

Izabela Małgorzata Łasińska¹, Jacek Kocur², Tomasz Bajon³, Jacek Mackiewicz^{1, 4, 5}

¹Oddział Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Zakład Radiologii, Wielkopolskie Centrum Onkologii

³Oddział Radioterapii II, Wielkopolskie Centrum Onkologii

⁴Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁵Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii

Wismodegib — szansa na istotną poprawę jakości życia u chorych na miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry — opis przypadku

Vismodegib — a chance for improvement of quality of life in patients with locally advanced basal cell carcinoma — case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Łasińska IM, Kocur J, Bajon T, Mackiewicz J. Wismodegib — a chance for improvement of quality of life in patients with locally advanced basal cell carcinoma — case report. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 25–28.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Izabela Małgorzata Łasińska
 Oddział Onkologii Klinicznej
 i Doświadczalnej, Szpital Kliniczny
 im. Heliodora Świącickiego,
 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
 ul. Grunwaldzka 16/18, Poznań
 Tel.: +48 (61) 85 47 986
 e-mail: lasinska.izabela@spsk2.pl

STRESZCZENIE

Rak podstawnokomórkowy jest najczęstszym nowotworem skóry. Obecnie dostępne strategie terapeutyczne obejmują leczenie chirurgiczne i radioterapię oraz — u chorych z niskim ryzykiem nawrotu — powierzchowne stosowanie preparatów fluorouracylu i imikwimodu. Rak podstawnokomórkowy jest często umiejscowiony na skórze okolicy gałki ocznej i nierzadko penetruje w głąb tkanek, a zastosowanie standardowych metod leczenia może prowadzić do ślepoty. Doustne małocząsteczkowe leki hamujące kluczowy dla rozwoju raka podstawnokomórkowego szlak Hedgehog stanowią nową opcję terapeutyczną u chorych w stadium zaawansowanym, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii. Prezentowany przypadek dotyczy chorego na miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego okolicy skóry twarzy oraz zatok i oczodołu, który był poddany rozległemu zabiegowi operacyjnemu z ewentracją prawej gałki ocznej. Po 8 miesiącach od zabiegu stwierdzono miejscowy nawrót choroby. Ze względu na rozległość zmian odstąpiono od zabiegu chirurgicznego. Zastosowanie radioterapii wiązałoby się z dużym ryzykiem ślepoty pozostałej gałki ocznej. U chorego wdrożono leczenie wismodegibem, które doprowadziło do uzyskania całkowitej odpowiedzi w wyniku zastosowanego leczenia. Ponadto uniknięto utraty wzroku, który zostałby uszkodzony w przebiegu radioterapii. Ustąpiły również objawy związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu. Chory od 20 miesięcy przyjmuje inhibitor szlaku Hedgehog bez cech progresji w badaniach obrazowych.

Słowa kluczowe: rak podstawnokomórkowy, szlak Hedgehog, wismodegib

ABSTRACT

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common non-melanocytic skin cancer. Therapeutic strategies available so far include: surgical resection, radiotherapy, or — in the case of low risk of recurrence — superficial application of drugs like 5-fluorouracil or imiquimod. The frequent localisation of BCC is eye bulb area, often with deep penetration into the tissues. Standard therapies in this area may lead to blindness. The Hedgehog (HH) pathway is a key point in BCC development. For patients with advanced BCC, not suitable for surgical resection or radiotherapy, oral small-molecule drug inhibitors of this pathway are the new therapeutic option. Here we present a case of a patient with locally advanced skin BCC localised on the face, sinuses, and eye-socket region. Wide excision with the right eye bulb resection was performed. Eight months after the treatment the patient developed regional recurrence. Due to the advanced stage of the disease the patient was disqualified from further surgical

resection. Use of radiotherapy was associated with high risk of blindness of the left eye. The patient was treated with vismodegib and developed a complete response. Moreover, we avoided blindness after radiotherapy. Also, the patient's symptoms due to locally spreading cancer resolved. The patient has been receiving HH inhibitor without any progression in imaging tests for 20 months.

Key words: basal cell carcinoma, Hedgehog pathway, vismodegib

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2450-1646

Wprowadzenie

Rak podstawnocomórkowy (BCC, *basal-cell carcinoma*) jest nowotworem o niskim potencjale przerzutowania. Wykazuje jednak tendencję do naciekania i niszczenia okolicznych tkanek. Najczęstszą lokalizacją BCC (około 80%) stanowi skóra regionu głowy i szyi. Radykalny zabieg chirurgiczny zwykle jest możliwy do przeprowadzenia w przypadku zmian występujących w obrębie kończyn i tułowia. Okolica twarzy stanowi techniczne wyzwanie ze względu na trudności w spełnieniu estetycznych oczekiwań chorych. Radioterapia ma zastosowanie po przeprowadzeniu resekcji nieradykalnej lub w przypadkach braku możliwości wycięcia zmiany [1]. Obecnie do leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego BCC, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, zarejestrowane są dwa inhibitory szlaku Hedgehog (HH) — wismodegib i sonidegib. Wismodegib można również stosować u chorych na BCC z przerzutami, co występuje niezmiernie rzadko [2, 3].

Szlak HH odgrywa kluczową rolę podczas embriogenezy. Odpowiada za proliferację, różnicowanie tkanek oraz prawidłową lokalizację komórek organizmu [4]. Zaburzenia przekazywania sygnałów szlaku HH w trakcie embriogenezy prowadzą do znaczących deformacji. Mutacje germinalne w obrębie genów syntetyzujących komponenty szlaku HH przyczyniają się do wielu wad rozwojowych [5]. W dojrzałych tkankach ścieżka HH jest wyciszona, jednak podczas naprawy tkanek może ulec aktywacji. Nieprawidłowa reaktywacja szlaku HH może prowadzić do rozwoju nowotworu. Aktywacja szlaku HH może być zależna lub niezależna od liganda HH. W przypadku aktywacji zależnej od liganda białko HH przyłącza się do swoistego receptora inhibitorowego PTCH1 (*patched 1*), co w konsekwencji powoduje aktywację białka SMO (*smoothened*) i prowadzi do aktywacji i lokalizacji w jądrze komórkowym czynników transkrypcyjnych GLI (*glioma-associated oncogene*) oraz indukcji docelowych genów szlaku HH [6–9]. Niezależna od liganda aktywacja ścieżki HH wynika z mutacji w genie syntetyzującym nieprawidłowy receptor PTCH1, białko SMO lub GLI-1 [6–10]. W BCC obserwuje się najczęściej mutację w genie kodującym *PTCH1* i *SMO* [11, 12]. Mutacje w obrębie genu kodującego *PTCH1* stwierdza się również w zespole Gorlina, który jest autosomalnie dominującą chorobą. Charakterystyczne dla zespołu Gorlina jest występowanie dużej ilości zmian

o charakterze BCC, które mogą pojawiać się już w dzieciństwie. Ponadto obserwuje się zaburzenia kształtu w obrębie tkanek kostnych i chrzęstnych, torbiele szczęki oraz zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów, tj. *medulloblastoma* czy *rhabdomyosarcoma* [12–15].

Wismodegib i sonidegib są doustnymi, małowcząsteczkowymi substancjami, które wiążą się z białkiem SMO, hamując jego funkcję, tym samym prowadząc do zablokowania transdukcji sygnału przekazywanego szlakiem HH. Pierwszym zarejestrowanym w Europie inhibitorem HH był wismodegib. Aktywność leku (dobowa dawka 150 mg) po raz pierwszy wykazano w badaniu z losowym dobozem i zastosowaniem podwójnie ślepej próby, które przeprowadzono w grupie 41 chorych z rozpoznaniem zespołu Gorlina. Stwierdzono znamienne zmniejszenie częstości występowania nowych zmian BCC po zastosowaniu wismodegibu w porównaniu z placebo. W trakcie leczenia wismodegibem u żadnego chorego nie wykazano progresji BCC. Działania niepożądane występowały najczęściej w stopniach 1. i 2. i polegały na utracie smaku, bólu mięśni, łysieniu, utracie masy ciała [16].

Do kolejnego badania (ERIVANCE BCC), oceniającego efektywność wismodegibu, włączono 63 chorych na miejscowo zaawansowanego BCC i 33 chorych z przerzutami. W badaniu nie stosowano randomizacji, a kwalifikowano chorych na sporadycznie występujące BCC oraz z rozpoznaniem zespołu Gorlina. U chorych na miejscowo zaawansowanego BCC obiektywne odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) w wyniku zastosowanego leczenia odnotowano u 43% chorych, natomiast stabilizację choroby (SD, *stable disease*) obserwowano u 38% badanych. W grupie chorych na BCC z przerzutami ORR wyniósł 30%, a SD stwierdzono u 64% badanych. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) wynosiła 9,5 miesiąca w obu grupach. Mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych na BCC z przerzutami osiągnęła 33,4 miesiąca, natomiast u chorych na miejscowo zaawansowanego BCC mediana nie została osiągnięta. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia obserwowano u 18% chorych — najczęściej występowały: spadek masy ciała (5%), skurcze mięśni (4%), zmęczenie (4%), pogorszenie apetytu (3%) [17]. Wyniki powyższego badania doprowadziły do rejestracji wismodegibu u chorych na miejscowo zaawansowanego i uogólnionego BCC. W zaktualizowanych wynikach badania ERIVANCE wykazano medianę czasu trwania odpowiedzi u chorych na BCC miejscowo zaawansowanego oraz BCC

uogólnionego wynoszącą — odpowiednio — 26,2 oraz 14,8 miesiąca [18].

Kolejnym zarejestrowanym inhibitorem szlaku HH jest sonidegib, stosowany w dobowej dawce 200 mg. W badaniu II fazy z losowym doborem (BOLT) porównano skuteczność oraz toksyczność sonidegibu w dawkach 800 mg lub 200 mg. Mniejsza dawka leku okazała się mniej toksyczna, a jej zastosowanie wiązało się z uzyskaniem większego odsetka ORR (43% wobec 38%). Do badania włączono 230 chorych na miejscowo zaawansowanego i uogólnionego BCC. U 16 włączonych chorych rozpoznano zespół Gorlina. Spośród 79 chorych otrzymujących 200 mg sonidegibu w większości (66) rozpoznano stadium zaawansowania miejscowego (13 — przerzuty). U chorych na miejscowo zaawansowanego BCC obiektywne odpowiedzi zaobserwowano u 47% chorych — całkowita odpowiedź (CR, *complete response*) u 3% i częściowa odpowiedź (PR, *partial response*) u 44%, natomiast SD wystąpiła u kolejnych 44% badanych. U chorych na BCC z przerzutami PR oraz SD zanotowano — odpowiednio — u 15% i 72%. Nie obserwowano CR. Mediana PFS w momencie analizy wyników badania u chorych na zaawansowanego miejscowo BCC nie została osiągnięta, natomiast w grupie chorych z przerzutami wynosiła 13,1 miesiąca. W obu grupach nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi. U chorych otrzymujących sonidegib w dawce 200 mg powikłania 3. i 4. stopnia zanotowano u 31%, a do najczęstszych należały podwyższone stężenie kreatyniny (7%) i aktywność lipazy (5%) w surowicy oraz skurcze mięśni (3%), osłabienie (3%) i nadciśnienie tętnicze (3%) [19].

Opis przypadku

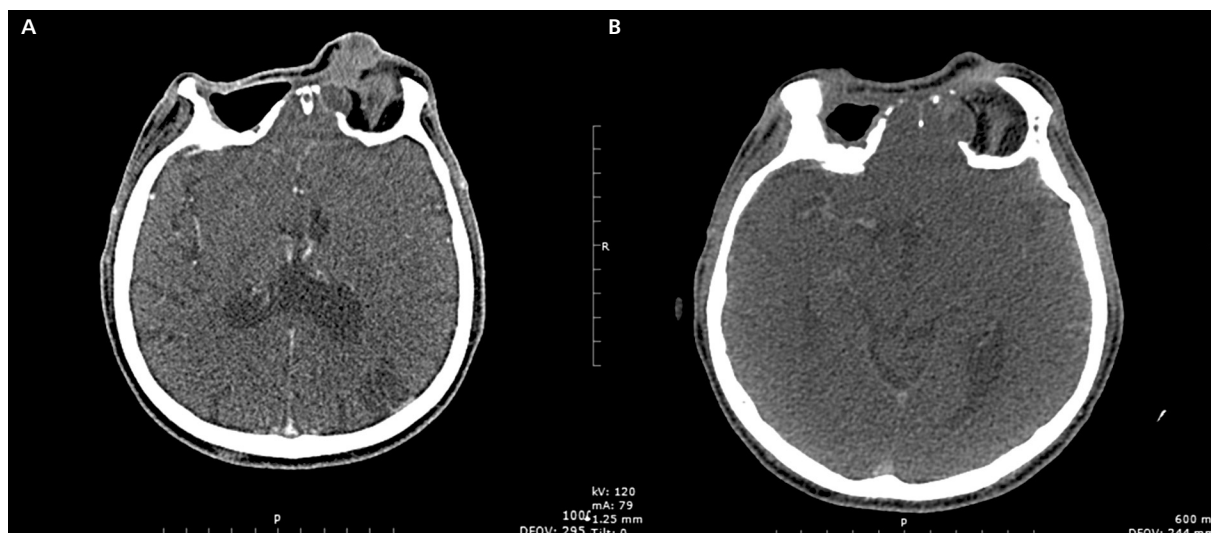
W grudniu 2012 roku do poradni onkologicznej zgłosił się chory z rozległą zmianą na skórze twarzy, która powiększała się od około 12 lat. Chory przedstawił wynik badania patomorfologicznego wycinka pobranego z rozległej zmiany skórnej twarzy, który potwierdzał rozpoznanie BCC. Naciek obejmował nos zewnętrzny z ubytkiem po stronie prawej, zajmował okolicę czołową i jarzmową oraz oczodół po tej samej stronie. W badaniu tomografii komputerowej twarzoczaszki stwierdzono występowanie policyklicznej masy powodującej destrukcję prawej kości nosowej. Zmiana rozrastała się w obrębie zatoki czołowej, niszcząc ścianę dolną i przednią. Przez zniszczony strop oczodołu i ścianę błędnika sitowego wrosła do komórek sitowych przednich prawych oraz oczodołu prawego, wypełniając jego przyśrodkowo-górną i dolną część, przemieszczając do boku gałkę oczną. Po stronie lewej guz rozrastał się od grzbietu nosa na okolicę lewego łuku brwiowego oraz poprzez zniszczony w odcinku przyśrodkowym strop oczodołu wrosła do

przodu od przyśrodkowo-górnego kąta oczodołu. Chory został skierowany do laryngologa w celu kwalifikacji do leczenia chirurgicznego. Wykonano nieradykalne (R1 — obecność nowotworu w linii cięcia chirurgicznego) usunięcie nosa zewnętrznego oraz skóry okolicy jarzmowej i czołowej, a także wycięcie zatoki czołowej i sitowia z egzenteracją oczodołu po stronie prawej wraz z plastyką ubytku tkankowego. W badaniu patomorfologicznym stwierdzono BCC o typie guzkowym i naciekającym. Ze względu na rozległość łoża po usuniętym guzie chory nie został zakwalifikowany do radioterapii i zlecono ścisłą kontrolę onkologiczną. Po 8 miesiącach od zabiegu w badaniu tomografii komputerowej twarzoczaszki po stronie prawej nie stwierdzono cech wznowy, natomiast po stronie lewej zanotowano nawrót choroby. Guz o przekroju 26 × 18 mm i wysokości 38 mm naciekał kość sitową i dochodził do opony twardej dołu środkowego czaszki. Ku górze bezpośrednio naciekał powiekę i ścianę oczodołu, powodując wytrzeszcz lewej gałki ocznej (ryc. 1A). Wystąpienie nawrotu choroby powodowało silne dolegliwości bólowe, pojawiło się zaburzenie ostrości wzroku oraz łzawienie. Stan ogólny chorego oceniony według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) wynosił 1.

Chorego nie zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego i wstępnie zaproponowano radioterapię oraz poinformowano o możliwych działaniach niepożądanych w postaci uszkodzenia pozostałej gałki ocznej z ryzykiem wystąpienia ślepoty. Chory wyraził zgodę na proponowane leczenie. Podczas konsultacji onkologa klinicznego zaproponowano kwalifikację do leczenia wismodegibem. W październiku 2013 roku chory rozpoczął leczenie i po miesiącu w badaniu obrazowym zanotowano PR. Po kolejnych 2 miesiącach leczenia stwierdzono CR (ryc. 1B). Stan ogólny chorego poprawił się (ECOG 0). Zgłaszał on zmniejszenie dolegliwości bólowych, poprawę ostrości wzroku oraz ustąpienie łzawienia. Chory przyjmuje inhibitor szlaku Hedgehog od 20 miesięcy do chwili obecnej bez cech wznowy w badaniach kontrolnych; nie wystąpiły wcześniej obserwowane objawy związane z chorobą nowotworową oraz działania niepożądane leczenia.

Podsumowanie

Wismodegib i sonidegib wykazują bardzo wysoką aktywność u chorych na zaawansowanego BCC. Skuteczność oraz profil toksyczności obu leków są zbliżone. Wismodegib dodatkowo jest zarejestrowany u chorych na BCC z przerzutami. Rak podstawnokomórkowy jest najczęstszym nowotworem występującym w okolicy gałki ocznej i stanowi około 90% nowotworów powiek [20, 21]. W piśmiennictwie pojawiają się pojedyncze opisy zastosowania inhibitorów HH w przypadku lo-



Rycina 1. Obraz tomografii komputerowej u chorego przed rozpoczęciem leczenia (A) i po 3-miesięcznym okresie leczenia wismodegibem (B)

kalizacji w okolicy narządu wzroku [22]. Opisywano również przypadek zastosowania inhibitora szlaku HH w leczeniu neoadiuwantowym, w którym znaczne zmniejszenie wymiarów zmiany w okolicy gałki ocznej lewej umożliwiło resekcję z odpowiednim marginesem przy zadowalającym założeniu estetycznym oraz z zachowaniem gałki ocznej [23]. Zastosowanie leczenia wismodegibem u opisanego chorego wiązało się z istotną korzyścią. Z jednej strony uniknięto utraty jedynej gałki ocznej w przebiegu radioterapii, której nie zastosowano. Ponadto uzyskano poprawę w zakresie dokuczających choremu objawów choroby nowotworowej. Z drugiej strony zastosowane leczenie doprowadziło do całkowitej odpowiedzi i ponad 20-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji (odpowiedź utrzymuje się). W badaniu ERIVANCE obserwowana mediana czasu trwania odpowiedzi u chorych na miejscowo zaawansowanego BCC leczonych wismodegibem wynosiła około 26 miesięcy. Ze względu na skuteczność leczenia oraz nieobecność działań niepożądanych planowane jest kontynuowanie dotychczasowego postępowania.

Konieczne są dalsze badania mające na celu określenie miejsca wismodegibu w leczeniu chorych na BCC.

Nowe możliwości leczenia, których przykładami są wismodegib i sonidegib, umożliwiają znaczącą poprawę jakości życia chorych na BCC. Niezależnie od rejestracji w Europie stosowanie wymienionych leków w Polsce nie jest obecnie możliwe ze względu na ograniczenia refundacyjne Narodowego Funduszu Zdrowia.

Piśmiennictwo

1. Nowecki Z.I. Rak podstawnokomórkowy i kolczystokomórkowy skóry. W: Jassem J., Krzakowski M., Rutkowski P., Nowecki Z.I. (red.). Złośliwe nowotwory skóry. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2011: 165–171.
2. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/002602/WC500146817.pdf.
3. http://www.novartis.pl/products/Odomzo/2015_08_Odomzo_ChPL.pdf.
4. Ingham P.W., McMahon A.P. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev.* 2001; 15: 3059–3087.
5. Roessler E., Belloni E., Gaudenz K. i wsp. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nature Genet.* 1996; 14: 357–360.
6. Chiang C., Litingtung Y., Lee E. i wsp. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function. *Nature* 1996; 383: 407–413.
7. St-Jaques B., Hammerschmidt M., McMahon A.P. Indian hedgehog signaling regulates proliferation and differentiation of chondrocytes and is essential for bone formation. *Genes Dev.* 1999; 13: 2072–2086.
8. Bitgood M.J., Shen L., McMahon A.P. Sertoli cell signaling by Desert hedgehog regulates the male germline. *Curr. Biol.* 1996; 6: 298–304.
9. Kinzler K.W., Bigner S.H., Bigner D.D. i wsp. Identification of an amplified, highly expressed gene in human glioma. *Science* 1987; 236: 70–73.
10. Xie J., Murone M., Luoh S.M. i wsp. Activating Smoothened mutations in sporadic basal cell carcinoma. *Nature* 1998; 391: 90–92.
11. Gailani M.R., Stahle-Backdahl M., Leffell D.J. i wsp. The role of the human homologue of Drosophila patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nat. Genet.* 1996; 14: 78–81.
12. Gorlin R.J. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine Baltimore* 1987; 66: 98–113.
13. Evans D.G.R., Farndon P.A., Burnell L.D., Gattameni H.R., Birch J.M. The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. *Br. J. Cancer* 1991; 64: 959–961.
14. Kimonis V.E., Goldstein A.M., Pastakia B. i wsp. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 69: 299–308.

15. Johnson R.L.I., Rothman A.L., Xie J. i wsp. Human homolog of patched a candidate gene for the basall cell neavus syndrome. *Science* 1996; 272: 1668–1671.
16. Tang J.Y., Mackay-Wiggan J.M., Aszterbaum M. i wsp. Inhibiting the Hedgehog pathway in patients with the basal cell nevus syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2180–2188.
17. Sekulic A., Migden M.R., Oro A.E. i wsp. Efficacy and safety of vismodegib in advanceed basal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2171–2179.
18. Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguín N. i wsp. Long term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (aBCC): Final update (30 months) of pivotal ERIVANCE BCC study. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (supl.): 9013.
19. Migden M.R., Guminski A., Gutzmer R. i wsp. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 716–728.
20. Margo C.E., Waltz K. Basal cell carcinoma of the eyelid and periocular skin. *Surv. Ophthalmol.* 1993; 38: 169–192.
21. Cook B.E jr., Bartley G.B. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmsted Country, Minnesota. *Ophthalmol.* 1999; 106: 746–750.
22. Yin V.T., Pfeiffer M.L., Esmaeli B. Targeted therapy for orbital and periocular basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Ophtal. Plast. Reconstr. Surg.* 2013; 29: 87–92.
23. Khana A., Worden F.P., Elnor V.M. Vismodegib for eye-threatening orbital basal cell carcinoma: a clinicopathologic report. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131: 1364–1366.