

**Monika Dudzisz-Śledź, Hanna Kosela-Paterczyk, Katarzyna Kozak, Paweł Rogala,
Tomasz Świtaj, Sławomir Falkowski, Piotr Rutkowski**

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

Stosowanie wismodegibu w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry na podstawie opisu przypadków

The use of vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma based on case reports

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Dudzisz-Śledź M, Kosela-Paterczyk H, Kozak K et al. The use of vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma based on case reports. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0009.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Monika Dudzisz-Śledź
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Rentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: 22 546 20 31
e-mail: mdudzisz@yahoo.com

STRESZCZENIE

Rak podstawnokomórkowy skóry (BCC) to najczęstszy nowotwór skóry, zwykle zlokalizowany w obrębie skóry głowy i szyi. Raka zaawansowanego miejscowo stwierdza się u około 5–10% chorych, natomiast postać uogólnioną dotyczy 0,0028–0,55%. Podstawową metodą leczenia choroby zaawansowanej miejscowo jest radykalny zabieg operacyjny, a w przypadkach nieoperacyjnych radioterapia. U chorych niekwalifikujących się do leczenia miejscowego oraz chorych z przerzutami odległymi zastosowanie znajduje terapia systemowa, w tym leczenie inhibitorem szlaku hedgehog, wismodegibem. W Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie leczonych jest obecnie systemowo kilkoro chorych na BCC, u których nie ma możliwości terapii miejscowej. Wismodegib jest wskazany do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii. W pracy omówiono przypadek chorej na BCC w postaci uogólnionej oraz przypadek chorej leczonej z powodu choroby zaawansowanej miejscowo, będącej poza możliwościami leczenia chirurgicznego i radioterapii. Zaprezentowane przypadki potwierdzają, że leczenie wismodegibem, dostępne obecnie w ramach programu lekowego, pozwala na uzyskanie odpowiedzi, poprawę w zakresie jakości życia i prawdopodobnie wydłużenie przeżycia.

Słowa kluczowe: rak podstawnokomórkowy, szlak hedgehog, wismodegib

ABSTRACT

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer, usually located on the skin of the face and neck. Locally advanced cancer is diagnosed by about 5–10% of patients, while the metastatic disease is diagnosed in 0.0028 to 0.55% cases. The primary treatment of locally advanced disease is radical surgery, and in non-operative cases — radiotherapy. For patients not eligible for local therapy and those with metastatic disease, systemic therapies, including hedgehog inhibitor — vismodegib — is used. In the Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma in the Maria Skłodowska-Curie Institute — Oncology Center there are currently treated systemically several patients with BCC, not eligible for local therapy. Vismodegib is indicated for use in adults who have symptomatic metastatic basal cell carcinoma or locally advanced basal cell carcinoma that does not meet the criteria for surgical treatment or radiotherapy. In this paper, we present and discuss the case of BCC cancer in metastatic setting and the case of a patient being treated for locally advanced disease not eligible for surgery and radiotherapy. The cases presented here confirm that vismodegib treatment, currently available through the drug program, provides a response, improvement in quality of life and probably extension of survival.

Key words: basal cell carcinoma, hedgehog pathway, vismodegib

Wstęp

Rak podstawnocomórkowy skóry (BCC) to najczęstszy nowotwór skóry, a jednocześnie najczęściej występujący nowotwór u ludzi. Zapadalność na raka skóry wzrasta przede wszystkim w związku ze zwiększoną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe. Średnie ryzyko zachorowania na BCC dla rasy kaukaskiej wynosi 5–30%. W 80% przypadków nowotwór ten zlokalizowany jest na skórze twarzy i szyi, w 15% na tułowiu, a w 5% na tułowiu i kończynach. Podstawową metodą leczenia jest radykalny zabieg operacyjny, a w przypadkach nieoperacyjnych skuteczną metodą pozostaje radioterapia. Raka zaawansowanego miejscowo stwierdza się u około 5–10% chorych, natomiast postać uogólniona dotyczy 0,0028–0,55%. W przypadku choroby uogólnionej mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi ok. 8–14 miesięcy. W leczeniu choroby niekwalifikującej się do radioterapii i/lub postępowania chirurgicznego zastosowanie znajduje terapia systemowa, w tym leczenie inhibitorem szlaku hedgehog, wismodegibem [1, 3, 15].

W Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków (KNTMKiCz) Centrum Onkologii — Instytutu (COI) leczonych wismodegibem jest obecnie kilkoro chorych na raka podstawnocomórkowego skóry, u których pozostałe opcje terapeutyczne zostały już wyczerpane. Leczenie jest prowadzone w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), który obowiązuje od stycznia 2017 roku [2].

Kwalifikację chorych do udziału w programie przeprowadza Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Chorych na Raka Podstawnocomórkowego Skóry, powołany przez Prezesa NFZ. Do programu lekowego kwalifikują się wyłącznie chorzy na histologicznie potwierdzonego miejscowo zaawansowanego BCC lub objawowego BCC z przerzutami odległymi. Leczeniem można objąć pacjentów, u których nowotwór jest w stadium nieoperacyjnym, występują przeciwwskazania do postępowania chirurgicznego, u których stwierdzono progresję po radioterapii lub u których występują przeciwwskazania do radioterapii. Przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego są definiowane jako nawrót BCC w tej samej lokalizacji po zabiegu chirurgicznym i niewielkie prawdopodobieństwo wyleczenia po kolejnej resekcji lub przewidywane ryzyko znaczącej niepełnosprawności i/lub deformacji po ewentualnym zabiegu chirurgicznym bądź inne przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego, m.in. usunięcie części struktur twarzoczaszki, np. nosa, ucha, powieki, gałki ocznej, albo konieczność amputacji kończyny. W przypadku choroby uogólnionej kryterium pozwalającym na leczenie wismodegibem jest histopatologiczne potwierdzenie BCC w przerzutach odległych. Konieczne jest wykluczenie innych nowotworów złośliwych. Program jest przeznaczony dla chorych dorosłych. Warunkiem leczenia wismodegibem chorych

w wieku rozrodczym jest przestrzeganie zgodnych z aktualną charakterystyką produktu leczniczego wymogów dotyczących stosowania skutecznej antykoncepcji, lek charakteryzuje się bowiem bardzo wysokim potencjałem embriotoksycznym i teratogennym, a jego stosowanie związane jest z koniecznością przestrzegania szczególnie opisanego w charakterystyce produktu programu skutecznego zapobiegania ciąży [1, 2].

Omówienie dwóch przypadków chorych leczonych wismodegibem

Chora na BCC będącego poza możliwościami leczenia chirurgicznego i radioterapii

W listopadzie 2016 roku do poradni KNTMKiCz zgłosiła się 64-letnia chora na raka podstawnocomórkowego skóry nosa i policzka lewego z naciekaniami tkanek oczodołu i sitowia po stronie lewej oraz kąta przyśrodkowego oka prawego cT4N0M0. Chora obserwowała nacieki w obrębie twarzy od około 10 lat, od 2 lat zmiana ulegała stopniowej progresji. W badaniu tomografii komputerowej (TK) stwierdzono „pogrubienie i nacieki z cechami wzmocnienia pokontrastowego tkanek miękkich powierzchownych okolicy nasady nosa i dolnej części czoła przechodzące na powieki, zwłaszcza po stronie lewej, obejmujące tkanki miękkie nosa i przynosowej części policzka po stronie lewej. Lewa kość nosa niewidoczna — cechy destrukcji. Powiększony węzeł chłonny 19 mm ok. kąta zuchwy, wzdłuż naczyń szyjnych obustronnie węzły do 20 mm, pod mięśniami mostkowo-obojętkowo-sutkowymi do 10 mm”. W badaniu rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) odnotowano: „w przednio-przyśrodkowej części oczodołu lewego widoczna patologiczna masa przechodząca z tkanek miękkich okolicy nosa, obejmująca powiekę, naciekająca tkankę tłuszczową przygałkową po stronie przyśrodkowej z objęciem przyczepu gałkowego mięśnia prostego przyśrodkowego oraz przylegająca do przednio-przyśrodkowej części gałki ocznej lewej, częściowo do komory przedniej, jednak ciągłość zewnętrznego zarysu gałki ocznej wydaje się zachowana”. Chora była konsultowana okulistycznie i neurochirurgicznie. Ze względu na dużą rozległość potencjalnego zabiegu, konieczność usunięcia części kości oczodołowej i sitowia oraz ryzyko wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego i wynikające z rozległości zabiegu ryzyko znaczącego zniekształcenia twarzy oraz duże ryzyko nieradykalności zabiegu chirurgicznego zdecydowały o konsylium onkologicznym pacjentka została zdyskwalifikowana z leczenia operacyjnego. U chorej nie stwierdzono istotnych obciążeń internistycznych.

W grudniu 2016 roku pacjentka rozpoczęła leczenie wismodegibem. Chora jest regularnie monitorowana w Poradni KNTMKiCz. Dotychczasowa tolerancja le-



Rycina 1. Zdjęcia chorej wykonane przed rozpoczęciem leczenia wismodegibem w grudniu 2016 roku oraz w trakcie leczenia w sierpniu 2017 roku

czenia jest bardzo dobra, nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych stosowanej terapii, pacjentka przyjmuje leki regularnie, zgodnie z zaleceniami. W trakcie leczenia odnotowano stopniową regresję zmian chorobowych (ryc. 1). Ostatnia wizyta kontrolna odbyła się w dniu 2.11.2017 roku, w badaniu przedmiotowym poza zmianą na twarzy nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. Chora przyjmuje regularnie wismodegib bez działań niepożądanych; stwierdzono tendencję do gojenia się zmian na skórze twarzy. Badania laboratoryjne nie wykazały istotnych nieprawidłowości. W kolejnym kontrolnym badaniu TK twarzoczaszki, wykonanym 07.11.2017, odnotowano stabilizację choroby: „w porównaniu z badaniem poprzednim z 08.2017 r. widoczny ubytek kości nosowej i części nosa po stronie lewej z objęciem okolicy przyśrodkowego kącika oka, pogrubienie powłok do 5 mm jak poprzednio; w badanym rejonie nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych” (ryc. 1).

U chorej uzyskano częściową remisję przy jednoczesnej dobrej tolerancji leczenia.

Chora na raka podstawnkomórkowego skóry w stadium uogólnionym

Chora w wieku 80 lat została skierowana do KNTM-KiCz z powodu raka podstawnkomórkowego skóry (BCC, *basal cell carcinoma*), z przerzutami do płuc bez powiększenia węzłów chłonnych, wykrytymi przypadkowo w czasie pobytu w szpitalu rejonowym z powodu migotania przedsionków. W trakcie tej hospitalizacji pobrano materiał do badania histopatologicznego, w którym stwierdzono przerzut BCC. U chorej nie

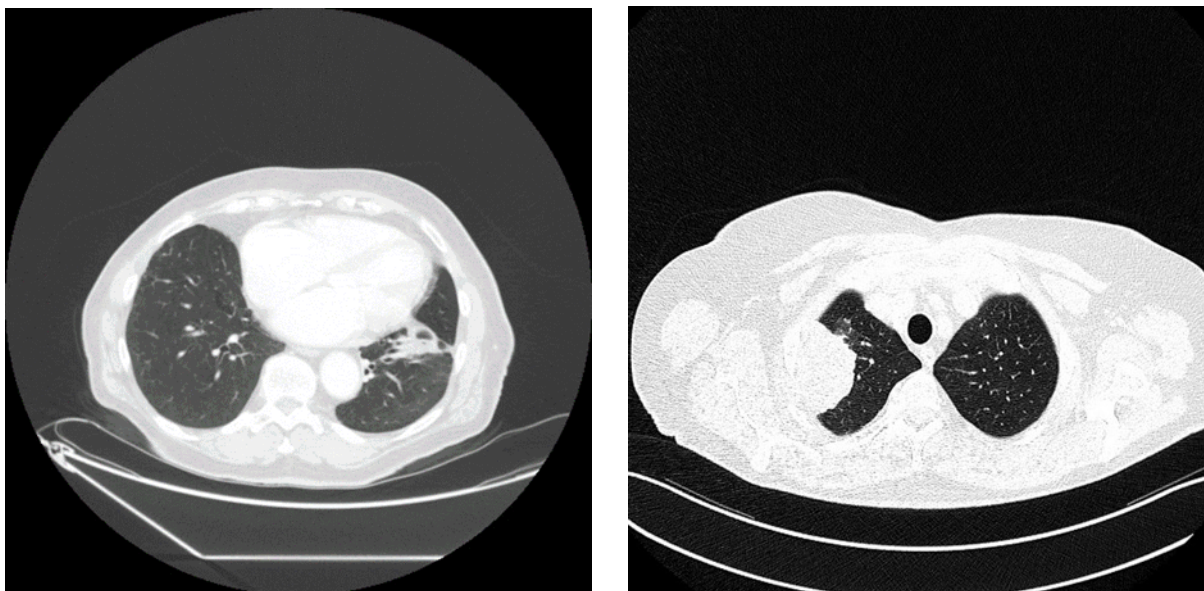
występowały objawy ze strony układu oddechowego, w wywiadzie odnotowano nadciśnienie tętnicze oraz migotanie przedsionków. W 2006 roku u pacjentki wykonano resekcję zmiany na skórze okolicy czołowej; nie otrzymała pooperacyjnego wyniku histopatologicznego. W Zakładzie Patologii COI konsultowano preparaty z guza skóry czoła z 2006 roku i stwierdzono obecność utkania raka podstawnkomórkowego skóry usuniętego radykalnie (duża zmiana — 3,5 cm). Preparaty z biopsji zmiany w płucu również konsultowano w Zakładzie Patologii COI. „Na podstawie obrazu mikroskopowego nie można jednoznacznie ustalić, czy mamy do czynienia z dwoma niezależnymi rakami o podobnym morfologicznie utkaniu, czy też z przerzutem raka skóry do płuc. Według piśmiennictwa za przerzutem raka skóry do płuc przemawiają rozległa zmiana pierwotna skóry (3,5 cm), lokalizacja w obrębie głowy i/lub szyi (w tym wypadku rak skóry czoła) oraz mnogie (co najmniej dwie) zmiany płucne raka basaloidnego — w tym przypadku należy przyjąć za wysoce prawdopodobny przerzut raka podstawnkomórkowego skóry do płuc”.

W dniu 06.06.2017 roku chora rozpoczęła leczenie wismodegibem w dawce należącej 150 mg/d., doustnie. W trakcie pierwszego miesiąca terapii obserwowano ogólne osłabienie oraz brak apetytu, ulegające stopniowemu zmniejszeniu w trakcie leczenia. Od trzeciego kursu wystąpiły pojawiające się okresowo nad ranem skurcze łydek, niewielkie pogorszenie apetytu, zaburzenia smaku G1 wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), wypadanie włosów G1 wg CTCAE.

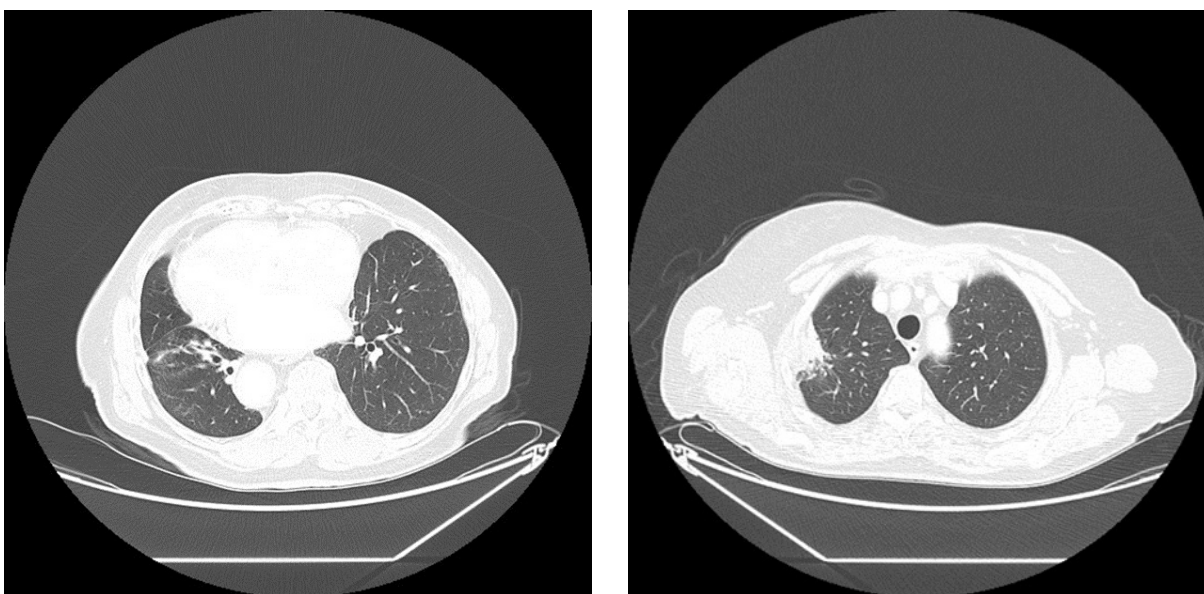
Badanie TK klatki piersiowej z dnia 02.06.2017 roku dało następujący wynik: „na pograniczu seg. 8 i 9 płuca lewego obecna zmiana guzowata 55 × 48 × 53 mm, w obwodowej części płata górnego płuca prawego zmiana guzowata 70 × 41 × 66 mm, ponadto umiarkowane liczne węzły chłonne śródpiersia i prawej wnęki płucnej, największe o wymiarach: przytchawicze dolne prawe 18 × 12 mm, 21 × 16 mm i we wnęcie prawej 20 × 14 mm” (ryc. 2).

W kontrolnym badaniu TK klatki piersiowej z dnia 29.08.2017 roku odnotowano: „naciek w płacie dolnym płuca lewego położony obwodowo aktualnie o mniejszych wymiarach (35 × 27 mm), naciek w płacie górnym płuca prawego położony obwodowo aktualnie o mniejszych wymiarach (35 × 21 mm), węzły chłonne śródpiersia do 11 mm w osi krótkiej — w ocenie porównawczej częściowa regresja zmian w klatce piersiowej” (ryc. 3).

W kontrolnym badaniu TK z dnia 31.10.2017 roku stwierdzono: „wielkość węzłów i guzów w klatce piersiowej jak poprzednio — w otoczeniu guzowatego nacieku w płacie górnym płuca prawego obecnie widoczne dość liczne, do 8 mm zmiany guzkowe, które



Rycina 2. Zdjęcia z badania TK chorej leczonej wismodegibem z powodu BCC z przerzutami do płuc. Badanie z dnia 02.06.2017 r. (opis w tekście)



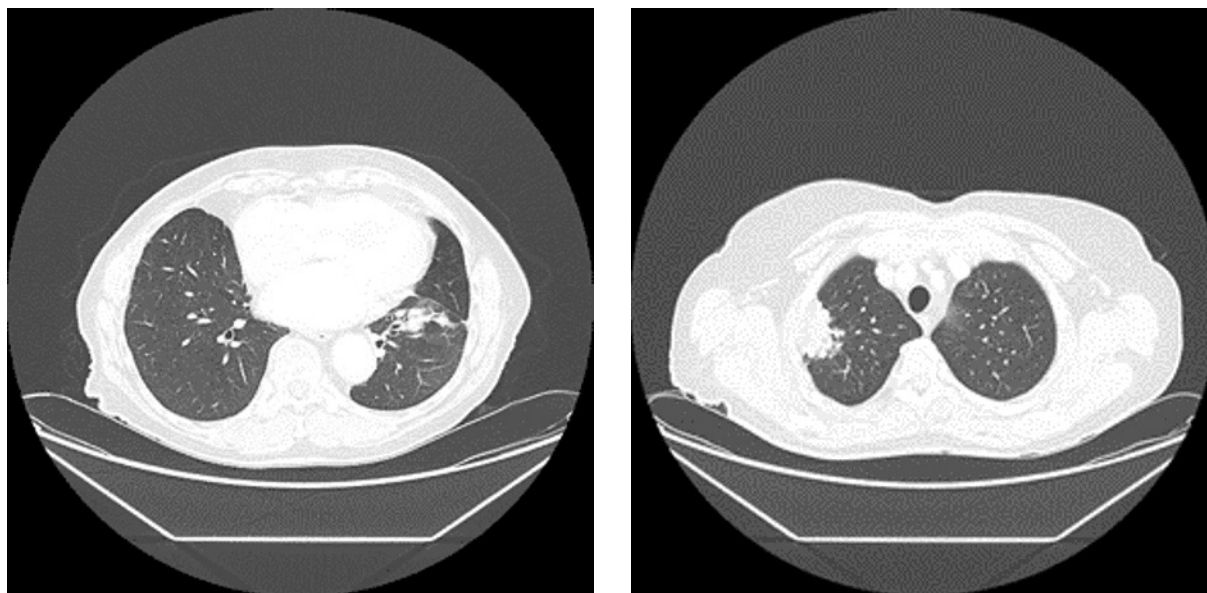
Rycina 3. Zdjęcia z badania TK chorej leczonej wismodegibem z powodu BCC z przerzutami do płuc. Badanie z dnia 29.08.2017 r. (opis w tekście)

mogą odpowiadać zaczipowanym oskrzelom — do dalszej kontroli” (ryc. 4).

Dyskusja

Chorzy na BCC w stadium miejscowego zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego bądź radioterapii, oraz chorzy na BCC z przerzutami odległymi stanowią stosunkowo nieliczną grupę, ale moż-

liwości leczenia w tej grupie są istotnie ograniczone [3]. Rozwój nowych metod terapeutycznych, w tym leków ukierunkowanych na szlaki molekularne, takie jak szlak hedgehog, stanowi istotny postęp w leczeniu tych chorych [4, 5]. Wyniki dotychczas opublikowanych badań klinicznych z zastosowaniem wismodegibu (ERIVANCE, STEVIE) i sonidegibu (BOLT) wskazują, że leki te pozwalają na uzyskanie odpowiedzi przy dobrej tolerancji leczenia [6–16]. Zaprezentowane w niniejszym opracowaniu przypadki chorych, zarówno chorej na BCC w stadium



Rycina 4. Zdjęcia z badania TK chorej leczonej wismodegibem z powodu BCC z przerzutami do płuc. Badanie z dnia 31.10.2017 r. (opis w tekście)

zaawansowania miejscowego, jak i chorej na raka w stadium uogólnionym, potwierdzają, że leczenie to może być efektywne i dobrze tolerowane [6–18]. Należy pamiętać, że chociaż stosowanie wismodegibu stanowi istotny postęp w leczeniu ukierunkowanym na BCC, obserwowano przypadki pierwotnej i wtórnej oporności na ten lek. Chorzy poddawani terapii tym lekiem wymagają regularnej oceny jego skuteczności i tolerancji. Należy podkreślić, że opisano również liczne przypadki pojawienia się raka kolczystokomórkowego (SCC, *squamous cell carcinoma*) w obrębie BCC podczas leczenia wismodegibem.

Wismodegib jest podawanym doustnie drobnocząsteczkowym inhibitorem szlaku hedgehog (*hedgehog pathway*). Przekazywanie sygnałów szlakiem hedgehog poprzez białko SMO (*smoothed transmembrane protein*) prowadzi do aktywacji i lokalizacji w jądrze komórkowym czynników transkrypcyjnych GLI (*glioma-associated oncogene*) oraz indukowania docelowych genów szlaku hedgehog. Wiele z tych genów odgrywa rolę w proliferacji, przeżyciu oraz różnicowaniu komórek. Wismodegib wiąże się z białkiem SMO i hamuje jego funkcję, prowadząc do zablokowania przekazywania sygnału szlakiem hedgehog [1, 15, 19–23].

Wismodegib został zarejestrowany przez amerykańską Agencję Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug Administration*) w styczniu 2012 roku do leczenia chorych na zaawansowanego BCC w stadium uogólnienia lub w postaci niekwalifikującej się do leczenia operacyjnego i radioterapii na podstawie badania, w którym uczestniczyło 104 chorych.

Pierwszym badaniem klinicznym poświęconym ocenie bezpieczeństwa i skuteczności wismodegibu

w leczeniu chorych na BCC było badanie ERIVANCE (NCT00833417) — międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie z jedną grupą i dwiema kohortami (n = 104) [7, 16]. Raka podstawnocomórkowego z przerzutami (n = 33) zdefiniowano jako BCC, który rozprzestrzenił się poza skórę do innych narządów, w tym węzłów chłonnych, płuc, kości i narządów wewnętrznych. Do chorych na BCC w stadium zaawansowania miejscowego (n = 71) zaliczono osoby, które nie mogły być operowane (nieoperacyjne, liczne, nawracające zmiany, w przypadku których uzyskanie wyleczenia poprzez resekcję uważano za mało prawdopodobne lub w przypadku których zabieg chirurgiczny skutkowałby znaczącą deformacją bądź chorobowością) i u których radioterapia była nieskuteczna lub przeciwwskazana albo uznana za niewłaściwą metodę leczenia. Przed włączeniem do badania rozpoznanie BCC potwierdzano w badaniu histologicznym. Pacjenci przyjmowali wismodegib doustnie w dawce 150 mg/d. Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub wycofania przez chorego zgody na dalszy udział w badaniu. Pierwszorzędnym punktem końcowym był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi oceniany w sposób niezależny, do drugorzędowych punktów końcowych należały: wskaźnik odpowiedzi oceniany przez badaczy, czas trwania odpowiedzi, czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*), czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), zmiana w zakresie objawów raportowanych przez chorego w porównaniu z dniem 1., bezpieczeństwo leczenia oraz brak choroby rezydualnej w grupie chorych na BCC w stadium zaawansowania miejscowego. W analizie wyników

przeprowadzonej 39 miesięcy po włączeniu wszystkich chorych do badania mediana czasu trwania leczenia wismodegibem wyniosła 12,9 miesiąca (0,7–47,8 mies.), przy czym w grupie chorych na BCC z przerzutami 13,3 miesiąca (0,7–39,1 mies.), a w grupie chorych na BCC w stadium zaawansowania miejscowego 12,7 miesiąca (1,1–47,8 mies.). Wskaźnik odpowiedzi w ocenie badaczy wyniósł 48,5% w grupie chorych na BCC z przerzutami oraz 60,3% u chorych z postacią zaawansowaną miejscowo. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 14,8 miesiąca u chorych na BCC z przerzutami i 26,2 miesiąca w BCC miejscowo zaawansowanym. Wskaźniki przeżyć 1 roku w grupach chorych na raka z przerzutami i raka miejscowo zaawansowanego wyniosły — odpowiednio — 78,7% i 93,2% a wskaźniki przeżyć 2 lat — odpowiednio — 62,3% i 85,5%. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych (we wszystkich stopniach nasilenia) w trakcie terapii należały: skurcze mięśni (71,2%), łysienie (66,3%), zaburzenia smaku (55,8%), utrata masy ciała (51,9%), zmęczenie (43,3%) i nudności (32,7%). Zdarzenia niepożądane w stopniu co najmniej 3. zaobserwowano u 58 chorych (55,8%); najczęstszymi z nich były utrata masy ciała oraz skurcze mięśni. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 36 chorych (34,6%), przy czym w wypadku 9 osób (8,7%) uznano ich związek przyczynowy ze stosowaniem wismodegibu. Do zdarzeń tych należały: zapalenie płuc (n = 4), omdlenie (n = 4), złamanie biodra (n = 3), zgon (n = 3), niewydolność serca, zapalenie tkanki podskórnej, krwawienie z przewodu pokarmowego, rak płaskonabłonkowy, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich. Występowanie zdarzeń niepożądanych obserwowano częściej u chorych leczonych wismodegibem przez co najmniej 12 miesięcy, jednak ryzyko wystąpienia nowych zdarzeń niepożądanych po upływie pierwszego roku leczenia było mniejsze [7, 16].

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku potwierdzono w kolejnym badaniu klinicznym, STEVIE (NCT 01367665), do którego w okresie od czerwca 2011 do września 2014 roku włączono 1232 chorych (w 167 ośrodkach w 36 krajach) na BCC w stadium zaawansowanym miejscowo, niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego, lub w stadium z przerzutami [8, 9, 13, 14]. Siedemnastu chorych spośród włączonych do badania wykluczono z analizy bezpieczeństwa i skuteczności; ostatecznie analizą objęto 1215 chorych, w tym 1119 chorych na BCC w postaci zaawansowanej miejscowo i 96 chorych na raka z przerzutami. W tym wieloośrodkowym otwartym badaniu klinicznym uczestniczyli chorzy dorośli, w dobrym stanie sprawności ogólnej [punktacja wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0–2], z prawidłową wydolnością narządów wewnętrznych. Chorzy przyjmowali wismodegib doustnie w dawce 150 mg/d. w cyklach 28-dniowych. Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwej

do zaakceptowania toksyczności lub wycofania przez chorego zgody na udział w badaniu. Pierwszorzędownym punktem końcowym było bezpieczeństwo stosowania wismodegibu. Parametry oceny skuteczności należały do drugorzędowych punktów końcowych. Mediana czasu leczenia wyniosła 8,6 miesiąca (zakres 0–44). U większości chorych odnotowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (98%), przy czym te, które występowały najczęściej, były podobne do raportowanych we wcześniejszych analizach. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 289 chorych (23,8%). Przyjmowanie leku przez ponad 12 miesięcy nie miało związku ze zwiększeniem częstości ani nasilenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Większość zdarzeń niepożądanych utrzymujących się po zakończeniu terapii ustępowała w ciągu kolejnych 12 miesięcy. Wskaźnik odpowiedzi wyniósł 68,5% [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 65,7–71,3] u chorych na raka w stadium zaawansowanym miejscowo oraz 36,9% (95% CI 26,6–48,1) u chorych na raka z przerzutami.

Do najczęstszych działań niepożądanych wismodegibu, obserwowanych u co najmniej 10% chorych, należały: skurcze mięśni, łysienie, zaburzenia smaku, utrata masy ciała, zmęczenie, utrata łaknienia, infekcje górnych dróg oddechowych, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, bóle stawów, brak odczuwania smaku.

Oprócz wismodegibu w leczeniu chorych na BCC oceniano również bezpieczeństwo i skuteczność drugiego inhibitora szlaku hedgehog — sonidegibu. W randomizowanym badaniu klinicznym 2. fazy BOLT (NCT 01327053) 230 chorych przydzielono w sposób losowy do leczenia sonidegibem w dawce 200 mg (n = 79) lub w dawce 800 mg (n = 151). Wskaźniki obiektywnych odpowiedzi wyniosły w grupach leczonych dawką 200 mg i 800 mg — odpowiednio — 57,6% i 43,8% u chorych na BCC w stadium zaawansowanym miejscowo oraz 7,7% i 17,4% w przypadku choroby uogólnionej. Spośród 94 chorych w stadium zaawansowanym miejscowo, u których uzyskano odpowiedź, u 18 nastąpiły progresja lub zgon, a u ponad 50% odpowiedź utrzymywała się powyżej 6 miesięcy. U 4 spośród 5 chorych, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie, odpowiedź ta się utrzymywała. Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. oraz działania niepożądane wymagające zakończenia terapii stwierdzano rzadziej w grupie otrzymującej mniejszą dawkę sonidegibu (odpowiednio — 38,0% wobec 59,3% i 27,8% wobec 37,3%) [11].

Podsumowanie

Nowe możliwości leczenia chorych na BCC będącego poza możliwościami leczenia miejscowego (radioterapia, chirurgia), obejmujące między innymi

stosowanie wismodegibu i sonidegibu, stanowią istotny postęp w terapii. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z grudnia 2016 roku wismodegib jest w Polsce refundowaną opcją terapeutyczną w tej grupie chorych w ramach programu lekowego, który obowiązuje od stycznia 2017 roku. Warunkiem leczenia w ramach tego programu jest spełnienie wszystkich kryteriów, w tym zgoda komisji powołanej przez NFZ. Sonidegib, mimo że został dopuszczony do obrotu w Europie, nie uzyskał dotychczas refundacji w Polsce.

Piśmiennictwo

1. Charakterystyka produktu leczniczego Erivedge (wismodegib).
2. Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2017 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-28-grudnia-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2017-r/>.
3. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005; 353(21): 2262–2269. doi: [10.1056/NEJMra044151](https://doi.org/10.1056/NEJMra044151), indexed in Pubmed: [16306523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16306523/).
4. Cirrone F, Harris CS. Vismodegib and the hedgehog pathway: a new treatment for basal cell carcinoma. *Clin Ther*. 2012; 34(10): 2039–2050. doi: [10.1016/j.clinthera.2012.08.011](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.08.011), indexed in Pubmed: [23036338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23036338/).
5. Cowey CL. Targeted therapy for advanced Basal-cell carcinoma: vismodegib and beyond. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2013; 3(1): 17–31. doi: [10.1007/s13555-013-0019-9](https://doi.org/10.1007/s13555-013-0019-9), indexed in Pubmed: [23888252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23888252/).
6. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012; 366(23): 2171–2179. doi: [10.1056/NEJMoa1113713](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113713), indexed in Pubmed: [22670903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670903/).
7. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, et al. 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(suppl): 9013.
8. Hansson J, Hauschild A, Kunstfeld R. Vismodegib (VISMO), a hedgehog pathway inhibitor (HPI), in advanced basal cell carcinoma (aBCC): STEVIE study primary analysis in 1215 patients (pts). *J Clin Oncol*. 2016; 34(suppl): abstr 9532).
9. Dréno B, Kunstfeld R, Grob JJ i in. Vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, in advanced basal cell carcinoma: an interim analysis of the STEVIE Study in 500 patients. Abstract presented at the Society for Melanoma Research 2014 Zurich, Szwajcaria, 13–16 listopada 2014.
10. Lyons TG, O’Kane GM, Kelly CM. Efficacy and safety of vismodegib: a new therapeutic agent in the treatment of basal cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(8): 1125–1132. doi: [10.1517/14740338.2014.939952](https://doi.org/10.1517/14740338.2014.939952), indexed in Pubmed: [25033383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25033383/).
11. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, et al. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(1): 113–125. e5. doi: [10.1016/j.jaad.2016.02.1226](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1226), indexed in Pubmed: [27067394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27067394/).
12. Tan CZ, Rieger KE, Sarin KY. Basosquamous Carcinoma: Controversy, Advances, and Future Directions. *Dermatol Surg*. 2017; 43(1): 23–31. doi: [10.1097/DSS.0000000000000815](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000815), indexed in Pubmed: [27340741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27340741/).
13. 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: 334–348. doi: [10.1016/j.ejca.2017.08.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.022), indexed in Pubmed: [29073584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29073584/).
14. Basset-Séguin 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. *Lancet Oncol*. 2015; 16(6): 729–736. doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70198-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70198-1), indexed in Pubmed: [25981813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981813/).
15. Rogala P, Falkowski S. Wismodegib. *Onkol Prakt Klin*. 2014; 7: 1734–3542.
16. Sekulic A, Migden MR, Basset-Séguin 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/).
17. Kahana A, Worden FP, Elner VM. Vismodegib as eye-sparing adjuvant treatment for orbital basal cell carcinoma. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131(10): 1364–1366. doi: [10.1001/jamaophthalmol.2013.4430](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4430), indexed in Pubmed: [23907144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23907144/).
18. Łasińska IM, Kocur J, Bajon T, et al. Vismodegib — 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.
19. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1164–1172. doi: [10.1056/NEJMoa0905360](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905360), indexed in Pubmed: [19726763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19726763/).
20. Danhof R, Lewis K, Brown M. Small Molecule Inhibitors of the Hedgehog Pathway in the Treatment of Basal Cell Carcinoma of the Skin. *Am J Clin Dermatol*. 2017 [Epub ahead of print]. doi: [10.1007/s40257-017-0319-4](https://doi.org/10.1007/s40257-017-0319-4), indexed in Pubmed: [28887802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28887802/).
21. Amin SH, Motamedi KK, Ochsner MC, et al. Mechanisms and efficacy of vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma. *Discov Med*. 2013; 16(89): 229–232. indexed in Pubmed: [24229739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24229739/).
22. Rudin CM. Vismodegib. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(12): 3218–3222. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-12-0568](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0568), indexed in Pubmed: [22679179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22679179/).
23. 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/).