

**Monika Słowińska¹, Aldona Maciąg¹, Monika Dudzisz-Śledź², Izabela Łasińska³,
 Tomasz Świtaj², Hanna Koseła-Paterczyk², Aleksandra Bolewska¹, Katarzyna Wróbel¹,
 Paweł Golusiński^{4, 5, 6}, Jacek Mackiewicz^{3, 7, 8}, Piotr Rutkowski², Witold Owczarek¹**

¹Klinika Dermatologiczna, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie

²Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

³Oddział Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁴Pracownia Biologii Nowotworów Głowy i Szyi, Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁵Katedra Otorinolaryngologii i Chirurgii Szczerkowo-Twarzowej, Uniwersytet Zielonogórski

⁶Klinika Chirurgii Głowy, Szyi i Onkologii Laryngologicznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii

⁷Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁸Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii

Wismodegib w leczeniu zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry — polskie doświadczenia kliniczne w ramach programu lekowego

Vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma — Polish clinical experience in the frame of therapeutic program

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Słowińska M, Maciąg A, Dudzisz-Śledź M et al. Vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma — Polish clinical experience in the frame of therapeutic program. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 139–149. DOI: 10.5603/OCP.2018.0041.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Monika Słowińska

Klinika Dermatologiczna, Wojskowy Instytut
 Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny

Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie

e-mail: monika.slowinska@yahoo.com

STRESZCZENIE

Wstęp. Wismodegib to małowzrostkowy inhibitor szlaku sygnałowego Hedgehog zarejestrowany do leczenia pacjentów, u których stwierdzono raka podstawnokomórkowego w fazie choroby przerzutowej lub miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapeutycznego. Od 1 stycznia 2017 roku dostępne jest na terenie Polski leczenie w ramach programu lekowego refundowanego przez NFZ.

Celem pracy była analiza grupy chorych zakwalifikowanych do terapii wismodegibem, uwzględniająca ocenę częstości występowania działań niepożądanych wraz z określeniem ich stopnia nasilenia według CTCAE oraz wyniki leczenia po 6 i 12 miesiącach zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Materiał i metody. Dane dotyczące chorych pochodziły z trzech ośrodków, które w sumie prowadziły 42/78 (53,8%) pacjentów leczonych w Polsce od początku trwania programu lekowego. Czas leczenia chorych był bardzo zróżnicowany i zawierał się pomiędzy 3 tygodniami a 68 miesiącami. Mediana czasu leczenia wyniosła 8,25 miesiąca (0,75–68), mediana czasu obserwacji pacjentów leczonych krócej lub dłużej niż 12 miesięcy — wyniosła odpowiednio 8 miesięcy (6–11) i 14 miesięcy (12–68).

Wyniki. Podsumowanie danych po 6 i 12 miesiącach leczenia było możliwe odpowiednio u 29/42 i 17/42 chorych. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 3/29 (10,3%) oraz u 3/16 (17,6%) pacjentów po odpowiednio 6 i 12 miesiącach leczenia, częściową odpowiedź odnotowano odpowiednio u 13/29 (44,8%) i 5/16 (29,4%) pacjentów, stabilizację choroby uzyskano odpowiednio u 13/29 (44,8%) i 8/16 (50,0%). Progresję choroby stwierdzono u 7 z 42 chorych (16,6%) w okresie 3–28 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Odnotowano 1 przypadek zgonu z powodu progresji choroby u pacjenta z obecnymi przerzutami do mózgu w momencie kwalifikacji do udziału w programie. Działania niepożądane wystąpiły u 31/42 (73,8%), a liczne działania nie-

pożądane u tego samego pacjenta wystąpiły u 22/42 (52,3%) chorych. Nie odnotowano żadnego przypadku poważnych działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: wismodegib, rak podstawnkomórkowy, wskaźnik odpowiedzi na leczenie, działania niepożądane

ABSTRACT

Introduction. Vismodegib is a small-molecule inhibitor of the sonic hedgehog pathway, registered for the treatment of patients with metastatic or locally advanced basal cell carcinoma, who were disqualified from surgical excision or radiotherapy. The full treatment refund from the National Health Fund has been available in Poland since 1st January 2018. The aim of the study was to analyse the frequency of occurrence of adverse events based on CTCAE and the treatment results based on the RECIST 1.1 criteria, in a group of patients treated for six or 12 months with vismodegib.

Material and methods. The patient database was gathered from three sites and consisted of 42 patients, who represented 53.8% of the patients treated with vismodegib in Poland. The duration of the treatment ranged between three weeks and 68 months. The median of the treatment period was 8.25 months (0.75–68); the median of the observation of patients treated for less than 12 months was eight months (6–11), and for those treated for more than 12 months it was 14 months (12–68).

Results. The summary of the treatment results after six and 12 months was performed on 29/42 and 17/42 patients accordingly. Complete response was achieved in 3/29 (10.3%) and 3/16 (17.6%) patients after six and 12 months of treatment, respectively, partial response in 13/29 (44.8%) and 5/16 (29.4%) patients, respectively, and stable disease in 13/29 (44.8%) and 8/16 (50.0%) patients, respectively. Progression of the disease was experienced by 7/42 (16.6%) patients within the period of 3–28 months of treatment. One patient with brain metastases died due to the progression of the disease. Adverse events were reported in 31/42 (73.8%) patients, more than one adverse event in a single patient was reported in 22/42 (52.3%) patients. No serious adverse events were observed.

Key words: vismodegib, basal cell carcinoma, treatment response rate, adverse events

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 177–188

Wstęp

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Chorób Nowotworowych zachorowalność na raki skóry w populacji polskiej w 2010 roku wynosiła u mężczyzn 6,8%, u kobiet — 7,5% [1]. Współczynnik standaryzowany dla mężczyzn powyżej 65. roku życia wynosił w 2010 roku 146,4, a dla kobiet — 96,8. Liczba zarejestrowanych zachorowań na raka skóry wynosiła w 2010 roku ponad 10 000 przypadków. Dokładny wskaźnik zachorowalności na raka skóry w Polsce nie jest znany z powodu niedostatecznej zgłaszalności nowotworów skóry do rejestru nowotworów. Odniesieniem do populacji europejskiej może być badanie duńskie, które wykazało w 2005 roku zachorowalność na raka podstawnkomórkowego (BCC, *basal cell carcinoma*) wśród kobiet powyżej 65. roku życia — 6074 przypadków/100 tysięcy, a wśród mężczyzn — 6347 przypadków/100 tysięcy oraz 5–6-krotny wzrost zachorowań w latach 1973–2008. Autorzy badania prognozują na podstawie dotychczasowych danych statystycznych, że w 2020 roku zachorowalność w grupie powyżej 65. roku życia wyniesie odpowiednio 16 282/100 tysięcy u kobiet i 20 019/100 tysięcy u mężczyzn [2].

Rak podstawnkomórkowy cechuje się nieznaczną i miejscową złośliwością oraz powolnym wzrostem. Skłonność do tworzenia przerzutów oblicza się na około 0,0028–0,55% [3]. Występuje najczęściej u pa-

cjentów powyżej 65. roku życia (stanowiących ponad 95% przypadków) i lokalizuje się głównie w okolicy twarzy, z czego 30% w obrębie nosa, 7% — wokół oczodołu, około 6% zmian dotyczy ucha. Wystąpienie jednego BCC wiąże się z 40-procentowym ryzykiem wystąpienia kolejnego w ciągu 5 lat, jeśli występował więcej niż jeden BCC, ryzyko kolejnych wzrasta do 75% [2, 3].

Wismodegib to lek małowcząsteczkowy należący do grupy inhibitorów szlaku sygnałowego Hedgehog (Hh), który został zarejestrowany przez *Food and Drug Administration* (FDA) i *European Medicines Agency* (EMA) na podstawie wyników badań ERIVACE i STEVIE do leczenia pacjentów, u których stwierdzono objawowego raka podstawnkomórkowego z przerzutami (mBCC, *metastatic basal cell carcinoma*) lub miejscowo zaawansowanego raka podstawnkomórkowego (laBCC, *locally advanced basal cell carcinoma*) niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapeutycznego [4–6]. Od 1 stycznia 2017 roku wismodegib jest dostępny dla pacjentów w Polsce w ramach programu lekowego refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Ostateczna kwalifikacja pacjentów do programu jest przeprowadzana przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Chorych na Raka Podstawnkomórkowego Skóry, powołany przez Prezesa NFZ. W okresie od 01.08.2017 roku do 30.09.2018 roku leczenie wismodegibem rozpoczęło w Polsce 78 chorych.

Cel pracy

Celem pracy była analiza grup chorych zakwalifikowanych do terapii wismodegibem, ocena częstości występowania działań niepożądanych wraz z określeniem ich stopnia nasilenia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) oraz podsumowanie wyników leczenia po okresie 6 i 12 miesięcy. Dane dotyczące chorych pochodziły z trzech ośrodków: Kliniki Dermatologicznej Wojskowego Instytutu Medycznego, Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie, Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie i Oddziału Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wymienione ośrodki prowadziły łącznie 42 z 78 (53,8%) pacjentów leczonych wismodegibem na terenie całej Polski.

Pacjenci i metody

Analizie poddano 42 pacjentów (30 mężczyzn i 12 kobiet) w wieku 33–87 lat, średnia wieku wynosiła 63,2 roku. Wszyscy pacjenci zostali zakwalifikowani zgodnie z kryteriami włączenia do programu w związku z obecnością potwierdzonego histopatologicznie, zaawansowanego miejscowo raka podstawnkomórkowego, u 7 spośród 42 pacjentów dodatkowym kryterium włączenia było współwystępowanie przerzutów (do OUN 1/9, wątroby 1/9, płuc 5/9, węzłów chłonnych 1/9 i kości 1/9). Ponadto 5/42 pacjentów miało zdiagnozowany zespół Gorlina-Goltza (GGS, *Gorlin-Goltz syndrome*). Na etapie kwalifikacji do udziału w programie wszyscy pacjenci zostali zdyskwalifikowani z możliwości dalszego leczenia chirurgicznego i radioterapeutycznego. Spośród 42 pacjentów 27 było uprzednio leczonych chirurgicznie, 16 było poddawanych radioterapii, a 4 chemioterapii; 2/42 pacjentów było nieskutecznie leczonych trzema, a 13/42 pacjentów dwiema powyższymi metodami. Wszyscy pacjenci spełniali pozostałe kryteria udziału w programie, tj.: laboratoryjne, diagnostyki obrazowej i skali sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) zgodnie z wytycznymi NFZ [7, 8]. Lek pod postacią kapsułek był przyjmowany doustnie w jednorazowej dobowej dawce 150 mg. Leczenie było kontynuowane do czasu wystąpienia kryteriów wyłączenia: udokumentowanej progresji w trakcie stosowania leku, wystąpienia objawów nadwrażliwości na wismodegib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wystąpienia działania niepożądanego uniemożliwiającego dalsze leczenie oraz rezygnacji pacjenta z dalszego leczenia. Przeciwwskazaniem do leczenia wismodegibem był okres ciąży oraz karmienia piersią. W trakcie terapii

oraz po jej zakończeniu konieczne było stosowanie skutecznej antykoncepcji z uwagi na teratogenność leku — w przypadku kobiet przez 2 lata, a mężczyzn — przez 2 miesiące. Czas trwania leczenia w grupie 42 chorych wahał się pomiędzy 3 tygodniami a 68 miesiącami. Analizie występowania poszczególnych działań niepożądanych oraz stopnia ich nasilenia ocenionego według CTCAE wersja 5.0 poddano wszystkich 42 pacjentów [9]. Chorzy byli starannie monitorowani co 2–3 miesiące za pomocą badań przedmiotowego i podmiotowego, badań laboratoryjnych, dokumentacji fotograficznej i badań obrazowych [8]. Odpowiedź na leczenie oceniano według RECIST 1.1. po 6 i 12 miesiącach, odpowiednio u 29/42 i 17/42 chorych [10]. Wykazano także powód zakończenia leczenia oraz czas do progresji u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Zestawienie wszystkich zebranych danych dotyczących badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Wyniki

Podsumowanie wyników leczenia 42 pacjentów przedstawiono w tabelach 2 i 3. Jedynie 29 pacjentów zakończyło, jak dotąd, 6-miesięczną terapię, a 17 z nich — 12-miesięczną. W tej ostatniej grupie znalazło się 3 pacjentów ze stwierdzanymi przerzutami. Czas leczenia chorych był bardzo zróżnicowany i zawierał się między 0,75 a 68 miesiącami, a mediana czasu leczenia wyniosła 8,25 miesiąca. Wśród pacjentów, którzy byli leczeni poniżej 12 miesięcy, mediana obserwacji wyniosła 8 miesięcy, natomiast wśród pacjentów leczonych ponad 12 miesięcy mediana obserwacji wyniosła 14 miesięcy.

W tabeli 4 przedstawiono wyniki skuteczności leczenia po 6 i 12 miesiącach w grupie badanej w porównaniu z wynikami z badań: ERIVANCE, STEVIE i EAS (*Expanded access study*). Należy jednak zwrócić uwagę na znaczne różnice w liczebności poszczególnych grup chorych, a także odsetek mBCC w grupie badanej oraz na czas trwania leczenia [4, 5, 11].

W tabeli 5 przedstawiono podsumowanie występowania działań niepożądanych występujących wśród 42 pacjentów w porównaniu z wynikami ERIVANCE, STEVIE i EAS. Należy dodać, iż spośród 42 pacjentów 7 przerwało leczenie z powodu progresji choroby i nie odnotowano żadnego przypadku dyskontynuacji leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które chociaż dotyczyły 73,8% pacjentów, to w 74,3% miały nasilenie G1, a w 23% — G2 według CTCAE wersja 5.0. Należy także podsumować, że częstość odnotowanych działań niepożądanych zarówno sumarycznie, jak i w odniesieniu do poszczególnych objawów/dolegliwości była istotnie niższa niż wykazano w cytowanych badaniach ERIVANCE, STEVIE i EAS [4, 5, 11].

Tabela 1. Zestawienie danych dotyczących pacjentów 42 leczonych wismodegibem (COI — Centrum Onkologii — Instytut; WIM — Wojskowy Instytut Medyczny, SKUMP — Szpital Kliniczny UM w Poznaniu)

Numer pacjenta/ /nazwa ośrodka	Płeć: K — kobieta, M — mężczyzna	Wiek	Rozpoznanie: BCC przerzutowy — 1 BCC miejscowo zaawansowany — 2	Umiejsco- wienie prze- rzutów	Wcześniej- sze leczenie (Chirurgi- czne — C Radioter- pia — R Chemoitera- pia — ChT)	Odpowiedź po 6 miesiącach leczenia wg RECIST 1.1. (CR, PR, SD, PD)	Odpowiedź po 12 mie- siącach leczenia wg RECIST 1.1. wg RECIST 1.1. /miesiące	Całkowity czas trwania terapii/	Działanie niepożądane (AE) wg CTCAE wersja 5.0	Powód zakończenia leczenia: z powodu AE — 1, z powodu PD — 2, inne — 3	Zgon Tak (T)/ /Nie (N)
1 SKUMP	M	68	2		C	CR	CR	60	Wypadanie włosów G1		
2 SKUMP	M	75	2		C, R	PR	PR	8	Brak apetytu G2		
3 SKUMP	M	76	2		0	PR	PR	8	Oslabienie siły mięśniowej G1, brak apetytu G2		
4 SKUMP	M	56	2		C, R	PR	PR	7	0		
5 SKUMP	M	86	2		C, R (brachyterapia)	0	0	4	0		
6 SKUMP	M	61	2		C	0	0	2	0		
7 SKUMP	M	68	2		0	0	0	2	0		
1 COI	K	76	2		0			3.5	0		
2 COI	M	62	2		R			2.5			
3 COI	K	72	2		C, ChT	PR	PR	12	0		
4 COI	M	68	2		C,	SD	SD	12	Oslabienie ogólne G1 Utrata łaknienia G2		
5 COI	K	85	2		C			0,75	0		
6 COI	K	82	2		R	SD	SD	14	Skurcze mięśni G1		
7 COI	M	53	2		C	SD	SD	14	Skurcze mięśni G1 Oslabienie łaknienia G1 Zaburzenia smaku G1 Wypadanie włosów G1		
8 COI	K	61	2		0	SD	SD	8	Skurcze mięśni G1 Oslabienie łaknienia G1 Bóle głowy G1 Suchość skóry twarzy G1		

→

Tabela 1 (cd.). Zestawienie danych dotyczących pacjentów 42 leczonych wismodegibem (COI — Centrum Onkologii — Instytut; WIM — Wojskowy Instytut Medyczny, SKUMP — Szpital Kliniczny UM w Poznaniu)

Numer pacjenta/ nazwa ośrodka	Płeć: K — kobieta, M — mężczyzna	Wiek	Rozpoznanie: BCC przerzutowy — 1 BCC miejscowo zaawansowany — 2	Umiejscowienie prze- rzutów	Wcześniejsze leczenie (Chirurgi- czne — C Radioter- pia — R Chemoitera- pia — ChT)	Odpowiedź po 6 miesiącach leczenia wg RECIST 1.1. (CR, PR, SD, PD)	Odpowiedź po 12 mie- siącach leczenia wg RECIST 1.1. wg RECIST 1.1. /miesiące	Całkowity czas trwania terapii/	Działanie niepożądane (AE) wg CTCAE wersja 5.0	Powód zakończenia leczenia: z powodu AE — 1, z powodu PD — 2, inne — 3	Zgon Tak (T)/ /Nie (N)
9 COI	K	86	2	0	0	PR	PR	3	Skurcze mięśni G1 Osłabienie łaknienia G1		
10 COI	K	64	2			PR	PR	12	Skurcze mięśni G1		
11 COI	M	75	2,1	Płuca	R	SD	SD	6	Zatorowość płucna G3		
12 COI	M	61	2,1	Kości	C, R			5	Anemia G3		
13 COI	K	66	2		0	PR	PR	20	Podwyższona aktywność CPK G1		
14 COI	M	70	2		C, R, ChT	PR	SD	20	Osłabienie łaknienia G1 Utrata masy ciała G1		
15 COI	M	61	2,1	Płuca	C, R	SD	SD	8,5	Podwyższona aktywność CPK G1		
16 COI	M	63	2		C	SD	SD	10	Podwyższona aktywność CPK G1		
17 COI	K	71	2	0	C, R			3	Osłabienie łaknienia G1 Bolesne skurcze mięśni G1		
18 COI	M	35	2,1	Płuca	C, R, ChT	SD	SD	28	Brak danych	2	N
19 COI	M	85	2	0	C	SD	SD	21	Osłabienie łaknienia G1 Bóle stawów G2 Bóle mięśni G2 Osłabienie (męczliwość) G2 Bóle brzucha G2 Spadek masy ciała G2 Skurcze mięśni G1		
20 COI	K	81	2,1	Płuca		SD	SD	7	Wypadanie włosów G1 Skurcze mięśni G1 Osłabienie łaknienia G1 Zaburzenia smaku G1	2	N

Tabela 1 (cd.). Zestawienie danych dotyczących pacjentów 42 leczonych wismodegibem (COI — Centrum Onkologii — Instytut; WIM — Wojskowy Instytut Medyczny, SKUMP — Szpital Kliniczny UM w Poznaniu)

Numer pacjenta/ nazwa ośrodka	Płeć: K — kobieta, M — mężczyzna	Wiek	Rozpoznanie: BCC — przerzutowy — 1 BCC miejscowo zaawansowany — 2	Umiejscowienie: prze- rzutów	Wcześniejsze leczenie (Chirurgiczne — C Radioterapia — R Chemoiterapia — ChT)	Odpowiedź po 6 miesiącach leczenia wg RECIST 1.1. (CR, PR, SD, PD)	Odpowiedź po 12 miesiącach leczenia wg RECIST 1.1. (CR, PR, SD, PD)	Całkowity czas trwania terapii/ /miesiące	Działanie niepożądane (AE) wg CTCAE wersja 5.0	Powód zakończenia leczenia: z powodu AE — 1, z powodu PD — 2, inne — 3	Zgon Tak (T)/ /Nie (N)
21 COI	M	87	2	Wątroba	C			3	Utrata łaknienia G1 Osłabienie ogólne G1	2	N
1 WIM	M	63	2	0	C	SD	SD	14	Zaburzenia smaku G1 Skurcze mięśni G2 Wypadanie włosów G2	2	N
2 WIM	M	60	2,1	Płuca, węzły chłonne śródpiersia	C, ChT	PR	PD	13	Zaburzenia smaku G1 Skurcze mięśni G1 Wypadanie włosów G1	2	N
3 WIM	M	69	2	0	C, R	SD	SD	16	Skurcze mięśni G2 Utrata smaku G2 Osłabienie (zmęczenie) G2 Nudności G2 Zmniejszenie apetytu G2 Utrata masy ciała G1	2	N
4 WIM	M	57	2	0	C, R	CR	CR	14	Skurcze mięśni G1 Wypadanie włosów G2		
5 WIM	M	39	2	0	C	PR	PR	12	Skurcze mięśni G1 Wypadanie włosów G2		
6 WIM	K	48	2	0	C, R	CR	CR	68	Skurcze mięśni G1 Wypadanie włosów G2		
7 WIM	M	33	2	0	C	PR	PR	13	Skurcze mięśni G1 Nudności G1 Wypadanie włosów G2 Utrata masy ciała G1		
8 WIM	M	55	2,1	OUN	C, R	SD	PD	12	0	3	T



Tabela 1 (cd.). Zestawienie danych dotyczących pacjentów 42 leczonych wismodegibem (COI — Centrum Onkologii — Instytut; WIM — Wojskowy Instytut Medyczny, SKUMP — Szpital Kliniczny UM w Poznaniu)

Numer pacjenta/ /nazwa ośrodk	Płeć: K — kobieta, M — mężczyzna	Wiek	Rozpoznanie: BCC przerzutowy — 1 BCC miejscowo zaawansowany — 2	Umiejscowienie prze- rzutów	Wcześniejsze leczenie (Chirurgi- czne — C Radioter- pia — R Chemoitera- pia — ChT)	Odpowiedź po 6 miesiącach leczenia wg RECIST 1.1. (CR, PR, SD, PD)	Odpowiedź po 12 mie- siącach leczenia wg RECIST 1.1. /miesiące	Całkowity czas trwania terapii/	Działanie niepożądane (AE) wg CTCAE wersja 5.0	Powód zakończenia leczenia: z powodu AE — 1, z powodu PD — 2, inne — 3	Zgon Tak (T)/ /Nie (N)
9 WIM	M	59	2	Kości	0	PR	11	Zaburzenia smaku G1 Skurcze mięśni G1 Wypadanie włosów G1	2	N	
10 WIM	M	75	2	0	C, R	PR	6,5	Zaburzenia smaku G1 Skurcze mięśni G1 Wypadanie włosów G1			
11 WIM	M	67	2	0	0	PR	6	Zaburzenia smaku G1 Skurcze mięśni G1 Wypadanie włosów G1			
12 WIM	M	48	2	0	C		3	Zaburzenia smaku i węchu G1 Skurcze mięśni G1 Osłabienie G1 Zwiększenie liczby wypróżnień G1			
13 WIM	M	83	2	0	0		3	Skurcze mięśni G1 Zaburzenia smaku G1			
14 WIM	K	80	2	0	0		1	0			

CR (complete response) — całkowita odpowiedź; PR (partial response) — częściowa odpowiedź; SD (stable disease) — stabilizacja choroby; PD (progressive disease) — progresja choroby; AE (adverse events) — działania niepożądane

Tabela 2. Zestawienie odpowiedzi na leczenie po 6 i po 12 miesiącach według kryteriów RECIST 1.1

Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST	Po 6 miesiącach leczenia (n = 29)	Po 12 miesiącach leczenia (n = 17)
CR	3 (10,3%)	3 (17,6%)
PR	13 (44,8%)	5 (29,4%)
ORR (CR + PR)	16 (55,1%)	8 (47%)
SD	13 (44,8%)	8 (50,0%)
PD	Stwierdzono u 7 spośród 42 chorych (16,6%):	
	— 1 po 3 miesiącach	
	— 0 po 6 miesiącach	
	— 1 po 7 miesiącach	
	— 1 po 11 miesiącach	
	— 1 po 12 miesiącach	
	— 1 po 13 miesiącach	
	— 1 po 16 miesiącach	
	— 1 po 28 miesiącach	

CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PD (*progressive disease*) — progresja choroby

Tabela 3. Zestawienie odpowiedzi na leczenie po 6 i po 12 miesiącach według kryteriów RECIST 1.1 pacjentów z przerzutami raka (7/42; spośród których 3 pacjentów było leczonych krócej niż 12 miesięcy, 1 pacjent był leczony 3 miesiące i dlatego nie został uwzględniony w zestawieniu)

Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST	Po 6 miesiącach leczenia (n = 6)	Po 12 miesiącach leczenia (n = 3)
CR	0	0
PR	1	0
SD	5	1
PD		2

CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PD (*progressive disease*) — progresja choroby

Dyskusja

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia wismodegibem zostały potwierdzone w wieloośrodkowym międzynarodowym badaniu bez randomizacji „ERIVANCE”, którego wyniki opublikowano w 2012 roku [4]. Grupa badana obejmowała 104 pacjentów z miejscowo zaawansowanym (laBCC; 71/104, spośród których ostatecznej analizie poddano 63 chorych) i przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym (mBCC; 33/104). Okres trwania leczenia wyniósł 0,7–18,7 miesiąca, a mediana — 10 miesięcy. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) w pierwszej grupie wyniósł 43% (95% CI 31–56; $p < 0,001$), a w drugiej — 30% (95% CI 16–48; $p = 0,001$), natomiast wskaźnik odpowiedzi (RR, *response rate*) — 21%. Stabilizację choroby (SD, *stable disease*) uzyskano odpowiednio u 64% i 38% pacjentów, natomiast progresję choroby (PD, *progression disease*) stwierdzono odpowiednio u 3% i 13% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, *median*

duration of response) trwała w obu grupach 7,6 miesiąca, a mediana czasu wolnego od progresji (PFS, *median progression-free survival*) — 9,5 miesiąca. Wyniki tego badania doprowadziły do zaaprobowania przez FDA i EMA wismodegibu w leczeniu zaawansowanego BCC.

Lacouture i wsp. w 2015 roku opublikowali wstępne wyniki prospektywnego wieloośrodkowego badania obserwacyjnego zaplanowanego na 8 lat, które ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa u około 750 pacjentów z zaawansowanym BCC stratyfikowanych do 3 grup terapeutycznych: C1 — pacjentów dotychczas nieleczonych wismodegibem, którzy otrzymają wismodegib, C2 — leczonych wcześniej wismodegibem, którzy będą poddani leczeniu chirurgicznemu oraz C3 — pacjentów z zespołem Gorlina-Goltza z zaawansowanym BCC lub licznymi niezaawansowanymi BCC, którzy mogli być uprzednio leczeni inhibitorami ścieżki *sonic Hedgehog* [12]. Badanie rozpoczęto w czerwcu 2012 roku, ale zostało zakończone przez sponsora w kwietniu 2017 roku z powodu wysokiego odsetka pacjentów, którzy

Tabela 4. Zestawienie skuteczności leczenia miejscowo zaawansowanego raka podstawnkomórkowego (laBCC) i raka podstawnkomórkowego z przerzutami (mBCC) grupy badanej z wynikami badań ERIVANCE, STEVIE i EAS [4, 5, 11]

Odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST	Po 6 miesiącach leczenia (n = 29/42)	Po 12 miesiącach leczenia (n = 17/42)	Wyniki badania STEVIE; mediana czasu leczenia: 9 mies. (laBCC) i 13 mies. (mBCC) (n = 482/499)	Badanie z rozszerzonego dostępu (EAS); mediana czasu leczenia 5,5 mies. (n = 95/119)	Wyniki badania ERIVANCE; mediana czasu leczenia 10 mies. (n = 96/104)
Grupy pacjentów	laBCC 79,3%; mBCC 20,6%	laBCC 82,3%; mBCC 17,6%	laBCC 93,9%; mBCC 6%	laBCC 58,9%; mBCC 41,0%	laBCC 52%; mBCC 31,7%
Zespół Gorlina-Goltza	17,2% 5 — laBCC 0 — mBCC	23,5% 4 — laBCC 0 — mBCC	20% (98/485) 96 — laBCC 2 — mBCC	15,9% (19/119) 12 — laBCC 7 — mBCC	31% (22/104) 22 — laBCC 0 — mBCC
CR	10,3% 3 — laBCC 0 — mBCC	17,6% 3 — laBCC 0 — mBCC	32% 34% laBCC 7% mBCC	10,7% laBCC 5,1% mBCC	31,7% laBCC 0% mBCC
PR	44,8% 12 — laBCC 1 — mBCC	29,4% 5 — laBCC 0 — mBCC	33% 33% laBCC 31% mBCC	35,7% laBCC 25,6% mBCC	28,5% laBCC 45,4% mBCC
ORR/OR (CR + PR)	55,1% 15 — laBCC 1 — mBCC	47% 8 — laBCC 0 — mBCC	66,7% laBCC 37,9% mBCC	46,4% laBCC 30,8% mBCC	60,3% laBCC 45,5% mBCC
SD	44,8% 8 — laBCC 5 — mBCC	50,0% 7 — laBCC 1 — mBCC	27% 26% laBCC 34% mBCC	48,2% laBCC 51,3% mBCC	38% laBCC 64% mBCC
PD	3,4% 0 — laBCC 1 — mBCC (po 3 mies.)	17,6% 0 — laBCC 3 — mBCC	3% 2% laBCC 14% mBCC	0% laBCC 7,7% mBCC	9,5% laBCC 6% mBCC

CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby, PD (*progressive disease*) — progresja choroby; laBCC (*locally advanced basal cell carcinoma*) — miejscowo zaawansowany rak podstawnkomórkowy; mBCC (*metastatic basal cell carcinoma*) — przerzutowy rak podstawnkomórkowy

przerwali leczenie nie z powodu aspektu bezpieczeństwa). Autorzy podsumowali leczenie między grupą C1 zawierającą 77 pacjentów oraz C2 — 144 pacjentów; ORR (95% CI) w grupie C1 wyniósł 68% (56–78), CR — 45% (35/77), PR — 22% (17/77), natomiast w grupie C2 odpowiednio 61%, 60% (86/144) i 1% (2/144). Wystąpienie działań niepożądanych stwierdzono u 82% (63/77) pacjentów w grupie C1 i 15% (22/144) w grupie C2, a poważne działania niepożądane u odpowiednio 14% (11/77) i 8% pacjentów (11/144). Co interesujące, obecność raka kolczystokomórkowego (SCC, *squamous cell carcinoma*) stwierdzono tylko w grupie C2 u 64% chorych (7/11).

W wynikach badania z rozszerzonego dostępu (EAS, *Expanded access study*) z 2014 roku Chang i wsp. dokonali oceny skuteczności leczenia 95 chorych (58,9% — laBCC, 41% — mBCC), którego mediana wyniosła 5,5 miesiąca (0,4–19,6), wśród których było 4 pacjentów leczonych uprzednio wismodegibem [11]. W tabeli 4 można zaobserwować, że grupa chorych

z laBCC w badaniu EAS osiągnęła zbliżone wyniki do prezentowanej grupy polskiej po 6 miesiącach leczenia. Zgodność tę można interpretować małą liczebnością chorych, którzy byli leczeni 12 miesięcy, dlatego większość danych autorów niniejszego artykułu dotyczy grupy o podobnym czasie trwania leczenia, jak w badaniu EAS.

W badaniu STEVIE, którego pierwsze wyniki opublikowano w 2015 roku, wzięło udział 1227 pacjentów, spośród których 499 (468 z laBCC i 31 z mBCC) zostało poddanych analizie oceniającej bezpieczeństwo leczenia, a 482 (453 z laBCC i 29 z mBCC) ocenie skuteczności wismodegibu [5]. Mediana czasu leczenia wyniosła 36,3 tygodnia (17,6–60,0) dla laBCC oraz 52 tygodnia (23,3–76,0) dla mBCC. Na podstawie oceny badaczy odpowiedź na leczenie (OR, *overall response*) stwierdzono u 302 (66,7%; 62,1–71,0) spośród 453 pacjentów z laBCC — 153 odpowiedzi całkowitych (CR, *complete response*) i 149 częściowych (PR, *partial response*). W grupie pacjentów z mBCC 11 (37,9%;

Tabela 5. Podsumowanie częstości występowania działań niepożądanych w grupie badanej w porównaniu z wynikami badań ERIVANCE, STEVIE, EAS [4, 5, 11]

	Całkowita liczba AE	Stopień nasilenia AE według CTCAE wersja 5.0	Częstość występowania AE w badaniu ERIVANCE	Częstość występowania AE w badaniu STEVIE	Częstość występowania AE w badaniu EAS
Ogółem AE	AE — 73,8% (31/42) > 1 AE/pacjenta 52,3% (22/42)	G1 —74,3% (58/78) G2 —23,0% (18/78) G3 — 2,5% (2/78)	100% (104/104) > 1–2 AE/ /pacjenta 57%	98% (491/499)	97,5% (116/119) G1–2 = 67,2% (80/119) G3 = 20,1% (24/119) G4 = 7,5% (9/119) G5 = 2,5% (3/119)*
Skurcze mięśni	47,6% (20/42)	G1 — 18 G2 — 2	68%	64%	70,6%
Wypadanie włosów	28,5% (12/42)	G1 — 7 G2 — 5	63%	62%	58%
Brak łaknienia/apetytu	28,5% (12/42)	G1 — 8 G2 — 4	23%	25%	
Zaburzenia smaku	23,8% (10/42)	G1 — 9 G2 — 1	51%	54%	70,6%
Uczucie osłabienia/ /zmęczenia	11,9% (5/42)	G1 — 3 G2 — 2	36%	28%/16%	19,3%
Utrata masy ciała	9,5% (4/42)	G1 — 3 G2 — 1	46%	33%	16%
Podwyższona aktywność kinazy kreatynowej	7,1% (3/42)	G1 — 3	0	0	
Nudności	4,7% (2/42)	G1 — 1 G2 — 1	29%	16%	19,3%
Ból brzucha	2,3% (1/42)	G2 — 1			
Ból głowy	2,3% (1/42)	G1 — 1			
Zaburzenia węchu	2,3% (1/42)	G1 — 1			
Niedokrwistość	2,3% (1/42)	G3 — 1			
Zatorowość płucna	2,3% (1/42)	G3 — 1			
Ból mięśni	2,3% (1/42)	G1 — 1			
Zwiększona liczba wypróżnień	2,3% (1/42)	G1 — 1	Biegunka 22%	Biegunka 17%	Biegunka 25,2%
Suchość skóry	2,3% (1/42)	G1 — 1			
Bóle stawów	2,3% (1/42)	G2 — 1			
Oslabienie siły mięśniowej	2,3% (1/42)	G1 — 1			
Śmierć z powodu progresji choroby	2,3% (1/42)			Zmarło 6% 31/499 z powodu: — progresji choroby 5/499 — AE 21/499 — innych 5/499	Zmarło 2,5% 2 z mBCC z powodu progresji choroby; 1 z laBCC z powodu rozsiewu SCC
SAE			25%	22% (108/499) pogorszenie stanu zdrowia, odwodnienie, SCC, zapalenie płuc	SAE G3–G5 15,1% (18/119): <i>mesothelioma</i> , wznowa chłoniaka B-komórkowego, wznowa/rozsiew SCC, skurcze mięśni

SAE (*serious adverse event*) — poważne działanie niepożądane; AE (*adverse event*) — działanie niepożądane; CTCAE — *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; SCC (*squamous cell carcinoma*) — rak kolczystokomórkowy; laBCC (*locally advanced basal cell carcinoma*) — miejscowo zaawansowany rak podstawnokokomórkowy; mBCC (*metastatic basal cell carcinoma*) — przerzutowy rak podstawnokokomórkowy

20,7–57,7) spośród 29 wykazało odpowiedź na leczenie (OR) — 2 (7%) całkowite i 9 (31%) — częściowe. Czterystu (80%) pacjentów przerwało udział w badaniu: 36% z powodu wystąpienia działań niepożądanych, 14% z powodu progresji choroby, a 10% na podstawie decyzji pacjenta. Profil bezpieczeństwa był porównywalny z wynikami badania ERIVANCE. Zwraca uwagę znacznie niższy odsetek działań niepożądanych raportowanych wśród chorych z grupy polskiej w porównaniu z 98–100% chorych z cytowanych powyżej badań (tab. 5) oraz fakt, iż żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu ich wystąpienia. Na podstawie danych z badania STEVIE oraz ERIVANCE wiadomo, iż średni czas do wystąpienia działań niepożądanych różni się w zależności od jego charakteru (2,8 miesiąca — dla skurczów mięśni, 5,5 miesiąca — dla łysienia i 6,5 miesiąca — dla zaburzeń smaku) i wynosi średnio 2 miesiące [4, 5]. Stąd krótki czas leczenia i mała liczebność grupy polskich chorych mogłyby być pewnym wytłumaczeniem tych rozbieżności. Ważna dla raportowanych wyników grupy chorych badanej przez autorów niniejszego artykułu jest koncentracja tych chorych w 3 ośrodkach o dużym doświadczeniu w terapii nowotworów skóry.

W 2016 roku Chang i wsp. dokonali oceny skuteczności leczenia grupy chorych z zespołem Gorlina-Goltza, kwalifikowanych jako laBCC lub mBCC w badaniach ERIVANCE i EAS [13]. W badaniu ERIVANCE wszyscy chorzy z rozpoznaniem GGS znajdowali się w grupie laBCC (21/63), natomiast w badaniu EAS 12/56 w grupie laBCC i 6/39 w grupie mBCC. Chociaż autorzy nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy w skuteczności leczenia między pacjentami z GGS i bez GGS, to jednak widoczna jest pewna tendencja do niższego odsetka SD i PD w GGS. W badaniu ERIVANCE ORR (CR i PR) u pacjentów z GGS wyniósł 81% (CR — 38%, OR — 43%), SD — 14%, a PD — 5%, natomiast w grupie bez GGS odpowiednio 50% (CR — 29%, PR — 21%), 29% i 12%. Z kolei w badaniu EAS powyższe różnice zanikają: w grupie laBCC z GGS ORR wyniósł 33% (CR — 8%, PR — 25%), SD — 50%, a PD — 17%, natomiast bez GGS odpowiednio: ORR — 50% (CR — 11%, PR — 39%), SD — 48%, a PD — 0%. W grupie chorych z mBCC z GGS ORR wyniósł 50% (CR — 33%, PR — 17%), SD — 50%, PD — 0%, natomiast bez GGS odpowiednio ORR — 27% (CR — 0%, PR — 27%), SD — 52%, a PD — 9%. W polskiej grupie chorych 5/42 chorych miało zdiagnozowany GGS. Wśród pacjentów leczonych przez 6 miesięcy stanowili oni 17,2% (5), spośród których 4 (23,5%) było dalej leczonych przez 12 miesięcy. U wszystkich chorych stwierdzono odpowiedź na leczenie (CR lub PR).

W publikacji z 2017 roku podsumowującej OS po okresie około 39,1-miesięcznej obserwacji 104 pacjentów z badania ERIVANCE Sekulic i wsp. stwierdzili zgon 30 chorych (51,5%, 17/33 z mBCC i 20,6%, 13/63

z laBCC); mediana OS dla mBCC wyniosła 33,4 miesiąca, natomiast dla laBCC nie została osiągnięta, gdyż przewyższała wskaźnik przeżycia dla tej grupy chorych [14]. Mediana czasu obserwacji dla oceny OS wyniosła w obu grupach 39,1 miesiąca, a szacowane przeżycie chorych według Kaplana-Meiera po pierwszym roku wyniosło w grupie mBCC — 78,7% (95% CI 64,7–92,7) i 93,2% (95% CI 86,8–99,6) dla laBCC. Dwuletnie wskaźniki przeżycia tych chorych wyniosły 62,3% (95% CI 45,4–79,3) dla mBCC i 85,5% (95% CI 76,1–94,8) dla laBCC. Obserwacje autorów niniejszego artykułu nie pozwalają jeszcze na ocenę danych po tak długim okresie obserwacji. Problemem, z którym należy się liczyć w leczeniu pacjentów z zaawansowanym BCC, jest ujawniająca się oporność na wismodegib, wynikająca z mutacji białek szlaku Hh oraz genów, których transkrypcję regulują, a także z transformacji/współwystępowania komponenty raka kolczystokomórkowego w obrębie BCC [15]. Sytuację utrudnia fakt, iż w Polsce nie dysponuje się innymi opcjami terapeutycznymi dla tych chorych. Autorzy niniejszego artykułu wiążą nadzieję z nadchodzącymi wynikami skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania wismodegibu w połączeniu z radioterapią lub leczeniem chirurgicznym w terapii adjuwantowej oraz neoadjuwantowej [16, 17].

Podsumowanie

Obecnie wismodegib stanowi w Polsce jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym, u których nie można zastosować leczenia chirurgicznego lub radioterapii [18]. Pomimo często występujących działań niepożądanych, mają one w większości nasilenie G1 lub G2 według CTCAE, zaś przedstawione wyniki potwierdzają skuteczność wismodegibu w rutynowej praktyce onkologicznej w ramach programu lekowego NFZ.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów - <http://onkologia.org.pl/nnowotwory-skory-c44>.
2. Flohil SC, de Vries E, Neumann HA, et al. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91(1): 24–30, doi: [10.2340/00015555-1009](https://doi.org/10.2340/00015555-1009), indexed in Pubmed: [21264452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21264452/).
3. Bichakjian CK, Alam M, Kim JYS, et al. Work Group, Invited Reviewers. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78(3): 540–559, doi: [10.1016/j.jaad.2017.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.006), indexed in Pubmed: [29331385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331385/).
4. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2171–2179.
5. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *The Lancet Oncology.* 2015; 16(6): 729–736, doi: [10.1016/s1470-2045\(15\)70198-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70198-1).

6. Wismodegib — Charakterystyka produktu leczniczego. https://www.roche.pl/content/dam/roche_poland_rwd/pl_PL/documents/SmPC/erivedge.pdf.
7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) http://www.nprc.org/files/news/ECOG_performance_status.pdf.
8. Załącznik B.88. do programu leczenia zaawansowanego raka podstawnkomórkowego wismodegibem. http://onkologia-online.pl/upload/obwieszczenie/2016_12_28/b/b. ; 88: pdf.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017 U.S. Department Of Health And Human Services https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
10. Plużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Nowotwory. *Journal of Oncology*. 2014; 64(4): 331–335, doi: [10.5603/njo.2014.0055](https://doi.org/10.5603/njo.2014.0055).
11. Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(1): 60–69, doi: [10.1016/j.jaad.2013.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.012), indexed in Pubmed: [24189279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24189279/).
12. Lacouture M, Guillen J, Kudchadkar R, et al. The RegiSONIC Disease Registry Study: Safety and effectiveness of vismodegib or surgery as primary treatment in patients with locally advanced basal cell carcinoma. *European Journal of Cancer*. 2015; 51: S679–S680, doi: [10.1016/s0959-8049\(16\)31859-7](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(16)31859-7).
13. Chang AL, Arron ST, Migden MR, et al. Safety and efficacy of vismodegib in patients with basal cell carcinoma nevus syndrome: pooled analysis of two trials. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11(1): 120, doi: [10.1186/s13023-016-0506-z](https://doi.org/10.1186/s13023-016-0506-z), indexed in Pubmed: [27581207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27581207/).
14. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, et al. ERIVANCE BCC Investigators. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 332, doi: [10.1186/s12885-017-3286-5](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5), indexed in Pubmed: [28511673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28511673/).
15. Zhao J, Quan H, Xie C, et al. NL-103, a novel dual-targeted inhibitor of histone deacetylases and hedgehog pathway, effectively overcomes vismodegib resistance conferred by Smo mutations. *Pharmacol Res Perspect*. 2014; 2(3): e00043, doi: [10.1002/prp2.43](https://doi.org/10.1002/prp2.43), indexed in Pubmed: [25505589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25505589/).
16. Kwon GP, Ally MS, Bailey-Healy I, et al. Update to an open-label clinical trial of vismodegib as neoadjuvant before surgery for high-risk basal cell carcinoma (BCC). *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(1): 213–215, doi: [10.1016/j.jaad.2016.02.1235](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1235), indexed in Pubmed: [27317518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317518/).
17. Gathings RM, Orscheln CS, Huang WW. Compassionate use of vismodegib and adjuvant radiotherapy in the treatment of multiple locally advanced and inoperable basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(4): e88–e89, doi: [10.1016/j.jaad.2013.11.032](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.032), indexed in Pubmed: [24629372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629372/).
18. Rutkowski P, Owczarek W. (eds). *Skin carcinomas*. *Oncol Clin Pract*. 2018; 14(3): 129–147.