

# Novosti v sistemskem zdravljenju bazalnoceličnega karcinoma

Janja Ocvirk

## Povzetek

Večino primarnih bazalnoceličnih karcinomov (BCK) zdravimo kirurško ali pri površinskih lezijah z nekirurškimi metodami. Tveganje za ponovitev povečujejo velikost tumorja, slabo definiranimi robovi lezije, agresiven histološki podtip in prejšnja ponovitev. V nekaterih primerih lahko tumor uniči okoljna tkiva (mišice, kosti, hrustanec itd.), zaradi dolgotrajne odsotnosti zdravljenja ali agresivnosti tumorja (lokalno napredovala oblika BCK – lnBCK). V izjemno redkih primerih BCK napreduje v oddaljena tkiva (metastatski BCK – mBCK). Pri večkratnih lokalnih ponovitvah ali pri invaziji okoljnih/oddaljenih struktur (lnBCK/mBCK), kjer kirurgija in/ali obsevanje nista primerni, je pomemben multidisciplinarni pristop pri obravnavi bolnika.

Nenormalna aktivacija signalne poti Hedgehog je odgovorna za nastanek bolezni pri 90 % BCK. S selektivno vezavo na transmembranski protein SMO (*Smoothed Transmembrane Protein*) učinkovina vismodegib selektivno zavira nenormalno aktivirano signalno pot. V klinični raziskavi faze II, ERIVANCE BCC, so poročali o učinkovitosti ter varnosti vismodegiba pri bolnikih z lnBCK in mBCK. Primarni cilj raziskave je bil objektivni delež odziva (popolni in delni), kot ga je ocenila neodvisna ustanova za pregled. Rezultati raziskave so pokazali, da je bil objektivni odgovor dosežen pri 33,3 % bolnikov z mBCK in 47,6 % bolnikov z lnBCK. Kontrola bolezni (objektivni odgovor + stabilna bolezen) je bila potrjena pri 94 % bolnikov z mBCK in 83 % bolnikov z lnBCK. Po 24 tednih zdravljenja 54 % bolnikov z lnBCK ni imelo histopatoloških znakov bazalnoceličnega karcinoma. Po zadnjih podatkih je bila mediana trajanja objektivnega odgovora 14,8 meseca pri mBCK in 26,2 meseca pri lnBCK. Vzpodbudni rezultati zdravljenja z vismodegibom v raziskavi faze II kažejo na bistveno zmanjšanje velikosti multiplih lezij in števila novonastalih lezij pri bolnikih z Gorlinovim sindromom. Najbolj pogosti neželeni učinki so bili mišični krči, spremembe okusa, izguba las in utrujenost.

## Uvod

Kožni rak je najpogostejši rak pri človeku. Koža je največji organ, izpostavljen neposredno različnim dejavnikom iz okolja (1). Kožne rake delimo na melanomski rak in neme-lanomske rake. Razlikujejo se v izvoru, poteku in prognozi. Neme-lanomski kožni rak nastane z maligno transformacijo keratinocitov. V ožjem pomenu sem uvrščamo le bazalnocelični karcinom (bazaliom, BCK) in ploščatocelični karcinom (spinaliom), saj so druge oblike (karcinom Merklovih celic, dermatosarcoma protuberans, mycosis fungoides, Kaposijev sarkom ...) redke (2).

BCK predstavlja okoli 80 % neme-lanomskega kožnega raka. Najbolj pomemben etiološki dejavnik za nastanek kožnega raka je izpostavljenost UV-sevanju. Poleg tega imajo večje tveganje za nastanek BCK svetlopolti, svetloasi, rdečelasi, ljudje s svetlimi očmi, tisti, ki so imeli opekline v otroštvu, genska predispozicija – Gorlinov sindrom in Xeroderma

pigmentosum. Večje tveganje imajo tudi bolniki s kroničnimi vnetji kože, bolniki, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Tveganje povečujejo tudi izpostavljenost ionizirajočemu sevanju, kancerogenim snovem, obiskovanje solarijev in starost (2–5).

BCK se najpogosteje pojavlja v predelu glave in vratu, v kar 80 %, trupu v okoli 15 % in v 5 % na okončinah. Za postavitev diagnoze je potrebna patohistološka potrditev. Ločimo več histoloških podtipov BCK, in sicer: nodularni, ki je najpogostejši ter se pojavi v okoli 60 %, površinski s 30 % in bolj redke oblike infiltrativni, morfeiformni (sklerozantni) ter metatipični (bazoskvamozni). BCK običajno lokalno raste in le redko zaseva. Nezdravljen lokalno napreduje in vrašča v sosednje strukture ter tkiva in jih destruiira (4–7, 9–10). Glede na napovedne dejavnike bolnike delimo v skupine z majhnim ali velikim tveganjem za ponovitev bolezni. Slabi napovedni dejavniki so velikost tumorja, lokacija osrednje na obrazu, uhljih in sencih, slaba klinična omejenost, podtipi sklerozantni, infiltrativni ter metatipični in pa seveda že rekurentni BCK (3, 6–7).

## Zdravljenje

Najpogostejše zdravljenje je kirurška odstranitev. Radikalna ekscizija s histološko potrjenimi negativnimi robovi zagotavlja lokalno kontrolo in s tem ozdravitev. Pri načrtovanju velikosti robov je treba upoštevati histološki tip, velikost in lokalizacijo tumorja. Rob 2 do 3 mm je za tip z nizkim tveganjem, za tipe z visokim tveganjem za ponovitev pa je potreben rob 3 do 4 mm. Pri nepopolno izrezanih BCK lahko pričakujemo ponovitev (3–7). Uspešen način zdravljenja je tudi obsevanje (radioterapija), pri bolnikih, ki ne želijo operacije, je ta neradikana, ob lokalnih ponovitvah, pri BCK na mestih, kjer bi bil kirurški poseg mutialanten. Ne uporabljamo je pri mladih bolnikih, pri bolnikih z Gorlinovim sindromom ali Xeroderma pigmentosum (3, 6–7).

V zdravljenju površinskega BCK se uspešno uporabljajo tudi drugi lokalni načini zdravljenja, kot so krioterapija, laserska ablacija, kiretaža in elektroresekcija, fotodinamična terapija ter lokalna terapija z imiquimodom in 5-fluorouracilom (3, 6–7).

Lokalni načini zdravljenja so uspešni in v veliki večini bolnikov zadoščajo tudi pri ponovitvah bolezni. Žal pa se lahko razvije tudi močno napredovala ali sistemsko razširjena oblika BCK, kjer pa lokalni načini niso več učinkoviti ali mogoči. Napredovala oblika BCK (nBCK), ki obsega lokalno napredovalo (lnBCK) in metastatsko obliko (mBCK), dramatično vpliva na kakovost življenja bolnika. V nekaterih primerih bolezen namreč ni možno učinkovito zdraviti s kirurškim posegom in/ali obsevanjem oziroma bi zdravljenje z operacijo povzročilo znatno deformacijo obraza ali celo izgubo funkcije tkiva (amputacija, izguba očesa) (3–7). Metastatski BCK je zelo malignen in ima slabo prognozo. Mediana preživetja je 8 do 14 mesecev, 5-letno preživetje je samo 10-odstotno (3, 6–7, 9–10).

Pri opredelitvi napredovale oblike BCK in posledično odločiti za zdravljenje so v pomoč naslednji kriteriji (13):

- Velikost – velikost lezije  $\geq 10$  mm;
- Obseg – tumor vrašča v okoljna tkiva in strukture;
- Lega – zaradi lege tumorja je kirurško zdravljenje/obsevanje kontraindicirano;
- Pričakovana deformacija/obolevnost – kirurško zdravljenje/obsevanje bi vodili v znatno obolevnost ali deformacijo ali izgubo funkcije;
- Kirurški poseg neprimeren – kirurški poseg z namenom ozdravitve ni mogoč;
- Ponovitev – dve ali več ponovitev lezije na enakem mestu;
- Zasevki (metastaze) – razširitev v bezgavke, kosti, pljuča ali druga oddaljena tkiva.

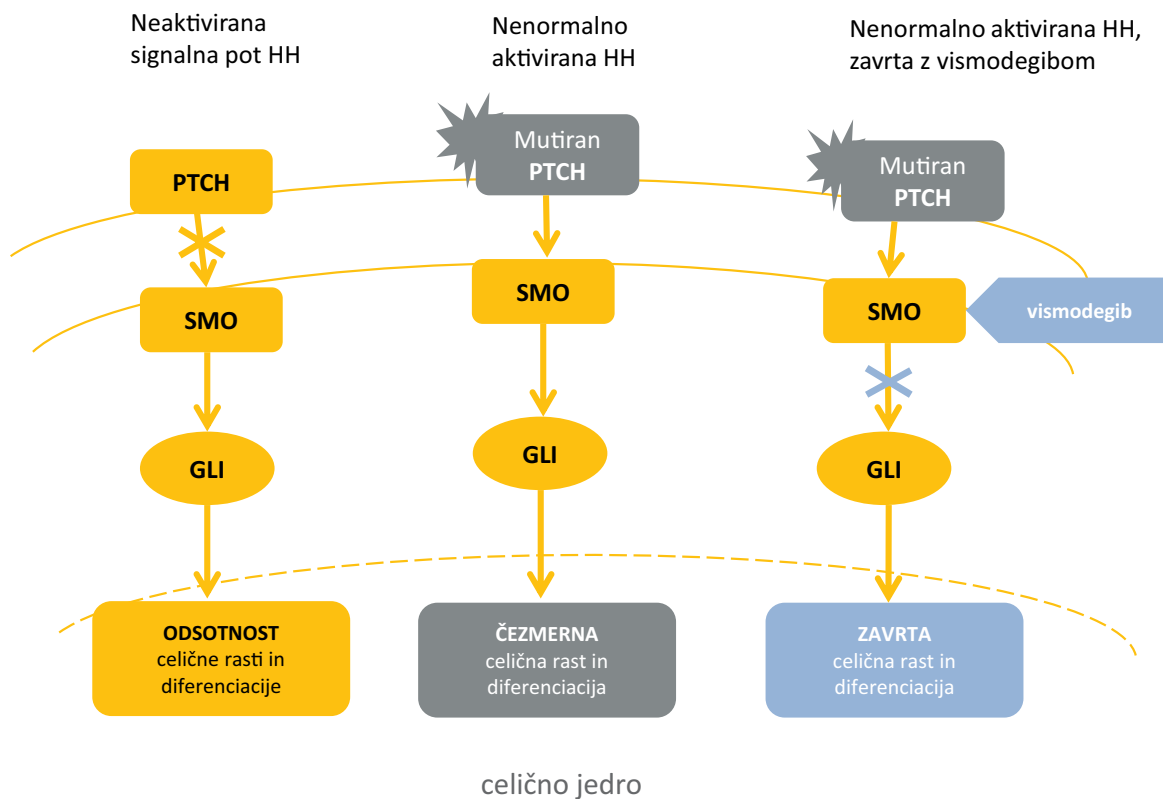
Kemoterapija napredovale oblike je neučinkovita. Novosti v sistemskem zdravljenju so prinesla spoznanja o nenormalni aktivaciji signalne poti Hedgehog in razvoj učinkovine vismodegib (8, 9).

Pri razvoju BCK ima pomembno vlogo nenormalna aktivacija signalne poti Hedgehog (HH). Trenutna dognanja kažejo, da je znotrajcelična signalna pot HH sicer pomemben regulator diferenciacije celic in tvorbe organov med embrionalnim razvojem. Natančno uravnavanje signalne poti HH zagotavlja, da tkiva dosežejo ustrezno velikost in lokacijo ter ohranja

polarnost tkiva in celično vsebino. V večini tkiv pri odraslih je signalna pot HH neaktivna, vpletena je le v vzdrževanje ali popravilo poškodb tkiv in kože, postembrionalno regulacijo števila matičnih celic ter epitela, ki se stalno obnavljajo. V signalni poti HH so ključni elementi *Hh* ligand, receptor *PTCH* (Patched protein), transmembranski protein *SMO* (Smoothened Transmembrane Protein) ter transkripcijski dejavniki *GLI* (Glioma Associated Oncogene). Zaviranje signalne poti HH uravnava transmembranski protein *PTCH*. Ko je prisoten zunajcelični ligand *Hh*, ta z vezavo na *PTCH* sproži signaliziranje prek *SMO*, ki povzroči normalno aktiviranje transkripcijskih dejavnikov *GLI* in izražanje ciljnih genov Hedgehog. Dedne mutacije gena za *PTCH*, ki vodijo do izgube zaviralne funkcije *PTCH*, so osnovni vzrok Gorlinovega sindroma, avtosomno dominantne bolezni, pri kateri obstaja nagnjenost k nastanku multiplih (večkratnih) BCK in povečano tveganje za nastanek meduloblastoma (8, 11, 12).

Zdravilo vismodegib je prvi peroralni selektivni zaviralec signalne poti Hedgehog (HPI - Hedgehog Pathway Inhibitor). S selektivno vezavo na transmembranski protein *SMO* zavre proces signalizacije po signalni poti HH in zavira rast tumorja (Slika 1). Opravljeni sta bili dve klinični raziskavi, ERIVANCE BCC in STEVIE, kjer so bolnike z napredovalim ali metastatskim BCK, med katerimi so bili tudi bolniki z Gorlinovim sindromom, zdravili z vismodegibom. V prvo raziskavo so

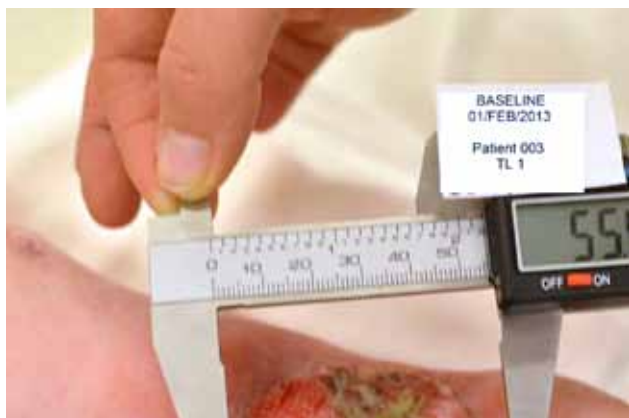
**Slika 1.** Signalna pot Hedgehog in delovanje zdravila vismodegib



**Okrajšave:** HH (angl. Hedgehog) – signalna pot Hedgehog, *PTCH* (angl. Patched protein) – receptor *PTCH*, *SMO* (angl. Smoothened Transmembrane Protein) – transmembranski protein *SMO*, *GLI* (angl. Glioma Associated Oncogene) – transkripcijski dejavniki *GLI*

vkjučili 104 bolnike, v drugo pa 1.229 bolnikov. Ključno preskušanje učinkovitosti zdravila vismodegib je potekalo v mednarodni, multicentrični klinični raziskavi faze II: ERIVANCE BCC (SHH4476g). Raziskava ni imela kontrolne skupine, ker ni bilo na voljo učinkovite primerjalne terapije. Vključeni bolniki so imeli mBCK (bazalnocelični karcinom, ki se je razširil iz kože v druge dele telesa, vključno z bezgavkami, pljuči, kostmi in/ali notranjimi organi) ali lnBCK, s kožnimi spremembami, ki niso bile primerne za operacijo (inoperabilne, večkratno ponovljene, kjer je bilo ocenjeno, da kirurški poseg z namenom ozdravitve ni mogoč, ali kjer bi operacija povzročila bistveno deformacijo ali obolevnost), in pri katerih radioterapija ni bila uspešna, je bila kontraindicirana ali neprimerna. Za sodelovanje v raziskavi so bili primerni tudi bolniki z Gorlinovim sindromom. Bolnike so zdravili z odmerkom 150 mg vismodegiba na dan. Mediana starosti bolnikov je bila 62 let. Primarni cilj raziskave je bil objektivni delež odgovora (ORR – objective response rate), kot ga je ocenila neodvisna ustanova za pregled (IRF – independent review facility). Objektivni odgovor je bil opredeljen

**Slika 2.** BCK na desnem nartu, pred pričetkom zdravljenja z vismodegibom



**Slika 3.** BCK po dveh ciklih zdravljenja: opazno je zmanjšanje tumorja



kot popolni ali delni odgovor, določen na dveh zaporednih ocenjevanjih, med katerima so minili vsaj 4 tedni. Rezultati raziskave po oceni IRF so pokazali, da je bil objektivni odgovor pri bolnikih z mBCK 33,3-odstoten (n = 33; 95 % IZ; 19,2–51,8) in pri bolnikih z lnBCK 47,6-odstoten (n = 63; 95 % IZ; 30,5–56,0). Popolni odgovor je bil ugotovljen pri 14 bolnikih z lnBCK oziroma 22,2 %. Nadalje 54 % bolnikov z lnBCK ni imelo histopatoloških znakov bazalnoceličnega karcinoma po 24 tednih zdravljenja (13, 15). Na kongresu ASCO 2014 so predstavili končno analizo podatkov dolgotrajnega spremljanja bolnikov, vključenih v raziskavo ERIVANCE BCC, 30 mesecev po primarni analizi. Končni izidi raziskave po oceni raziskovalcev so pokazali znatno povečanje trajanja objektivnega odziva na zdravljenje pri bolnikih z lnBCK, kjer se je mediana trajanja objektivnega odgovora (mDOR – median duration of response) potrojila v primerjavi s primarno analizo: mDOR (lnBCK) = 26,2 (9,0–37,6) meseca. Mediana trajanja objektivnega odgovora se je povečala tudi pri bolnikih z mBCK: mDOR (mBCK) = 14,8 (5,6–17,0) meseca. Vismodegib je bistveno zmanjšal tumorske lezije, kot jih opredeljuje objektivna stopnja odgovora – za lnBCK pri 60,3 % bolnikov (95 % IZ; 47,2–71,7) in za mBCK pri 48,5 % bolnikov (95 % IZ; 30,8–66,2) (16) Med poročanimi neželenimi učinki je večina opredeljenih kot blagi ali zmerni (stopnje 1 in stopnje 2). Neželene učinke stopnje 3 so poročali pri

**Slika 4.** BCK po 20 tednih zdravljenja z vismodegibom



**Slika 5.** BCK po 32 tednih zdravljenja z vismodegibom: viden je dober odgovor na zdravljenje



približno tretjini bolnikov, medtem ko so neželeni učinki višje stopnje zanemarljivi. Med najpogostejšimi neželenimi učinki stopnje 3 navajajo izgubo teže (8,7 %), mišične krče (5,8 %) in utrujenost (3,8 %) (13–15). V analizi prvih 500 bolnikov iz raziskave STEVIE pa poročajo o odgovoru na zdravljenje v 64,9 %, od tega 32,7 % popolnih odgovorov in 32,8 % delnih odgovorov, mirovanje bolezni pa je imelo 26,6 % bolnikov (17). Seveda naj poudarim, da je to analiza prvih 500 bolnikov od 1.229 vključenih in se bodo končni rezultati verjetno

malo razlikovali od teh. V zadnje omenjeno raziskavo so bili vključeni tudi bolniki iz Slovenije.

Učinkovitost zdravljenja je razvidna iz slik 2–5, bolnika, ki je pričel zdravljenje z vismodegibom v februarju 2013 in je prejel 25 ciklov zdravljenja.

Zdravljenje z vismodegibom je učinkovito, z zadovoljivim varnostnim profilom in bolnikom z napredovalim ali metastatskim BCK nudi novo možnost zdravljenja tam, kjer lokalni načini zdravljenja niso mogoči ali niso več učinkoviti.

## Literatura

1. Rak v Sloveniji 2011, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2014.
2. Ridky TW. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 484–501.
3. Update of the Guideline on Basal Cell Carcinoma. Developed by the Guideline Subcommittee "Basal Cell Carcinoma" of the European Dermatology Forum Dostopno na [www.euroderm.org](http://www.euroderm.org) 19. 4. 2014.
4. Lear W, Dahlke E, Murray CA. Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2007; 11: 19–30.
5. Walling HW et al. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23: 389–402.
6. Clinical practice guide: Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide for the clinical management in Australia. Australian Cancer Network 2008. Dostopno na [www.cancer.org.au/skincancerguides](http://www.cancer.org.au/skincancerguides) 19. 4. 2014.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. Verzija 2.2014. Dostopno na [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) 19. 4. 2014.
8. Epstein EH et al. Basal cell Carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 743–754.
9. Mohan SV, et al. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Derm Rep* 2014; 3: 40–45.
10. McCusker M et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis depend on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014; 50: 774–83.
11. Scales SJ et al. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer and implications for therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 303–312.
12. Rubin LL et al. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 1026–1033.
13. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2171–9.
14. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 2180–8.
15. Sekulic A et al. Survival of patients With Metastatic Basal Cell Carcinoma and Distant Metastases: The Effect of Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor. Presented at the 8th World Congress of Melanoma; July 17–20, 2013; Hamburg, Germany.
16. Sekulic A et al. Long-term Safety and Efficacy of Vismodegib in patients With Advanced Basal Cell carcinoma: Final Update (30-months) of the Pivotal ERIVANCE BCC Study. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (supp; abstr 9013).
17. Dreno B, Kunstfeld R, Grob JJ et al. Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Advanced Basal Cell Carcinoma: an interim Analysis of the STEVIE in 500 patients. Presented at the Society for Melanoma Research 2014; November 13–16 2014; Zurich, Switzerland.