

Современные возможности лечения местно-распространенного и рецидивного базальноклеточного рака кожи головы и шеи с использованием ингибитора сигнального пути Hedgehog: клинические наблюдения

А.П. Поляков¹, Е.Ю. Васильева¹, А.А. Поляков²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., 3;
²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Андрей Павлович Поляков arpolyakov@mail.com

Цель исследования — представить данные об эффективности использования ингибитора сигнального пути Hedgehog при местно-распространенных и рецидивирующих формах базальноклеточного рака кожи (БКРК) головы и шеи.

Материалы и методы. Сопоставлены данные международных клинических рекомендаций и исследований ERIVANCE, STEVIE. Описаны 2 клинических примера применения ингибитора сигнального пути Hedgehog висмодегеиба.

Результаты. По данным исследования ERIVANCE, частота объективного ответа при метастатической форме БКРК составила 48,5 %, при местно-распространенной — 60,3 %; медиана выживаемости без прогрессирования — соответственно 9,3 и 12,9 мес. Медиана общей выживаемости при метастатическом БКРК составила 33,4 мес, а для пациентов с неоперабельным БКРК не достигнута. По данным исследования STEVIE, висмодегеиб позволял контролировать заболевание у 93 % пациентов с распространенным БКРК и у 72 % с метастатическим БКРК. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с распространенным БКРК составила 24,5 мес, а у пациентов с метастатическим БКРК — 13,1 мес. В исследованиях ERIVANCE BCC и STEVIE большинство нежелательных эффектов висмодегеиба были I–II степени. В обоих клинических наблюдениях прием висмодегеиба в течение 3 мес в дозе 150 мг/сут привел к визуальному уменьшению размеров очага костной деструкции, которое подтверждено данными компьютерной томографии. Пациентам рекомендовано продолжить терапию данным препаратом.

Заключение. Стандартов лечения БКРК на поздних стадиях долгое время не существовало, однако сейчас применение ингибитора сигнального пути Hedgehog висмодегеиба может считаться методом выбора при неоперабельных и метастатических формах БКРК, поскольку он характеризуется высокой эффективностью.

Ключевые слова: местно-распространенный и рецидивирующий базальноклеточный рак кожи головы и шеи, сигнальный путь Hedgehog, ингибитор сигнального пути Hedgehog, висмодегеиб

Для цитирования: Поляков А.П., Васильева Е.Ю., Поляков А.А. Современные возможности лечения местно-распространенного и рецидивного базальноклеточного рака кожи головы и шеи с использованием ингибитора сигнального пути Hedgehog: клинические наблюдения. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):20–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-20-27

Modern methods of treatment of locally-advanced and recurrent basal cell carcinoma of the head and neck with using signal pathway inhibitor Hedgehog: clinical cases

A.P. Polyakov¹, E.Iu. Vasileva¹, A.A. Polyakov²

P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The study objective is to analyze the efficacy of a hedgehog signaling pathway inhibitor in locally advanced and recurrent basal-cell carcinoma (BCC) of the head and neck.

Materials and methods. We compared the information from international clinical guidelines and two clinical trials (ERIVANCE and STEVIE). We also provide two case reports of a hedgehog signaling pathway inhibitor (vismodegib) use.

Results. In the ERIVANCE trial, the objective response rate was 48.5 % in patients with metastatic BCC and 60.3 % in patients with locally advanced BCC. The median progression-free survival was 9.3 and 12.9 months in participants with metastatic and locally advanced BCC respectively. The overall survival reached 33.4 months in patients with metastatic BCC and was not reached in inoperable BCC.

According to the results of the STEVIE trial, vismodegib ensured disease control in 93 % of patients with locally advanced BCC and 72 % of patients with metastatic BCC. The median progression-free survival was 24.5 and 13.1 months in participants with locally advanced and metastatic BCC respectively. The majority of vismodegib-related adverse events in both ERIVANCE BCC and STEVIE trials were grade I/II adverse events. In the two clinical trials, vismodegib at a dose of 150 mg per day during 3 months caused visual reduction of the bone destruction focus, which was confirmed by computed tomography. Patients were recommended to continue therapy with vismodegib.

Conclusion. Until recently, there were no treatment standards for late-stage BCC. Currently, hedgehog signaling pathway inhibitors, such as vismodegib, can be considered as a method of choice for patients with inoperable and metastatic BCC, since this therapy demonstrated high efficacy.

Key words: locally-advanced/recurrent basal cell carcinoma, head and neck, signal pathway inhibitor Hedgehog, Hedgehog signaling pathway inhibitors, vismodegib

For citation: Polyakov A.P., Vasileva E.Iu., Polyakov A.A. Modern methods of treatment of locally-advanced and recurrent basal cell carcinoma of the head and neck with using signal pathway inhibitor Hedgehog: clinical cases. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(1):20–7.

Введение

В настоящее время рост заболеваемости раком кожи отмечается во всем мире, ежегодно диагностируется около 3,5 млн новых случаев [1]. Среди злокачественных эпителиальных новообразований кожи базальноклеточный рак кожи (БКРК) лидирует, его доля колеблется от 75 до 97 % и продолжает неуклонно увеличиваться (рис. 1).

Являясь медленно растущей формой рака, БКРК характеризуется местно-деструктивным воздействием [1]. При адекватном лечении на ранних стадиях данная форма редко рецидивирует. Однако на запущенных стадиях БКРК вызывает деструкцию окружающих тканей и может метастазировать, что, в свою очередь, приводит к летальному исходу [2]. Метастазы базальноклеточного рака встречаются редко — с частотой от 0,0028 до 0,55 % [2].

Основная цель лечения БКРК — полное удаление опухоли с сохранением функционального состояния органов и достижение удовлетворительных косметических результатов [1]. Для этого проводят хирургические вмешательства, фотодинамическую (ФДТ) и лучевую (ЛТ) терапию. Реже применяется криодеструкция и системная химиотерапия. При выборе метода лечения конкретного пациента необходимо учитывать гистоморфологический вариант опухоли, размер и лока-

лизацию очага, возраст и состояние здоровья пациента [3, 4]. При местно-распространенном и рецидивирующем БКРК целесообразность и эффективность вышеперечисленных методов сомнительна, поскольку не обеспечивает полного удаления опухоли, и в этом случае возможно применение таргетных препаратов.

Сигнальный путь Hedgehog

Серьезным достижением в молекулярной биологии стало понимание роли сигнального пути Hedgehog в возникновении БКРК. Нарушения функционирования сигнального пути Hedgehog лежат в основе развития БКРК у 90 % больных.

Hedgehog — сигнальный путь, который состоит из 3 генов (*Sonic Hedgehog*, *Indian Hedgehog* и *Desert Hedgehog*), 2 гомологов рецепторов Patched (PTCH1 и PTCH2) и 3 аналогов транскрипционных факторов (активатор транскрипции Gli1, Gli2 и репрессор транскрипции Gli3) [5–7].

Ключевые компоненты сигнального пути Hedgehog:

1. Лиганд Hedgehog (Hedgehog ligand, Hh) инициирует передачу сигнала по сигнальному пути Hedgehog.
2. Hh-рецептор Patched (трансмембранный белок PTCH, Hedgehog ligand receptor Patched), в норме подавляющий активность белка SMO.
3. Трансмембранный рецептор Smoothened (белок SMO, cell surface signal transducer Smoothened), в норме подавляемый PTCH, что предотвращает запуск сигнального каскада Hedgehog.
4. Эффекторы, передающие нисходящий сигнал — цитозольный белковый комплекс. Активация приводит к экспрессии специфических генов, запускающих клеточную пролиферацию и дифференцировку.

Патологическая активация белка SMO — ключевое звено нарушения функционирования сигнального

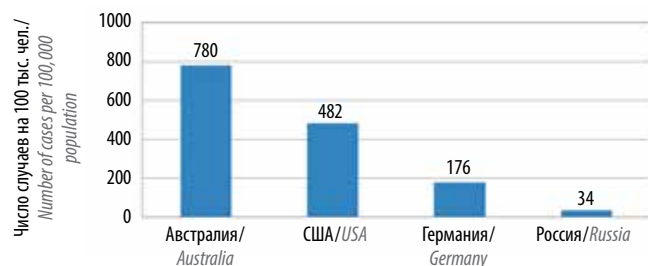


Рис. 1. Заболеваемость базальноклеточным раком кожи в разных странах (данные из [1])

Fig. 1. Incidence of basal-cell carcinoma in different countries (adapted from [1])

пути Hedgehog. Ее запуск происходит вне зависимости от внешних активирующих сигналов и вызывает неконтролируемый внутриклеточный сигнальный каскад, который приводит к постоянной пролиферации клеток и развитию опухоли [8]. При различных видах рака патологической активации сигнального пути Hedgehog способствуют 2 различных механизма:

1. Лиганднезависимая активация, обусловленная мутациями (например, при БКРК).
2. Лигандзависимая активация, обусловленная гиперэкспрессией лиганда Hh клетками опухоли (при других видах опухолей) [9] (рис. 2, 3).

Патологическая активация сигнального пути Hedgehog и его понимание открыли новые возможности в изучении его роли при БКРК. С мутациями

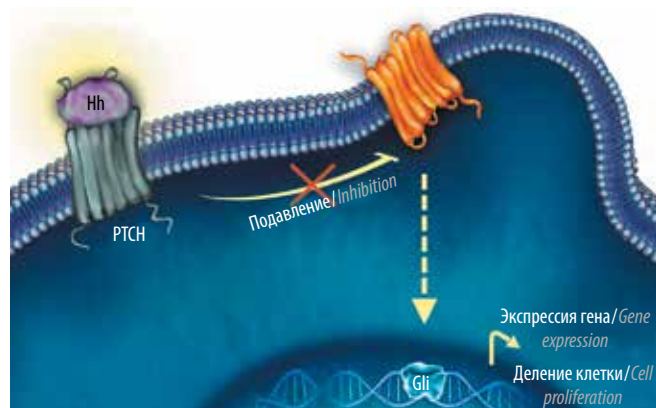
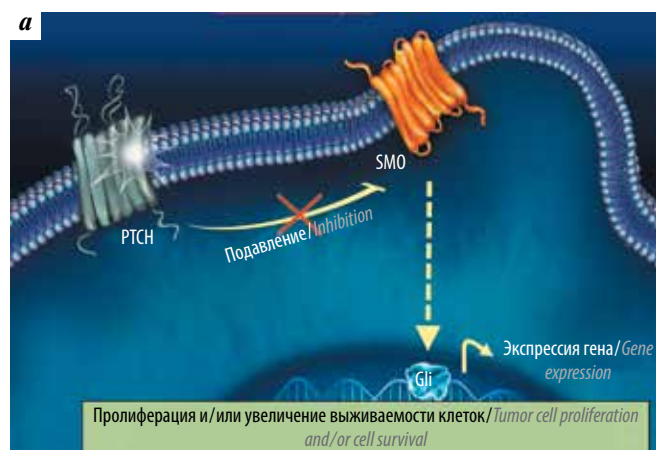


Рис. 2. Схема активации сигнального пути Hedgehog. При активации сигнального пути Hedgehog лигандом происходит экспрессия генов и деление клетки. Hh – лиганд Hedgehog; PTCH – Hedgehog-рецептор Patched; Gli – семейство транскрипционных факторов (адаптировано из [10])

Fig. 2. Hedgehog pathway activation. When Hedgehog ligand activates the Hedgehog pathway the cell responds by activating expression of target genes. Hh – Hedgehog ligand; PTCH – Hedgehog ligand receptor, Patched; Gli – family of transcription factors (adapted from [10])



генами, экспрессирующими сигнальные белки пути Hedgehog (прежде всего PTCH1 и SMO), ассоциировано большинство случаев БКРК [11].

В 2006 г. компания Genentech подала заявку на исследование нового лекарства, которое относится к низкомолекулярным соединениям и ингибирует SMO, подавляя лигандзависимую и лиганднезависимую гиперактивность сигнального пути [11].

В марте 2012 г. на основании результатов исследования ERIVANCE BCC появился первый лекарственный препарат, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) для лечения взрослых пациентов с распространенным БКРК, – висмодегиб. Показаниями для применения препарата стали: метастатическая форма БКРК, рецидивная форма БКРК после хирургического лечения, местно-распространенная форма БКРК, не подлежащая хирургическому лечению и ЛТ.

Висмодегиб – низкомолекулярный селективный ингибитор SMO сигнального пути Hedgehog. Молярная масса составляет 421,3 г/моль. Способ применения и доза: перорально по 150 мг (1 капсула) 1 раз в сутки. Для назначения этого препарата опухоль должна соответствовать минимум 2 критериям SELECT-M:

1. Диаметр очага > 10 мм.
2. Инвазия опухоли в подкожную клетчатку, мышцы, слизистые оболочки, хрящевую и костную ткань.
3. Локализация опухоли в области глаза, уха, черепа.
4. Ожидаемая деформация вплоть до уродства при проведении хирургического лечения или ЛТ.
5. Успешное проведение радикальной операции маловероятно или невозможно.

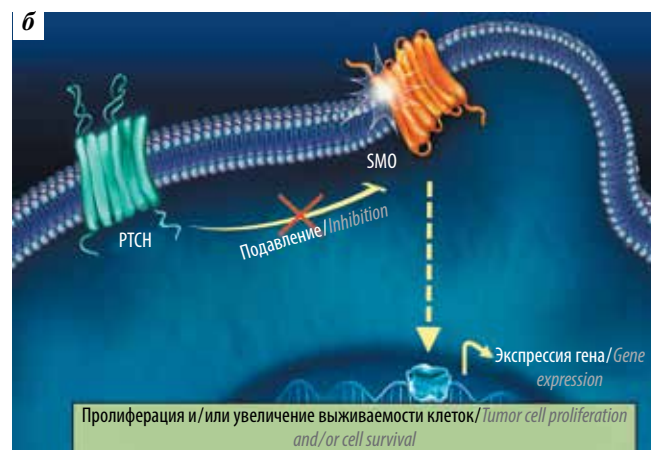
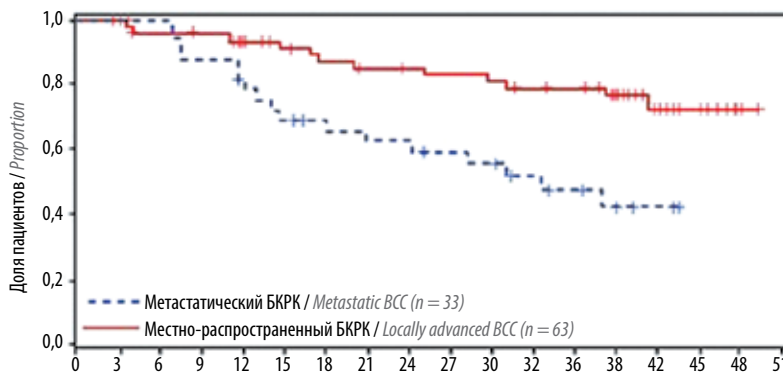


Рис. 3. Схема мутации сигнального пути Hedgehog при базальноклеточном раке: а – инактивация Hedgehog-рецептора Patched (PTCH); б – активация рецептора Smoothened (SMO). Gli – семейство транскрипционных факторов (адаптировано из [10])

Fig. 3. Mutation-driven Hedgehog signaling is involved in basal cell carcinoma: а – inactivating Hedgehog ligand receptor Patched (PTCH) mutations; б – activating cell surface signal transducer Smoothened (SMO) mutations. Gli – family of transcription factors (adapted from [10])



Число пациентов / Number at risk:																		
с метастатическим БКРК / metastatic BCC	33	33	33	29	25	22	20	18	18	16	15	12	10	7	2	0	0	0
с местно-распространенным БКРК / locally advanced BCC	63	61	58	56	52	48	45	43	42	41	40	38	37	25	13	8	2	0

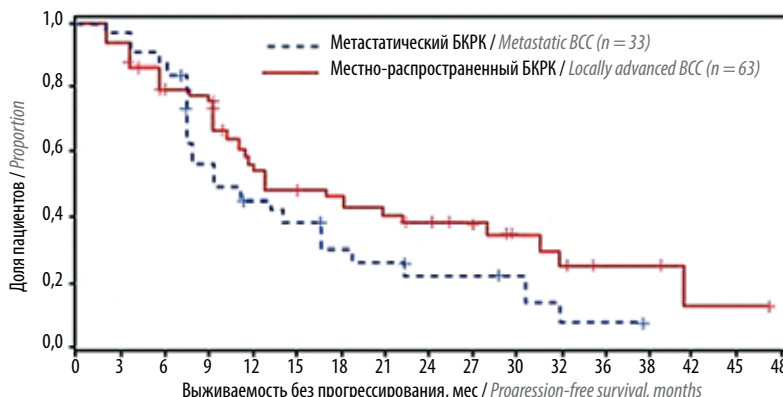
Рис. 4. Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость пациентов в исследовании ERIVANCE BCC (адаптировано из [11]). БКРК – базальноклеточный рак кожи
 Fig. 4. Kaplan–Meier plots of overall survival in the ERIVANCE BCC trial. BCC – metastatic basal cell carcinoma (adapted from [11])

6. Наличие 2 и более рецидивов в одном и том же месте после проведения хирургического лечения.
7. Метастазы в регионарные лимфатические узлы, легкое, печень, кости и т.д. [11].

Эффективность и безопасность висмодегиба при прогрессирующем БКРК изучены в многоцентровом исследовании II фазы ERIVANCE BCC. В нем приняли участие 104 пациента (33 с метастатическим БКРК и 71 с местно-распространенным БКРК). Медиана времени до развития ответа при метастатическом БКРК составила 14,8 мес, при местно-распространенном – 26,2, срок наблюдения – 39 мес. Частота объективного ответа при метастатической форме БКРК составила 48,5 %, при местно-распространенной форме – 60,3 %. Медиана общей выживаемости у больных метастатическим БКРК составила 33,4 мес, а в группе местно-распространенного БКРК

не достигнута – более 50 % больных на момент среза данных (в ноябре 2012 г.) живы (рис. 4). Медиана выживаемости без прогрессирования у больных метастатическим БКРК составила 9,3 мес, а у больных местно-распространенным БКРК – 12,9 мес [11] (рис. 5).

В 2015 г. опубликованы данные многоцентрового открытого исследования STEVIE, цель которого – оценка безопасности применения висмодегиба для лечения прогрессирующего и метастатического БКРК в рутинной клинической практике. В нем приняли участие 1227 пациентов из 36 стран. Критериями включения были возраст 18 лет и старше, оценка исходного общего состояния 0–2 балла по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа), нормальное функционирование внутренних органов. Первичными конечными точками лечения были случаи нежелательных явлений; оценивались их частота и характер, а также частота



Число пациентов / Number at risk:																	
с метастатическим БКРК / metastatic BCC	33	31	26	16	12	10	7	6	4	4	3	1	1	0	0	0	0
с местно-распространенным БКРК / locally advanced BCC	63	55	42	38	24	19	17	16	13	10	7	5	3	3	1	1	0

Рис. 5. Кривые Каплана–Майера, отражающие выживаемость без прогрессирования пациентов в исследовании ERIVANCE BCC (адаптировано из [11]). БКРК – базальноклеточный рак кожи
 Fig. 5. Kaplan–Meier plots of progression-free survival in the ERIVANCE BCC trial. BCC – metastatic basal cell carcinoma (adapted from [11])



Рис. 6. Контроль заболевания у пациентов с распространенным базально-клеточным раком кожи ($n = 453$) в исследовании STEVIE (данные получены из [12])

Fig. 6. Disease control in patients with advanced basal cell carcinoma ($n = 453$) in the STEVIE trial (data obtained from [12])

нежелательных явлений, повлекших за собой прекращение или прерывание лечения, и летальность) [12].

Вторичные конечные точки предполагали оценку частоты ответа по шкале RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours), времени до получения ответа, длительности ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, качества жизни. Пациенты принимали висмодегиб по 150 мг в день до прогрессирования заболевания, развития непереносимых

Нежелательные явления при приеме висмодегиба (адаптировано из [12])
Adverse events rates assessed during the use of vismodegib (adapted from [12])

Нежелательное явление Adverse event	Частота, абс. (%) Rates, abs. (%)				
	I степень Grade 1	II степень Grade 2	III степень Grade 3	IV степень Grade 4	V степень Grade 5
Мышечные спазмы Muscle spasms	165 (33)	114 (23)	38 (8)	—	—
Алопеция Alopecia	178 (36)	127 (25)	2 (<1)	—	—
Дисгевзия Dysgeusia	156 (31)	102 (20)	11 (2)	—	—
Астения Asthenia	76 (15)	51 (10)	12 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Снижение аппетита Decreased appetite	76 (15)	39 (8)	11 (2)	—	—
Снижение массы тела Weight loss	72 (14)	71 (14)	17 (3)	1 (<1)	—
Диарея Diarrhoea	64 (13)	16 (3)	3 (<1)	—	—
Тошнота Nausea	59 (12)	20 (4)	1 (<1)	—	—
Агевзия Ageusia	55 (11)	46 (9)	10 (2)	1 (<1)	—
Утомляемость Fatigue	50 (10)	18 (4)	11 (2)	1 (<1)	—



Рис. 7. Контроль заболевания у пациентов с метастатическим базально-клеточным раком кожи ($n = 29$) в исследовании STEVIE (данные получены из [12])

Fig. 7. Disease control in patients with metastatic basal cell carcinoma ($n = 29$) in the STEVIE trial (data obtained from [12])

токсических эффектов или выхода пациента из исследования. При прогрессировании назначалась другая противоопухолевая терапия (на усмотрение лечащего врача).

Прием висмодегиба сокращал размеры опухоли и позволял контролировать заболевание у 93 % пациентов с распространенным БКРК (рис. 6) и у 72 % пациентов с метастатическим БКРК (рис. 7). Висмодегиб увеличивал медиану выживаемости без прогрес-



Рис. 8. Пациент А. с нерезектабельным базальноклеточным раком кожи волосистой части головы: а – до лечения висмодегибом; б – через 3 мес приема висмодегиба; в – через 5 мес приема препарата. Пунктиром обозначены границы очага костной деструкции

Fig. 8. Patient A. with non-resectable basal-cell carcinoma of the scalp: а – before treatment with vismodegib; б – after 3 months of treatment; в – after 5 months of treatment. The dotted line shows the borders of the bone destruction focus

сирования у пациентов с распространенным БКРК до 24,5 мес, а у пациентов с метастатическим БКРК – до 13,1 мес [12].

При оценке профиля безопасности висмодегиба в исследовании ERIVANCE BCC и STEVIE большинство нежелательных явлений были контролируруемыми, их выраженность соответствовала I–II степени (см. таблицу). Медиана появления нежелательных явлений: мышечных спазмов – 2,8 мес, алопеции – 5,5 мес, дисгевзии – 6,5 мес.

Общенациональная онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network) включила висмодегив в клинические рекомендации по лечению первичного БКРК высокой степени риска [1].

Под наблюдением в отделении микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена находятся 5 пациентов с местно-распространенным и рецидивирующим БКРК волосистой части головы, которые проходят лечение препаратом висмодегив в течение 1–11 мес (по 150 мг (1 капсула) в день ежедневно до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических эффектов).

Клиническое наблюдение 1

Пациент А., 56 лет. Из анамнеза известно, что по поводу БКРК волосистой части головы в декабре 2014 г. по месту жительства была проведена ЛТ (суммарная очаговая доза 62 Гр). Был получен частичный ответ в виде уменьшения размера опухоли. В дальнейшем пациент лечение не получал.

По поводу продолжающегося роста опухоли обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена в августе 2017 г.

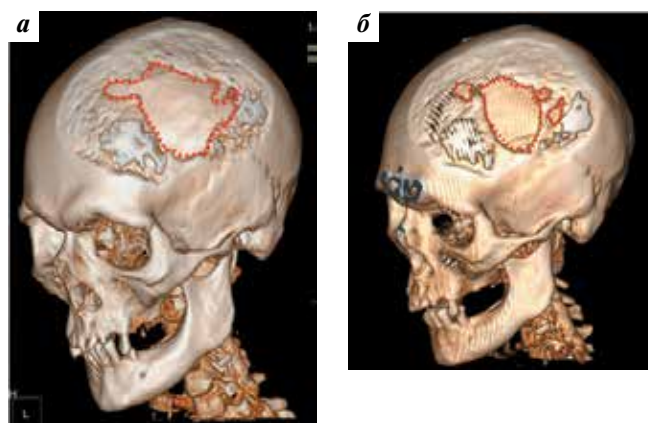


Рис. 9. Компьютерная томография головы пациента А., трехмерная реконструкция: а – до лечения висмодегибом; б – через 3 мес приема висмодегиба. Пунктиром обозначены границы очага костной деструкции

Fig. 9. Patient A. computed tomography scan of the head, 3D reconstruction: а – before treatment with vismodegib; б – after 3 months of treatment. The dotted line shows the borders of the bone destruction focus

По данным компьютерной томографии (КТ) головы от 03.08.2017: левая половина лобной кости и левая теменная кость неравномерной толщины, визуализируются их изведенные наружные контуры, в теменной и частично в лобной кости – дефект с неравномерными краями размерами 56 × 57 мм. Костная ткань в описываемой области неравномерно уплотнена.

По данным цитологического исследования – БКРК.

С учетом неэффективности ранее проведенного лечения, наличия абсолютных признаков нерезектабельности опухоли, а также удовлетворительного состояния пациента (оценка 0 баллов по шкале ECOG), клинико-лабораторных показателей в пределах референсных значений, а также отсутствия выраженной сопутству-

ющей патологии рекомендовано проведение таргетной терапии препаратом висмодегиб.

В течение 3 мес пациент принимал висмодегиб в дозе 150 мг/сут.

В феврале 2018 г. при контрольном осмотре зарегистрировано визуальное уменьшение очага костной деструкции (рис. 8). По данным контрольной КТ (февраль 2018 г.) установлено уменьшение размеров костного дефекта на 30 % (рис. 9). Субъективно — без изменений. Лабораторно-клинические показатели за данный период не изменились. Пациенту рекомендовано продолжить терапию препаратом висмодегиб.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Б., 78 лет. Поступила с клиническим диагнозом БКРК волосистой части головы I стадии (T1N0M0). В 2007–2008 гг. проведены 2 курса ФДТ.

По поводу рецидивов опухоли выполнены: в 2009 г. — лазерная деструкция, в 2010 и 2012 гг. — хирургические вмешательства, в 2013 г. — ЛТ (суммарная очаговая доза 60 Гр). В 2015 г. по поводу рецидива рака (rT3N0M0) осуществлена ФДТ. В 2016 г. по поводу рецидива рака (rT4aN0M0) проведены 2 курса ФДТ.

В сентябре 2017 г. пациентка обратилась в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена по поводу рецидива БКРК (rT4aN0M0).

По данным КТ (сентябрь 2018 г.): в мягких тканях затылочной области определяется участок инфильтрации размерами 10 × 10 × 56 мм. Инфильтрат на широком основании прилежит к затылочной кости, фрагментарно ее разрушая на участке размерами 19 × 16 мм (рис. 10).

Назначена стандартная доза висмодегиба — 150 мг/сут.

Через 3 мес приема висмодегиба отмечено уменьшение очага костной деструкции на 95 % (рис. 11).

При повторной КТ зарегистрировано уменьшение размеров опухолевого инфильтрата в затылочной

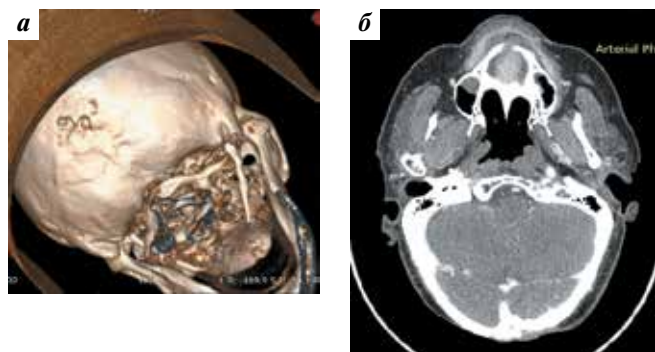


Рис. 10. Компьютерная томография головы пациентки Б. до начала лечения висмодегибом: а — трехмерная реконструкция; б — горизонтальная проекция

Fig. 10. Patient B., computed tomography scan of the head before treatment with vismodegib: a — 3D reconstruction; б — horizontal projection



Рис. 11. Пациентка Б. с рецидивирующим базальноклеточным раком кожи волосистой части головы: а — до лечения висмодегибом; б — через 3 мес приема висмодегиба

Fig. 11. Patient B. with recurrent basal-cell carcinoma of the scalp: а — before treatment with vismodegib; б — after 3 months of treatment

области: в подкожной клетчатке за пределами костных структур объемный процесс на фоне послеоперационных изменений не визуализируется, хотя сохраняется уплотнение мягких тканей в области ранее визуализируемых костных дефектов.

Через 7 мес произошла стабилизация процесса. Рекомендовано продолжить прием висмодегиба.

Заключение

Хирургическое лечение первичных опухолей, т. е. начальных и местно-распространенных форм БКРК головы и шеи, остается «золотым стандартом» и должно проводиться строго в специализированных онкологических учреждениях, обеспечивающих возможность выполнения одномоментной реконструкции. Такие методы, как ЛТ и ФДТ, в качестве монотерапии рассматриваются как альтернативные варианты для пациентов группы низкого риска, а также пожилых пациентов с местно-распространенными опухолями и выраженной сопутствующей патологией. У пациентов с 2 и более рецидивами и местно-распространенной формой заболевания предпочтительно комбинированное лечение. Однако следует с осторожностью относиться к применению криотерапии, ФДТ и лазерной деструкции при локализации опухоли на коже головы и шеи из-за высокого риска рецидива.

У небольшой части больных БКРК (около 1,6 %, по данным других авторов — до 7 %) возможности хирургического лечения и ЛТ ограничены. Стандартов терапии поздних стадий заболевания, включая метастатический БКРК, долгое время не существовало. Первым препаратом для такой терапии стал ингибитор сигнального пути Hedgehog висмодегиб. Терапия висмодегибом признана методом выбора при неоперабельных и метастатических формах БКРК, так как она характеризуется высокой эффективностью (частота объективного ответа — 96 %).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Basal cell skin cancer. Version 1.2018. Available at: http://oncolife.com.ua/doc/nccn/Basal_Cell_Skin_Cancer.pdf
2. McCusker M., Basset-Seguín N., Dummer R. et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014;50(4):774–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.013. PMID: 24412051.
3. Nakai N., Takenaka H., Katoh N. et al. Basal cell carcinoma with a skip lesion on the nose after repeated cryotherapy. *J Dermatol* 2010;37(4):390–2. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00825.x. PMID: 20507415.
4. Tabuchi K., Okubo H., Takahashi K. et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: report of an aggressive case with ethmoid sinus invasion. *Auris Nasus Larynx* 2003;30(4):421–3. PMID: 14656570.
5. Heffelfinger C., Ouyang Z., Engberg A. et al. Correlation of global microRNA expression with basal cell carcinoma subtype. *G3 (Bethesda)* 2012;2(2):279–86. DOI: 10.1534/g3.111.001115. PMID: 22384406.
6. Callahan C.A., Ofstad T., Horng L. et al. MIM/BEG4, a Sonic Hedgehog-responsive gene that promotes Gli-dependent transcription. *Genes Dev* 2004;18(22):2724–9. DOI: 10.1101/gad.1221804. PMID: 15545630.
7. Lin A., Hahn S.M. Photodynamic therapy: a light in the darkness? *Clin Cancer Res* 2009;15(13):4252–3. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0964. PMID: 19509131.
8. Nüsslein-Volhard C., Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 1980;287(5785):795–801. PMID: 6776413.
9. Ogden S.K., Ascano M. Jr, Stegman M.A., Robbins D.J. Regulation of Hedgehog signaling: a complex story. *Biochem Pharmacol* 2004;67(5):805–14. PMID: 15104233.
10. Hedgehog signaling pathway: presentation. Published by E. Huddle. Available at: <http://slideplayer.com/slide/3581480>.
11. Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguín N. et al. 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. PMID: 28511673.
12. Basset-Seguín N., Hauschild A., Grob J.J. 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):729–36. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70198-1. PMID: 25981813.

Вклад авторов

А.П. Поляков: разработка дизайна исследования, отбор пациентов для проведения таргетной терапии, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Е.Ю. Васильева: осмотр пациентов, проведение контрольного обследования, написание текста статьи;

А.А. Поляков: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.P. Polyakov: developing the research design, selection of patients for targeted therapy, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

E.Iu. Vasileva: examining the patients, including control, article writing;

A.A. Polyakov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.П. Поляков/A.P. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>

Е.Ю. Васильева/E.Iu. Vasileva: <https://orcid.org/0000-0003-2530-5575>

А.А. Поляков/A.A. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-4117-0041>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. All patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 11.01.2019. **Принята к публикации:** 28.02.2019.

Article received: 11.01.2019. **Accepted for publication:** 28.02.2019.