

Опыт применения ингибитора сигнального пути Hedgehog в лечении рецидивирующего местно-распространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи

З.А.-Г. Раджабова¹, М.А. Котов¹, З.С. Бекяшева¹, М.А. Раджабова², Е.В. Левченко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Замира Ахмедовна Раджабова radzam@mail.ru

Цель исследования — описать опыт применения ингибитора сигнального пути Hedgehog (висмодегиба) в лечении рецидивирующего местно-распространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова.

Материалы и методы. Выполнен анализ клинических данных 10 пациентов, которые принимали участие в многоцентровом нерандомизированном клиническом исследовании II фазы ERIVANCE BBC (NCT833417 на ClinicalTrials.gov). Пациенты ежедневно принимали висмодегиб перорально в дозе 150 мг до прогрессирования заболевания или развития непереносимости вследствие возникновения побочных эффектов. Эффективность и безопасность оценивали 1 раз в 4 нед.

Результаты. Полный регресс заболевания наблюдался у 7 пациентов, при этом средний срок применения препарата составил 240 ± 65 дней. Стабилизация произошла у 2 пациентов, минимальная продолжительность приема препарата составила 336 дней.

У 1 пациента заболевание продолжило прогрессировать после 728 дней приема препарата. Побочные эффекты I степени по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие критерии оценки побочных эффектов) 3-го пересмотра зарегистрированы у всех пациентов: мышечные судороги, алопеция и изменение вкусовой чувствительности — у 9, только мышечные судороги — у 1.

Заключение. Полученные результаты подтвердили достаточную безопасность висмодегиба, благодаря чему его можно применять у пожилых пациентов с сопутствующей патологией. Высокая частота ответа на лечение, в том числе полный регресс заболевания у 70 % пациентов, свидетельствует о том, что назначение висмодегиба — один из возможных методов лечения метастатической формы базальноклеточного рака кожи и рецидивов местно-распространенных форм.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, сигнальный путь Hedgehog, висмодегиб

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Бекяшева З.С. и др. Опыт применения ингибитора сигнального пути Hedgehog в лечении рецидивирующего местно-распространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи. Опухоли головы и шеи 2019;9(4):38–42.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-38-42

Use of the Hedgehog signaling pathway inhibitor in the treatment of recurrent locally advanced and metastatic basal cell skin cancer

Z. A.-G. Radzhabova¹, M. A. Kotov¹, Z. S. Bekyasheva¹, M. A. Radzhabova² E. V. Levchenko¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

The study objective is to provide data on the use of the Hedgehog signaling pathway inhibitor (vismodegib) in the treatment of recurrent locally advanced and metastatic basal cell skin cancer at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.

Materials and methods. Clinical data of 10 patients who participated in a multicenter, non-randomized clinical trial of phase II ERIVANCE BBC (ClinicalTrials.gov NCT833417). Patients took the daily studied drug vismodegib orally at a dose of 150 mg daily until disease progression or intolerance due to side effects. Efficiency and safety assessment was carried out once every 4 weeks.

Results. Complete regression was achieved in 7 patients, while the average duration of use of the drug was 240 ± 65 days. Stabilization was observed in 2 patients, the minimum duration of the drug was 336 days. One patient showed progression after 728 days of taking the drug. Side effects of the 1 grade according to CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), v. 3.0 were observed in all patients, in 9 they were expressed in muscle cramps, alopecia and changes in taste sensitivity, and in 1 patient isolated in the form of muscle cramps.

Conclusion. The results show a good safety profile of vismodegib, which allows it to be used in elderly patients with concomitant pathology. The frequency of response to treatment, including the achievement of complete regression in 70 % of patients, makes vismodegib an acceptable treatment option for metastatic form of basal cell skin cancer and relapse of locally advanced forms.

Key words: basal cell skin cancer, Hedgehog signaling pathway, vismodegib

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Bekyasheva Z.S. et al. Use of the Hedgehog signaling pathway inhibitor in the treatment of recurrent locally advanced and metastatic basal cell skin cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(4):38–42. (In Russ.).

Введение

Базальноклеточный рак кожи — наиболее распространенная злокачественная опухоль [1, 2], представляющая собой актуальную проблему здравоохранения [3]. Несмотря на то что в большинстве случаев заболевание протекает как локальное поражение кожи и хорошо поддается хирургическому лечению и лучевой терапии, в ряде случаев оно может переходить в местнораспространенную или, реже, метастатическую форму [4]. Известно, что до 30 % гигантских базальноклеточных карцином возникает вследствие поздней диагностики и отсроченного начала лечения [5]. Такие опухоли могут не поддаваться лечению стандартными методами [6–8], и в этом случае возможности лечения пациентов ограничены.

Большинство базальноклеточных карцином, включая местнораспространенные и метастатические формы, имеют генетические изменения в сигнальном пути Hedgehog, приводящие к неконтролируемой пролиферации клеток [9, 10]. Поэтому эти генетические мутации, как главный механизм патогенеза и прогрессирования базальноклеточного рака кожи, представляют собой мишень для терапевтических агентов. Висмодегиб — первый препарат из класса низкомолекулярных ингибиторов сигнального пути Hedgehog [11–13], который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration) [14] и Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency) [15] для лечения взрослых пациентов с метастатической или местнораспространенной формой рака, рецидивирующей после хирургического лечения и не поддающейся хирургическому лечению и лучевой терапии. В настоящее время висмодегиб одобрен более чем в 60 странах мира. Совсем недавно на основании результатов исследования VOLT был одобрен второй препарат из класса ингибиторов сигнального пути Hedgehog — сонедегиб [16].

Первичный анализ в рамках многоцентрового нерандомизированного клинического исследования II фазы ERIVANCE BBC [17] показал, что частота ответа на лечение достигает 30 % при метастатической форме базальноклеточного рака кожи и 43 % при местнораспространенной форме, а средняя длительность терапии до возникновения ответа составляет 12,9 и 7,6 мес соответственно.

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова принимал участие

в исследовании ERIVANCE BBC. **Цель данной работы** — описать опыт применения ингибитора сигнального пути Hedgehog (висмодегиба) в лечении рецидивирующего местнораспространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи в нашем центре.

Материалы и методы

В анализ включены данные 10 пациентов (средний возраст $66,5 \pm 8,4$ года) с местнораспространенной, рецидивирующей и метастатической формами базальноклеточного рака кожи, которые прошли лечение висмодегибом в рамках многоцентрового нерандомизированного клинического исследования II фазы ERIVANCE BBC (NCT833417 на ClinicalTrials.gov) в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова. Спонсором исследования является фармацевтическая компания Roche.

Локализация очагов базальноклеточного рака была различной, а их количество варьировало; чаще наблюдалось множественное поражение кожи лица и туловища. Отдаленные метастазы, расположенные в легких и костях, наблюдались у 3 из 10 пациентов. Все пациенты до включения в исследование прошли лечение различными методами, в том числе применялись хирургическое лечение, криодеструктивное воздействие, близкофокусная рентгенотерапия, лазерная деструкция либо фотодинамическая терапия (см. таблицу).

В рамках исследования пациенты получали висмодегиб в дозе 150 мг перорально до прогрессирования либо развития непереносимости вследствие возникновения побочных эффектов. Оценивали эффективность препарата по критерию частоты ответа на лечение с использованием 1-й версии критериев RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, критерии оценки ответа солидных опухолей) для метастатической формы [18], а при местнораспространенной форме критерием эффективности было уменьшение размеров опухоли на 30 % и более либо исчезновение изъязвления. Оценка эффективности препарата проводилась 1 раз в 4 нед. В рамках данного исследования также оценивали степень безопасности препарата в соответствии с 3-й версией CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие критерии оценки побочных эффектов) [19].

Результаты

Ни один пациент не выбыл из исследования из-за непереносимости побочных эффектов.

Характеристика пациентов с местно-распространенным, рецидивирующим и метастатическим базальноклеточным раком кожи, которые получали лечение висмодегибом (n = 10)

Characteristics of patients with locally advanced, recurrent and metastatic basal cell skin cancer treated with vismodegib (n = 10)

Характеристика Characteristic	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Пол: Sex:		
мужской male	4	40
женский female	6	60
Локализация: Localization:		
лицо и туловище face and body	4	40
нос nose	2	20
лоб forehead	1	10
множественные поражения кожи волосистой части головы, лица и туловища multiple skin lesions of the scalp, face and body	1	10
заушная область behind the ear	1	10
нижняя конечность lower extremity	1	10
Метастазы: Metastases:		
есть yes	3	30
нет no	7	70
Локализация метастазов: Localization of metastases:		
кости bones	1	10
легкие lungs	1	10
кости и легкие bones and lungs	1	10
Близкофокусная рентгенотерапия: Short-focus radiotherapy:		
проведена yes	4	40
не проводилась no	6	60
Количество этапов близкофокусной рентгенотерапии: Number of stages of short-focus radiotherapy:		
1 этап 1 stage	2	20
2 этапа 2 stages	2	20

Хирургическое лечение: Surgical treatment:		
проведено yes	3	30
не проводилось no	7	70
Количество хирургических операций: The number of surgical operations:		
1	1	10
2	2	20
3	1	10
4	1	10
5	1	10
9	1	10
Криодеструкция: Cryodestruction:		
проведена yes	4	40
не проводилась no	6	60
Фотодинамическая терапия: Photodynamic therapy:		
проведена yes	4	40
не проводилась no	6	60
Местное медикаментозное лечение: Local medical treatment:		
проведено yes	9	90
не проводилось no	1	10

Полный регресс опухоли зарегистрирован у 7 пациентов (рис. 1, 2), при этом минимальная продолжительность приема препарата составила 84 дня, максимальная – 336 дней, среднее значение – 240 ± 65 дней.

Стабилизация произошла у 2 пациентов, при этом минимальная продолжительность приема препарата составила 336 дней, максимальная – 672 дня.

Прогрессирование наблюдалось у 1 пациента с локализацией первичной опухоли на коже лба и метастатическим поражением легких и костей. Продолжительность приема препарата составила 728 дней.

Побочные эффекты препарата наблюдались у всех пациентов: у 9 – мышечные судороги, алопеция и изменение вкусовой чувствительности, у 1 – только мышечные судороги. При этом тяжесть всех побочных эффектов соответствовала I степени по СТСАЕ 4-й версии, поэтому не потребовалась отмена препарата и снижение его дозы.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о достаточной безопасности препарата висмодегиб, позволяющей применять его у пожилых пациентов с сопутствующей



Рис. 1. Пациентка С., 67 лет. Базальноклеточный рак волосистой части головы: а – первичная опухоль; б – через 1 мес лечения висмодегибом; в – через 2 года после окончания лечения

Fig. 1. Patient С., 67 years old. Basal cell skin cancer of the scalp: а – primary tumor; б – after 1 month of therapy with vismodegib; в – 2 years after the treatment



Рис. 2. Пациентка С., 66 лет. Базальноклеточный рак волосистой части головы: а – первичная опухоль; б – через 2 года после лечения висмодегибом

Fig. 2. Patient С., 66 years old. Basal cell skin cancer of the scalp: а – primary tumor; б – 2 years after therapy with vismodegib

патологией. Хороший ответ на лечение, в том числе полный регресс заболевания у 70 % пациентов, свидетельствует о том, что назначение висмодегиба – один

из возможных методов лечения метастатической формы базальноклеточного рака кожи и рецидивов его местно-распространенных форм.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Macha M.A., Batra S.K., Ganti A.K. Profile of vismodegib and its potential in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Manag Res* 2013;5:197–203. DOI: 10.2147/CMAR.S45976.
- Wu S., Han J., Li W.-Q. et al. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men. *Am J Epidemiol* 2013;178(6):890–7. DOI: 10.1093/aje/kwt073.
- Lucas R., McMichael T., Smith W., Armstrong B. Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation. *Environmental Burden of Disease Series*, No. 13. Geneva: World Health Organization, 2006. 250 p. Available at: http://www.who.int/uv/health/solaruvradfull_180706.pdf.
- Sekulic A., Mangold A.R., Northfelt D.W., LoRusso P.M. Advanced basal cell carcinoma of the skin: targeting the hedgehog pathway. *Curr Opin Oncol* 2013;25(3):218–23. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835ff438.
- Varga E., Korom I., Raskó Z. et al. Neglected basal cell carcinomas in the 21st century. *J Skin Cancer*. 2011;2011:392151. DOI: 10.1155/2011/392151.
- Wadhera A., Fazio M., Bricca G., Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J* 2006;12(5):7.
- Lo J.S., Snow S.N., Reizner G.T. et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(5 Pt 1):715–9. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70108-E.
- Snow S.N., Sahl W., Lo J.S. et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of five cases. *Cancer* 1994;73(2):328–35. DOI: 10.1002/1097-0142(19940115)73:2<328::AID-CNCR2820730216>3.0.CO;2-U.

9. Reifemberger J., Wolter M., Weber R.G. et al. Missense mutations in SMOH in sporadic basal cell carcinomas of the skin and primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Cancer Res* 1998;58(9):1798–803.
10. Xie J., Murone M., Luoh S.-M. et al. Activating Smoothed mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature* 1998;391(6662):90–2. DOI: 10.1038/34201.
11. Göppner D., Leverkus M. Basal cell carcinoma: from the molecular understanding of the pathogenesis to targeted therapy of progressive disease. *J Skin Cancer* 2011;2011:650258. DOI: 10.1155/2011/650258.
12. Daya-Grosjean L., Couvé-Privat S. Sonic hedgehog signaling in basal cell carcinomas. *Cancer Lett* 2005;225(2):181–92. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.10.003.
13. LoRusso P.M., Rudin C.M., Reddy J.C. et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17(8):2502–11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2745.
14. Food and Drug Administration. Skin cancer patients have more treatment options. Available at: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/skin-cancer-patients-have-more-treatment-options>.
15. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Erivedge. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erivedge>.
16. Migden M.R., Guminski A., Gutzmer R. et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):716–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2.
17. Sekulic A., Migden M.R., Oro A.E. et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366(23):2171–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1113713.
18. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–16. DOI: 10.1093/jnci/92.3.205.
19. National Cancer Institute: Cancer Therapy Evaluation Program: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE). Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.

Вклад авторов

З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов: сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме, написание текста статьи;

З.С. Бекашева: обзор публикаций по теме статьи, анализ данных;

М.А. Раджабова: обзор публикаций по теме статьи;

Е.В. Левченко: научное руководство исследованием.

Authors' contributions

Z.A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

Z.S. Bekyasheva: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

M.A. Radzhabova: reviewing of publications of the article's theme;

E.V. Levchenko: scientific supervision.

ORCID авторов/ORCID of authors

З.А.-Г. Раджабова/Z.A.-G. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>

М.А. Котов/M.A. Kotov: <https://orcid.org/0000-0002-2586-1240>

З.С. Бекашева/Z.S. Bekyasheva: <https://orcid.org/0000-0002-0458-4811>

М.А. Раджабова/M.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>

Е.В. Левченко/E.V. Levchenko: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке компании Roche.

Financing. The study was funded by Roche.

Статья поступила: 22.09.2019. **Принята к публикации:** 16.11.2019.

Article received: 22.09.2019. **Accepted for publication:** 16.11.2019.