патоморфоза, резекция R1. Учитывая невозможность радикального удаления опухоли на данном этапе, больному проведена послеоперационная лучевая терапия (ЛТ)

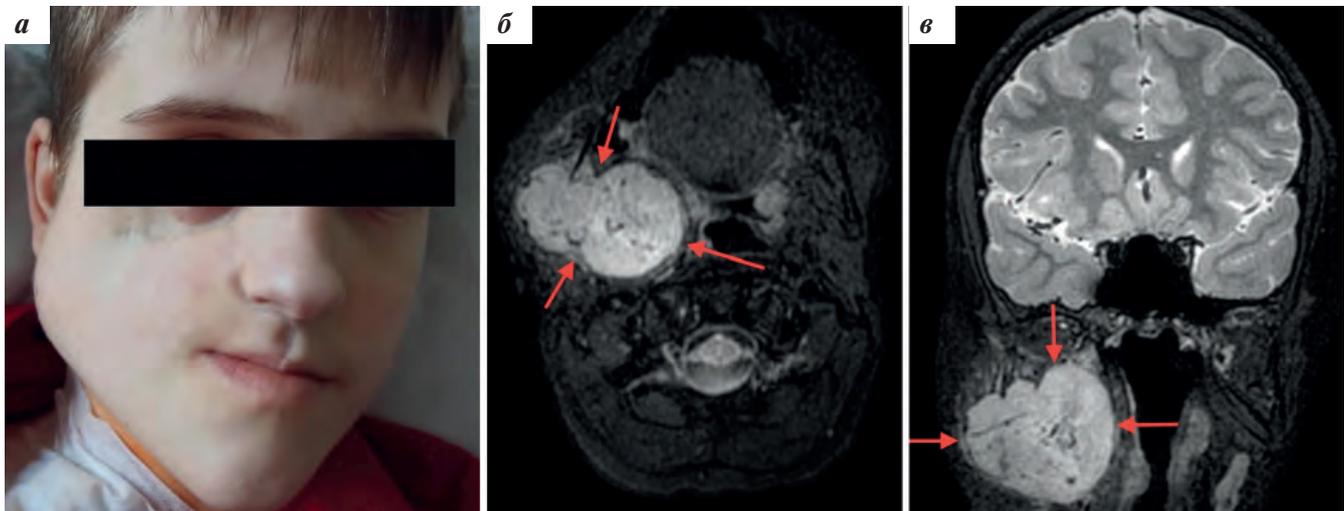


Рис. 1. а – фотография пациента на момент 5-го рецидива; б – МРТ головного мозга и мягких тканей головы, аксиальный срез; в – сагиттальный срез. На МР-изображении определяется объемное образование в проекции правого суставного отростка нижней челюсти, увеличение размеров в динамике (на 84,5 % в сравнении с предыдущим исследованием)

Fig. 1. а – photo of the patient at the time of the 5th recurrence; б – MRI of the brain and soft tissues of the head, axial section; в – sagittal section. On the MR image is determined by the volume of education in the projection of the right articular process of the lower jaw, an increase in size over time (by 84.5 % compared with the previous study)

на ложе удаленной опухоли в суммарной очаговой дозе 59,4 Гр, а принимая во внимание подтвержденную ранее резистентность опухоли к ХТ, от попыток использования послеоперационной ХТ решено отказаться. В стабильном соматическом статусе ребенок выписан домой под динамическое наблюдение без признаков рецидива.

Однако в связи с крайне высоким риском возврата заболевания, сохранным состоянием пациента, высокой мотивировкой больного и родственников на продолжение лечения предпринята попытка поиска альтернативных видов возможной дальнейшей терапии – определение молекулярно-генетических маркеров чувствительности к таргетным препаратам, доступным на рынке, но зарегистрированным по другим показаниям (Drugable Mutations).

Было проведено молекулярно-генетическое исследование опухоли (взят материал последней операции): методом секвенирования по Сэнгеру на предмет наличия мутаций в генах BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, FGFR2; определение HER2, перестройки гена ALK методом флуоресцентной гибридизации *in situ*; EGFR (HER1), c-Kit методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Проведенный анализ выявил наличие активирующей мутации в гене BRAF (V600E), предсказывающей чувствительность к анти-BRAF-препаратам при опухолях других локализаций (меланома, рак легкого, рак толстой кишки).

Таким образом, в качестве возможного варианта лечения на случай очередного рецидива заболевания было запланировано проведение таргетной терапии с использованием анти-BRAF-терапии (возможно, в комбинации с анти-МЕК).

Однако в связи с явно экспериментальным характером лечения, отсутствием на тот момент в доступной литературе данных о его применении при АБ (тем более

при ее злокачественной трансформации) было принято решение воздержаться до явного и однозначного подтверждения рецидива заболевания. Несмотря на то, что уже спустя 3 мес (2017 г.) после проведенной ЛТ на фоне обширных послеоперационных изменений стали определяться очаги размером до 2,5 см в диаметре (объем – 5,4 см³), в связи с неоднозначной их трактовкой (рецидив? или послеоперационные изменения?) и отсутствием явных признаков увеличения их размеров, пациент оставался под динамическим наблюдением на протяжении еще 7 мес. К сожалению, спустя 10 мес после окончания ЛТ у пациента появились жалобы на боль и отечность правой половины лица и при проведении МРТ выявлены отчетливые признаки очередного (5-го рецидива) в виде появления экстраоссального компонента и увеличения общих размеров накопления контраста до 29,5 см³, что в сравнении с предыдущим объемом составило увеличение на 84,5 % (рис. 1).

Кроме того, по данным КТ органов грудной клетки (ОГК) выявлены очаги по междолевой щели между S5 и S8 левого легкого с четкими ровными контурами, размерами 10 × 8 мм, субплевральные очаги в S4 и S8 справа и мелкий очаг в толще паренхимы S5 слева. При позитронно-эмиссионной томографии/КТ всего тела определялся гиперметаболический очаг в образовании нижней челюсти справа с распространением в крыло-небную ямку, парафарингеальное пространство справа, мягкие ткани щечной области и мягкие ткани шеи справа до уровня подъязычной кости, а также очаговое образование S8 левого легкого с повышенным накоплением ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы.

Для подтверждения рецидива пациенту выполнена эндоскопическая биопсия образования нижней челюсти, подтвердившая наличие злокачественного роста. Однако гистологическое строение опухоли значимо отличалось от такового в образцах, полученных ранее

(АБ, АФС) (рис. 2). Она состояла из относительно моно-морфных полей, плотно лежащих друг к другу округлых клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра округлой, овоидной или полигональной формы, содержат крупноглыбчатый или гиперхромный хроматин. Цитоплазма без четких контуров, амфи-фильная. Клетки лежат полями, местами формируя корды. Отмечается крайне высокая митотическая и апоптотическая активность.

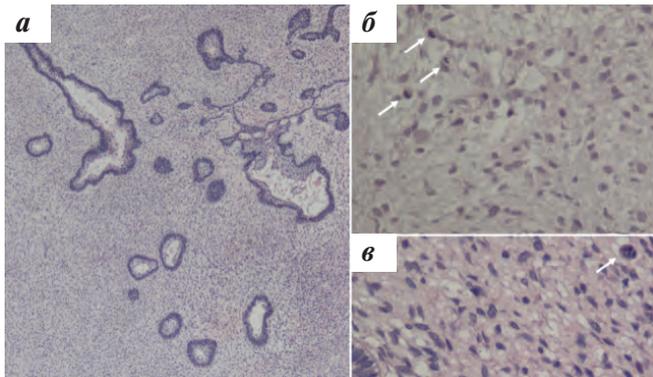


Рис. 2. Гистологическая картина АФС: а – общий вид, опухоль бифазного железисто-веретенноклеточного строения; б – веретенноклеточный компонент опухоли, множественные митозы (указаны стрелками); в – фигура типичного митоза (указана стрелкой)

Fig. 2. Histological picture of ameloblastic fibrosarcoma: a – general view, a tumor of a bi-phase glandular-spindle cell structure; б – spindle cell tumor component, multiple mitoses (indicated by arrows); в – typical mitosis figure (indicated by an arrow)

При этом при иммуногистохимическом исследовании опухоль была позитивна к антителам Vimentin, INI-1, p16, Fli-1 (фокально), отрицательные реакции с антителами PCKAE1/AE3, p63, GFAP, Calponin, CD99, CD45, Desmin, S100, CK19, CK18, EMA, CD34, TFE1. Таким образом, в данном рецидиве заболевания морфологическая и иммуногистохимическая картины соответствовали НКС (рис. 3).

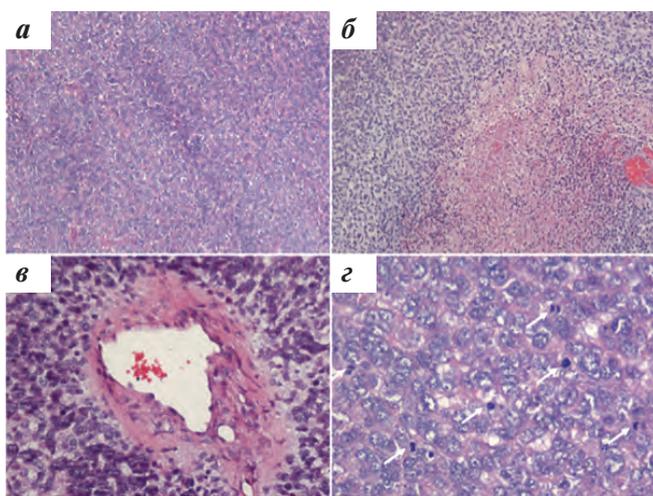


Рис. 3. Гистологическая картина НКС: а – общий вид, монофазная гиперклеточная круглоклеточная опухоль; б – очаг некроза; в – инвазия сосудистой стенки; г – множественные митозы (указаны стрелками)

Fig. 3. Histological picture of undifferentiated round-cell sarcoma: a – general view, monophasic hypercellular round-cell tumor; б – the center of necrosis; в – invasion of the vascular wall; г – multiple mitoses (indicated by arrows)

Учитывая значимое изменение морфологической картины, принято решение подтвердить сохранение активирующей BRAF-мутации в процессе трансформации опухоли для возможности проведения запланированного ранее лечения с использованием анти-BRAF-препаратов. Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру подтвердило сохранение мутации в гене BRAF. Методом ПЦР в режиме реального времени была подтверждена мутация V600E в гене BRAF.

К сожалению, препараты из группы BRAF-ингибиторов не были немедленно доступны в клинике на тот момент и до их появления с учетом гистологического строения и высокой агрессивности рецидивной опухоли предпринята попытка проведения ХТ по протоколу CWS-2009. Выполнен курс А (карбоплатин 150 мг/м², этопозид 150 мг/м²). С учетом высокой предлеченности терапия сопровождалась значимой токсичностью: после блока развилась фебрильная нейтропения, проводилась противомикробная терапия, стимуляция гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, но противоопухолевого эффекта не отмечено. Уже на 11-е сутки после окончания курса полихимиотерапии отмечалась выраженная отрицательная динамика в виде значимого увеличения опухолевого образования правой половины лица (рис. 4), подтвержденная контрольной МРТ перед началом таргетной терапии. По данным МРТ в проекции правого суставного отростка нижней челюсти визуализировалось объемное образование, которое увеличилось в размерах на 75 % в сравнении с предыдущим исследованием (рис. 5).

Таким образом, сохранное состояние пациента, невозможность радикального удаления опухоли и отсутствие других разумных терапевтических опций, способных добиться противоопухолевого эффекта, и доказанное сохранение мутации в гене BRAF дало нам возможность предпринять попытку таргетной анти-BRAF-терапии в целях сдерживания опухолевого процесса.

На 22-е сутки от блока А на фоне однозначного прогрессирования процесса мальчику была инициирована таргетная терапия комбинацией BRAF (Зельбораф (вемурафениб) 960 мг × 2 раза в сутки per os, 1 цикл в течение 4 недель) и MEK-ингибиторов (Котеллик (кобиметиниб) 60 мг × 1 раз в сутки per os, 1 цикл с 1-го по 21-й дни), которую планировалось проводить до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Выраженный эффект был отмечен уже на 2-е сутки: визуально и пальпаторно опухоль стала уменьшаться, в настоящее время визуально образование практически не определяется. Отмечены нормализация состояния пациента и нивелирование жалоб на боли, нарушение глотания, отмечавшихся на высоте прогрессирования перед началом таргетной терапии. При этом переносимость таргетных препаратов была и остается удовлетворительной.

На 25-е сутки от начала терапии ингибиторами BRAF и MEK достигнутый эффект подтвержден инструментально: МРТ мягких тканей головы и шеи и КТ ОГК. По результатам МРТ отмечено уменьшение размеров опухолевого очага до 34 × 27 × 50 мм, объем –



Рис. 4. Фотография пациента на 11-е сутки от курса полихимиотерапии
Fig. 4. Photo of the patient on the 11th day from the course of polychemotherapy

23,9 см³ (на 79 %). Деформация и сужение ротоглотки также значительно уменьшились (рис. 6). По данным КТ ОГК отмечается положительная динамика, очаг по междолевой плевре между S5 и S8 уменьшился до 8 × 7 мм. Выявленные ранее субплевральные очаги в S4 и S8 справа, а также мелкий очаг в толще паренхимы S5 слева сохраняются в прежних размерах.

Учитывая выраженную положительную динамику в виде значимого сокращения размеров опухоли, отсутствие проявлений токсичности, принято решение продолжить таргетную терапию.

Через 3 мес в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для оценки ответа на проводимую терапию выполнено контрольное обследование: по результатам МРТ сохраняется положительный эффект. Мальчик в стабильном соматическом статусе выписан по месту жительства для продолжения таргетной терапии под динамическим наблюдением педиатра, детского онколога и хирурга. Рекомендовано КТ ОГК и МРТ мягких тканей головы и шеи через 3 мес. На момент написания статьи длительность наблюдения на фоне приема ингибиторов BRAF/MEK составляет 6 мес.

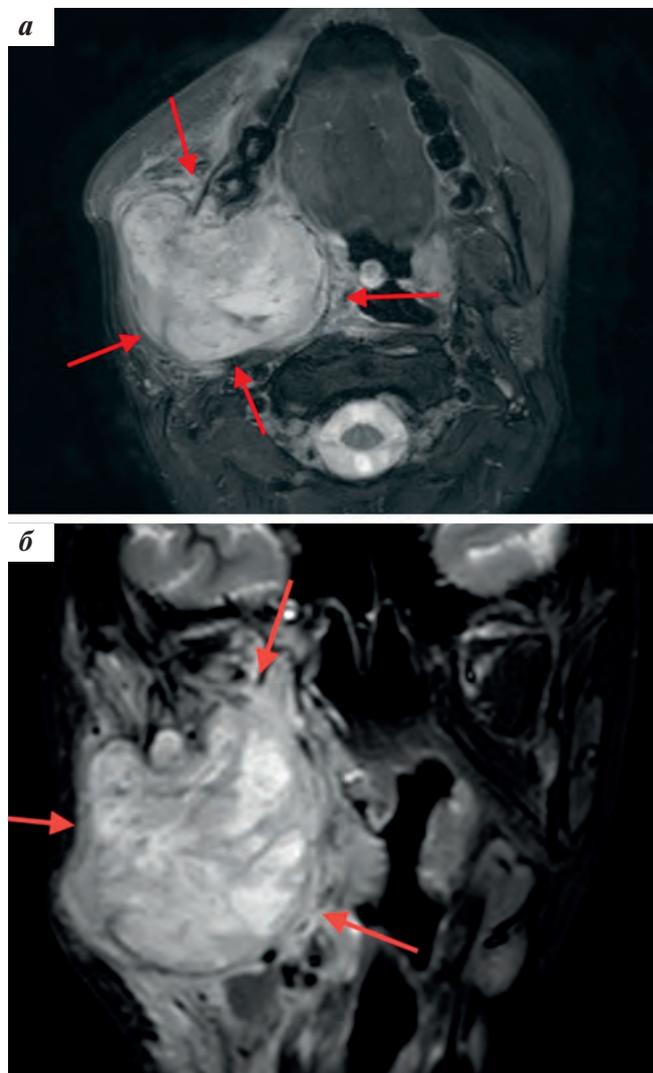


Рис. 5. МРТ головного мозга и мягких тканей головы перед началом анти-BRAF/MEK-терапии: а – аксиальный срез; б – сагиттальный срез. На МР-изображении определяется объемное образование в проекции правого суставного отростка нижней челюсти, увеличение размеров в динамике (на 75 % в сравнении с предыдущим исследованием)

Fig. 5. MRI of the brain and soft tissues of the head before starting anti-BRAF/MEK therapy: a – axial section; б – sagittal section. On the MR image is determined by the volume of education in the projection of the right articular process of the lower jaw, the increase in size in the dynamics (75 % compared with the previous study)

Обсуждение

АБ – одонтогенная опухоль эпителиального происхождения, характеризующаяся способностью к инвазивному (деструктивному, инфильтративному) росту [1].

АБ в 80 % случаев локализуется преимущественно в теле нижней челюсти в области моляров и премоляров, представляя собой медленно растущее, безболезненное, объемное образование, имеющее высокую частоту рецидивов, особенно если инициальное хирургическое лечение выполнено не радикально [1, 5].

Одна из особенностей АБ – возможность трансформации на фоне частых рецидивов в злокачественную опухоль, например в амелобластическую, плоскоклеточную или недифференцированную карциному, АФС [6, 7].

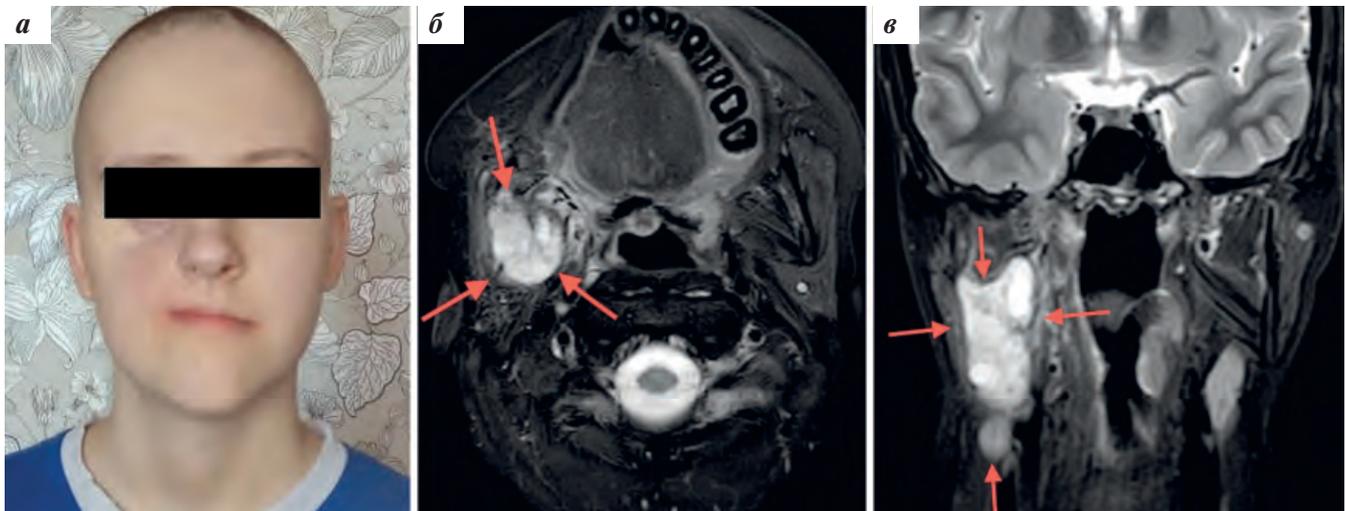


Рис. 6. а – фотография пациента на 25-е сутки от начала терапии ингибиторами BRAF и MEK; б – МРТ головного мозга и мягких тканей головы на момент первой оценки эффекта через 25 дней от начала анти-BRAF/MEK-терапии, аксиальный срез; в – сагиттальный срез. На МР-изображении определяется объемное образование в проекции правого суставного отростка нижней челюсти, уменьшение размеров в динамике (на 79 % в сравнении с предыдущим исследованием)

Fig. 6. а – photo of the patient on the 25th day from the start of therapy with BRAF and MEK inhibitors; б – MRI of the brain and soft tissues of the head at the time of the first evaluation of the effect 25 days after the start of anti-BRAF/MEK therapy, axial section; в – sagittal section. On the MR image is determined by the volume of education in the projection of the right articular process of the lower jaw, reducing the size in dynamics (79 % compared with the previous study)

В нашем клиническом наблюдении АБ после частых рецидивов трансформировалась в инициальной локализации в АФС с последующим развитием НКС нижней челюсти с сохранением мутации в гене *BRAF*.

Молекулярные механизмы роста опухоли полностью не изучены, однако известно, что более чем в 60 % случаев для АБ характерна мутация в гене *BRAF*, активирующая сигнальный путь MAP-киназы [3, 4, 8].

В исследовании R. Sweeney et al. продемонстрировано, что среди 29 АБ выявлены мутации в генах *BRAF* (*V600E*, 46 %), *KRAS* (14 %) и *FGFR2* (18 %) [4]. В исследовании N. Brown et al. выявлено, что мутация *BRAF V600E* обнаружена в 62 % (31/50) случаев АБ [8].

BRAF – онкоген, отвечающий за кодировку белка, располагающегося в сигнальном пути Ras–Raf–MEK–MAPK. В норме данный путь регулирует пролиферацию клеток под контролем фактора роста и различных гормонов.

Следует отметить, что мутация в гене *BRAF* выявляется при целом ряде опухолей, так, в 50 % случаев она определяется при меланоме, в 40 % опухолей щитовидной железы, в 30 % случаев опухолей яичников, в 10 % опухолей кишечника и 5 % опухолей предстательной железы [9]. В детской онкологии мутация в гене *BRAF* выявляется при гистиоцитозе из клеток Лангерганса [10], меланоме [11], редко при врожденной мезобластической нефроме, инфантильной фибросаркоме, глиобластоме [12, 13].

Самым частым изменением в онкогене *BRAF* при вышеперечисленных опухолях и АБ является мутация *V600E*, вызывающая активацию белка BRAF, что приводит к постоянному стимулированию, несмотря на отсутствие сигналов и деления [8, 9, 14].

Важно отметить, что АБ, содержащая активирующую мутацию в гене *BRAF*, коррелирует с более агрес-

сивным клиническим течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [15, 16].

Сегодня ингибиторы BRAF (вемурафениб, дабрафениб) и MEK (траметиниб) активно используются при лечении меланомы, а их комбинации одобрены для лечения *BRAF*-позитивной метастатической меланомы [17, 18]. Ингибиторы MEK обладают высокой эффективностью против мутантных *NRAS*-опухолей [19]. Следует отметить, что совместное применение ингибиторов BRAF/MEK замедляет развитие резистентности, снижает частоту кожной токсичности и вероятность развития плоскоклеточного рака на фоне лечения.

Было показано, что клетки АБ с мутацией *BRAF V600E* чувствительны к вемурафенибу *in vitro* [4, 8]. К настоящему времени (но не на момент принятия решения) в литературе появились единичные описания использования ингибитора BRAF в лечении АБ, продемонстрировавшего хорошую эффективность [20–22]. Однако в доступной нам литературе использование комбинации BRAF/MEK-ингибиторов при АБ, а тем более при ее трансформации, встречается впервые.

Выводы

В настоящей статье представлен клинический случай возникновения АБ с трансформацией в АФС и развитием НКС с сохранением мутации в гене *BRAF*, позволивший инициировать терапию ингибиторами BRAF и MEK. Достигнутый клинический результат в виде выраженной регрессии опухоли при крайне незначительной токсичности является крайне обнадеживающим. Несмотря на то, что период наблюдения за пациентом еще не велик, подобный подход однозначно заслуживает дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Adekeye E.O., Lavery K.M. Recurrent ameloblastoma of the maxillofacial region. Clinical features and treatment. *J Maxillofac Surg* 1986;14:153–7. PMID: 3459793.
- Hayashi N., Iwata J., Masaoka N., Ueno H., Ohtsuki Y., Moriki T. Ameloblastoma of the mandible metastasizing to the orbit with malignant transformation. A histopathological and immunohistochemical study. *Virchows Arch* 1997;430(6):501–7. PMID: 9230916.
- Kessler H.P. Intraosseous ameloblastoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2004;16(3):309–22. doi: 10.1016/j.coms.2004.03.001.
- Sweeney R.T., Clary A.C., Myers B.R., Bischoff J., Neahring L., Kwei K.A., Qu K., Gong X., Ng T., Jones C.D., Varma S., Odegaard J.I., Sugiyama T., Koyota S., Rubin B.P., Troxell M.L., Pelham R.J., Zehnder J.L., Beachy P.A., Pollack J.R., West R.B. Identification of recurrent SMO and BRAF mutations in ameloblastomas. *Nat Genet* 2014;46:722–5. doi: 10.1038/ng.2986.
- Shaikhi K., Neiders M., Chen F., Aguirre A. Morphological variants of ameloblastoma and their mimickers. *NAJ Med Sci* 2012;5(1):20–8. doi: 10.7156/v5i1p020.
- Rais R., El-Mofty S.K. Malignant Transformation of a Desmoplastic Ameloblastoma to Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. *Head and Neck Pathol* 2018. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s12105-018-0946-y.
- Nobusawa A., Sano T., Yokoo S., Oyama T. Ameloblastic carcinoma developing in preexisting ameloblastoma with a mutation of the *p53* gene: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;118(5):e146–50. doi: 10.1016/j.oooo.2014.03.02112.
- Brown N.A., Rolland D.C., McHugh J.B., Weigelin H.C., Zhao L., Lim M.S., Elenitoba-Johnson K.S., Betz B.L. Activating FGFR2- RAS- BRAF mutations in ameloblastoma. *Clin Cancer Res* 2014;20:5517–26. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1069.
- Roskoski R. RAF protein-serine/threonine kinases: structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;399(3):313–7. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.07.092.
- Tang X., Guo X., Sun L.Y., Ai Y., Yang X., Sun J.J., Wu J.R., Gao J. BRAF-V600E mutation and its clinical significance in children with Langerhans cell histiocytosis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2018;20(4):290–4. PMID: 29658453.
- Pappo A.S. Pediatric melanoma: the whole (genome) story. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e432–5. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e432.
- Wegert J., Vokuhl C., Collord G., Del Castillo Velasco-Herrera M., Farndon S. J., Guzzo C., Jorgensen M., Anderson J., Slater O., Duncan C., Bausenwein S., Streitenberger H., Ziegler B., Furtwängler R., Graf N., Stratton M.R., Campbell P.J., Jones D.T., Koelsche C., Pfister S.M., Mifsud W., Sebire N., Sparber-Sauer M., Koscielniak E., Rosenwald A., Gessler M., Behjati S. Recurrent intragenic rearrangements of EGFR and BRAF in soft tissue tumors of infants. *Nat Commun* 2018;9(1):2378. doi: 10.1038/s41467-018-04650-6.
- Dahiya S., Emmett R.J., Haydon D.H., Leonard J.R., Phillips J.J., Perry A., Gutmann D.H. BRAF-V600E mutation in pediatric and adult glioblastoma. *Neuro Oncol* 2014;16(2):318–9. doi: 10.1093/neuonc/not146.
- Pakneshan S., Salajegheh A., Smith R.A., Lam A.K. Clinicopathological relevance of BRAF mutations in human cancer. *Pathology* 2013;45:346–56. doi: 10.1097/PAT.0b013e328360b61d.
- Kurppa K.J., Caton J., Morgan P.R., Ristimäki A., Ruhin B., Kellokoski J., Elenius K., Heikinheimo K. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. *J Pathol* 2014;232:492–8. doi: 10.1002/path.4317.
- Fregnani E.R., Perez D.E., Paes de Almeida O., Fonseca F.P., Soares F.A., Castro-Junior G., Alves F. BRAF-V600E expression correlates with ameloblastoma aggressiveness. *Histopathology* 2017;70(3):473–84. doi: 10.1111/his.13095.
- Menzies A.M., Long G.V. Systemic treatment for BRAF-mutant melanoma: where do we go next? *Lancet Oncol* 2014;15(9):e371–e381. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70072-5.
- Holderfield M., Deuker M.M., McCormick F., McMahon M. Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer* 2014;7:455–67. doi: 10.1038/nrc3760.
- Ascierto P.A., Schadendorf D., Berking C., Agarwala S.S., van Herpen C.M., Queirolo P., Blank C.U., Hauschild A., Beck J.T., St-Pierre A., Niazi F., Wandel S., Peters M., Zubel A., Dummer R. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(3):249–56. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70024-X.
- Tan S., Pollack J.R., Kaplan M.J., Colevas A.D., West R.B. BRAF inhibitor treatment of primary BRAF-mutant ameloblastoma with pathologic assessment of response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122(1):e5–7. doi: 10.1016/j.oooo.2015.12.016.
- Faden D.L., Algazi A. Durable treatment of ameloblastoma with single agent BRAFi Re: Clinical and radiographic response with combined BRAF-targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2016;109(1). pii: djw190. doi: 10.1093/jnci/djw190.
- Heikinheimo K., Kurppa K.J., Elenius K. Novel Targets for the Treatment of Ameloblastoma. *J Dent Res* 2015;94(2):237–40. doi: 10.1177/0022034514560373.

Статья поступила в редакцию: 14.09.2018. Принята в печать: 25.10.2018.

Article was received by the editorial staff: 14.09.2018. Accepted for publication: 25.10.2018.