
Sistemsko zdravljenje bazalnoceličnega karcinoma kože (BCC) Systemic treatment of basal cell carcinoma of the skin

Janja Ocvirk^{1,2,3}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

³Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, Izola

Povzetek

Ne-melanomski kožni rak je eden najpogostejših rakov na svetu. Karcinom bazalnih celic (BCC) predstavlja 75% -80% vseh rakov kože. BCC raste počasi in ga pogosto odkrijemo zgodaj.

Večino primarnih bazalnoceličnih karcinomov zdravimo kirurško ali pri površinskih lezijah z ne-kirurškimi metodami. Tveganje za ponovitev povečujejo velikost tumorja, slabo definiranimi robovi lezije, agresiven histološki podtip in prejšnja ponovitev. V nekaterih primerih lahko tumor uniči okolna tkiva (mišice, kosti, hrustanec itd.) zaradi dolgotrajne odsotnosti zdravljenja ali agresivnosti tumorja (lokalno napredovala oblika BCC – lnBCC). V izjemno redkih primerih BCC napreduje v oddaljena tkiva (metastatski BCC – mBCC). Pri večkratnih lokalnih ponovitvah ali pri invaziji okolnih/oddaljenih struktur (lnBCC/mBCC), kjer kirurgija in/ali obsevanje nista primerni, je pomemben multidisciplinarni pristop pri obravnavi bolnika. Rezultati zdravljenja z vismodegibom in sonidegibom kažejo na bistveno zmanjšanje velikosti multiplih lezij in števila novonastalih lezij pri bolnikih z Gorlinovim sindromom. Najbolj pogosti neželeni učinki so mišični krči, spremembe okusa, izguba las in utrujenost. V primeru ko omenjeno zdravljenje ni več učinkovito, lahko pri napredovali boleznih bolnike zdravimo v drugi liniji tudi z imunoterapijo z zaviralci nadzornih točk, proti- PD-1 protitelesi.

Ključne besede: Bazalnocelični karcinom kože, Razsejana bolezen, zaviralci ježkone poti, vismodegib, Imunoterapija

Abstract

Non-melanoma skin cancer is one of the most common cancers in the world. Basal cell carcinoma (BCC) accounts for 75%-80% of all skin cancers. BCC grows slowly and is often detected early.

Most primary basal cell carcinomas are treated surgically or, in the case of superficial lesions, with non-surgical methods. The risk of recurrence is increased by tumor size, poorly defined margins of the lesion, aggressive histological subtype and previous recurrence. In some cases, the tumor can destroy the surrounding tissues (muscles, bones, cartilage, etc.) due to the long-term absence of treatment or the aggressiveness of the tumor (locally advanced form of BCC – lnBCC). In extremely rare cases, BCC progresses to distant tissues (metastatic BCC – mBCC). In case of multiple local recurrences or invasion of surrounding/distant structures (lnBCC/mBCC), where surgery and/or radiation are not suitable, a multidisciplinary approach is important in the treatment of the patient. The results of treatment with vismodegib and sonidegib show a significant reduction in the size of multiple lesions and the number of new lesions in patients with Gorlin syndrome. The most common side effects are muscle cramps, changes in taste, hair loss and fatigue. In the event that the aforementioned treatment is no longer effective, patients with advanced disease can also be treated in the second line with immunotherapy with checkpoint inhibitors, anti-PD-1 antibodies.

Key words: Basal cell carcinoma of the skin, Disseminated disease, hedgehog pathway inhibitors, vismodegib, Immunotherapy

1. Uvod

Nemelanomski kožni rak nastane z maligno transformacijo keratinocitov. BCC predstavlja okoli 80% nemelanomskega kožnega raka. Najbolj pomemben etiološki dejavnik za nastanek kožnega raka je izpostavljenost UV sevanju. Poleg tega imajo večje tveganje za nastanek BCC svetlopolti, svetlolasi, rdečelasi, ljudje s svetlimi očmi tisti, ki so imeli opekline v otroštvu, genska predispozicija – Gorlinov

sindrom in Xeroderma pigmentosum. Večje tveganje za nemelanomske kožne rake imajo tudi bolniki s kroničnimi vnetji kože, bolniki, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje. Tveganje povečuje tudi izpostavljenost ionizirajočemu sevanju, kancerogenim snovem, obiskovanje solarijev ter starost.

Zgodnje zdravljenje BCC je najbolj učinkovito in ima najboljše izhode. Zgodnje zdravljenje zajema lokalne načine zdravljenja – operacijo, obsevanjem, zmrzovanje, lasersko ablacijo...

V večini primerov BCC lokalno zdravljenje zadostuje, v manjšem številu primerov pa imajo bolniki tudi lokalno napredovalo bolezen ali pa se izjemoma redko razvijejo tudi oddaljeni zasevki. Ko pride do napredovale boplezni, pa je zdravljenje sistemsko

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 BCC, kjer pa lokalni načini niso več učinkoviti ali mogoči. Napredovala oblika BCC (nBCC), ki obsega lokalno napredovalo (lnBCC) in metastatsko obliko (mBCC), dramatično vpliva na kakovost življenja bolnika. V nekaterih primerih bolezni 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). Metastatski BCC je zelo malignen in ima slabo prognozo. Mediana preživetja je 8-14 mesecev, 5-letno preživetje je samo 10%.

Pri opredelitvi napredovale oblike BCC in posledično odločitvi za zdravljenje so v pomoč spodnji kriteriji:

- Velikost - velikost lezije ≥ 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. Spremembe v sistemskem zdravljenju so prinesla spoznanja o nenormalni aktivaciji signalne poti Hedgehog in razvoj učinkovine vismodegib.

Pri razvoju BCC igra pomembno vlogo nenormalna aktivacija ježkove 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* (Smoothed Transmembrane Protein) ter transkripcijski faktorji *GLI* (Glioma Associated Oncogene). Zaviranje signalne poti HH uravnava transmembranski protein *PTCH*. Kadar je prisoten zunajcelični ligand *Hh*, le ta z vezavo na *PTCH* sproži signaliziranje preko *SMO*, ki povzroči normalno aktiviranje transkripcijskih faktorjev *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) BCC in povečano tveganje za nastanek meduloblastoma.

Zdravili vismodegib in sonidegib sta peroralna selektivna zaviraleca 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. Opravljenh je bilo več kliničnih raziskav kjer so bolnike z napredovalim ali metastatskim BCC, med katerimi so bili tudi bolniki z Gorlinovim sindromom, zdravili z vismodegibom ali sonidegibom.

Pri manjši skupini bolnikov z BCC (manj kot 1%), pri katerih se bolezen ne zdravi, ali predhodno zdravljenje ni bilo uspešno, se rak lahko širi v kožo, kosti in druga tkiva in se imenuje napredovali BCC. Napredovali BCC obsega lokalno napredovali BCC in metastatski BCC z oddaljenimi metastazami. Bolniki

z napredovalo obliko BCC imajo rakave spremembe na koži, ki niso primerne za operacijo ali bi operacija povzročila večje deformacije (npr. zaradi lege tumorja na obrazu). Metastatski BCC je zelo malignen in ima slabo prognozo. Mediana preživetja je 8-14 mesecev, 5-letno preživetje je samo 10%. Pri bolnikih z napredovalim BCC, za katere operacija ni primerna, zdravimo z zaviralci ježkove signalne poti (Hedgehog signaling). Signaliziranje po tej poti preko SMO (smoothed transmembrane protein) povzroči aktiviranje in jedrno lokalizacijo transkripcijskih faktorjev GLI (Glioma Associated Oncogene) in indukcijo ciljnih genov ježkove poti. Številni od teh genov so vključeni v proliferacijo, preživetje in diferenciacijo. Zdarvili iz te skupine sta Vismodegib in Sonidegib. Vežeta se na beljakovino SMO in tako blokirata prenos signalov po ježkovi poti.

Vismodegib je namenjen zdarvljenju tako lokalno napredovale bolezni, kot tudi metastatske, medtem ko je sonidegib samo za bolnike z lokalno napredovalo bolezni.

V Sloveniji imamo na voljo Vismodegib že vrsto let. Namenjeno je bolnikom z napredovalim ali metastatskim BCC, med katerimi so tudi bolniki z Gorlinovim sindromom.

Odgovor na zdarvljenje je pri metastatskih bolnikih je 33,% in 47% pri lokalno napredovali bolezni glede na RECIST kriterije. Mirovanje bolezni ugotovljajo pri 60% bolnikov v metastatski skupini in 35% v lokalno napredovali skupini. Najpogosteje opisovani neželeni učinki so mišični spazmi, ki se pojavijo pri več kot polovici bolnikov, sledi alopecija, motnje okusa, izguba apetita in telesne teže, lahko pa tudi splošne slabo počutje. Večinoma so nizke stopnje (1,2) redko stopnje 3 in izjemoma stopnje 4. Toksičnost, povezana z zdravljenjem, povzroči prekinitev pri približno eni tretjini bolnikov, ki prejemajo vismodegib Standardnega pristopa k intermitentnemu zdravljenju ni; možnosti vključujejo dajanje vismodegiba v odmerku 150 mg na dan v trimesečnih intervalih, ki se izmenjujejo z dvomesečnimi premori zdravljenja, ali po 150 mg vsak drugi dan. Poleg tega pri bolnikih, ki dosežejo popoln odziv na vismodegib in ne prenašajo zdravljenja, alternativni pristop vključuje prekinitev zdravljenja z možnostjo ponovnega uvedbe zdravljenja v času ponovitve bolezni. Urniki ponovnega zdravljenja so lahko odvisni tudi od razrešitve toksičnosti, pa tudi od pripravljenosti bolnika, da ponovno začne zdravljenje.

V s placebom kontroliranem preskušanju faze II (MIKIE) je bilo 229 bolnikov z več napredovalimi BCC naključno razporejenih v enega od dveh intervalnih shem odmerjanja vismodegiba za skupno 72 tednov (18 mesecev). Prva skupina je prejela vismodegib po 150 mg na dan v trimesečnih intervalih, izmenično s placebom v dvomesečnih intervalih, medtem ko je druga skupina prejela vismodegib po 150 mg na dan v začetnih šestmesečnih intervalih, ki so jim sledili izmenični dvomesečni intervali placebo in vismodegib. Obe shemi sta pokazali podobno zmanjšanje povprečnega skupnega števila BCC na koncu zdravljenja glede na izhodiščno vrednost (63 proti 54 odstotkov) in primerljive profile toksičnosti

Bolnike, ki prejemajo vismodegib, je treba spremljati tudi glede novih kožnih lezij, vključno s kožnim SCC. Razmerje med vismodegibom in kasnejšim razvojem kožnega SCC ni jasno; nekatere opazovalne študije kažejo na povečano incidenco kožnega SCC z uporabo vismodegiba, medtem ko druge niso odkrile takšne povezave.

Za lezije, ki se nahajajo na kozmetično ali funkcionalno zahtevnih območjih, bi morali dermatologi, kirurgi, radioterapevti in drugi razpravljati o prednostih in slabostih različnih možnosti zdravljenja na multidisciplinarnih timih z internisti onkologi, pred prvo odločitvijo o zdarvljenju. V kliničnih raziskavah se izkazalo, da pri bolnikih z lezijami v področju oči z zdravljenjem z vismodegibom lahko ohranimo vid, kar pa en drži za zdravljenje z RT ali kirurgijo.

Za bolnike z lokalno napredovalimi ali metastatskimi BCC, ki niso primerni za nadaljnje kurativno lokoregionalno zdravljenje (npr. kirurški poseg ali RT) in pri katerih je BCC napredoval ali ne prenašajo zaviralca ježkove poti, ponuja Cemiplimab možnost podaljšane odziva na zdravljenje in ga ta populacija bolnikov tudi dobro prenaša

Rezultati klinične raziskave z zaviralcem PD-1 cemiplimabom pri bolnikih z napredovalim bazalnoceličnim karcinomom (BCC), ki so napredovali ob zdravljenju z zaviralcem ježkove poti ali ga niso prenašali kažejo klinično pomembne in trajne odzive pri tej skupini bolnikov, za katere ni odobrenega nobenega drugega zdravljenja. V preskušanju je bila objektivni delež odgovora (ORR) pri bolnikih (n = 84) z lokalno napredovalo bolezni 29% (95% CI: 19% -40%), ocenjeno trajanje odziva (DOR) pa je presegalo eno leto v 85% bolnikov. Trajna stopnja nadzora bolezni (DCR - odgovor ali stabilna bolezen, ki traja vsaj 6 mesecev) je bila 60% (95% CI: 48% -70%). V predhodni analizi bolnikov (n = 28) z metastatsko

boleznijo je bil ORR 21% (95% IZ: 8% -41%), pri čemer je ocenjeno, da je DOR več kot eno leto presegel 83% pri bolnikih z odgovorom na zdravljenje. Vsi podatki so bili ocenjeni z neodvisnim centralnim pregledom. V tem preskusu ni bilo novih varnostnih signalov. Med 132 bolniki, (84 lokalno napredovalih in 48 metastatskih), je 95% bolnikov doživelo neželen dogodek, 32% bolnikov je imelo resen neželen dogodek pri 13% pa je bilo prekinjeno zdravljenje zaradi neželenega učinka. Primarni cilj raziskave je bil odgovor na zdravljenje, sekundarni celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni, trajanje odziva, varnost in kakovost življenja. Na dokončne rezultate bo potrebno še počakati, vendar pa že objavljeni pomenijo učinkovito zdravljenje v drugi liniji in tako novo možnost za te bolnike.

Sitemska terapija, kot sta kemoterapija ali itraconazol, je na voljo za bolnike, ki so napredovali ali niso primerni za zdravljenje z imunoterapijo. Vendar pa so te možnosti manj učinkovite saj razpoložljivi podatki kažejo na omejeno stopnjo odziva za ta zdravljenja. Kemoterapija s kombinacijo karboplatina in paklitaksela je lahko učinkovita pri zdravljenju neodzivnih metastatskih BCC, pri nekaterih bolnikih pa so opazili popolne odzive. Zaradi redkosti metastatskega BCC pristop k sistemskemu zdravljenju temelji predvsem na poročilih opazovalnih primerov.

Itraconazol, je močan zaviralec signalne poti hedgehog. Čeprav ima itraconazol omejeno učinkovitost pri bolnikih z BCC, ki je odporen na zdravljenje, je to možnost zdravljenja, ki jo dobro prenašajo in se lahko daje peroralno in se uporablja v okoljih z omejenimi viri, kjer zaviralci ježeve poti, imunoterapija ali kemoterapija niso na voljo. V eni opazovalni študiji so itraconazol ovrednotili pri 19 bolnikih s povprečno 4,8 kožnih BCC na bolnika. Osem bolnikov je imelo zmanjšanje tumorja in ponovno epitelizacijo. Opozoriti je treba, da se nobeden od treh bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z vismodegibom, ni odzval.

Viri

- Ridky TW. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:484-501.
- Epstein EH et al. Basal cell Carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008;8: 743-754.
- Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017; 86:334.
- Lewis KD, Fury MG, Stankevich E, et al. Phase II study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC) who experienced progression of disease on, or were intolerant of prior hedgehog pathway inhibitor (HHI) therapy [published online October 29, 2018]. *Ann Oncol*. doi: 10.1093/annonc/mdy288.111.
- Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:404
- Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:745