

# Vismodegib v léčbě recidivujícího, lokálně pokročilého bazocelulárního karcinomu

Simona Michalčová, Hana Mičániková

Kožní oddělení LF OU a FN Ostrava

Bazaliom je nejčastější nemelanomový kožní nádor vycházející z bazálních buněk epidermis, charakterizovaný pomalým a destruktivním růstem. Nejčastější terapeutickou metodou je chirurgická excize. K ostatním terapeutickým možnostem patří radioterapie, aplikace imiquimodu, 5-fluorouracilu, kyretáž, elektrokauterizace, kryoterapie, ablace laserem, fotodynamická léčba a systémová terapie hedgehog inhibitory. Kazuistika popisuje případ pacienta s recidivujícím infiltrativním bazaliomem na čele vpravo, léčeného chirurgickou excizí, radioterapií a cílenou systémovou léčbou – vismodegib.

**Klíčová slova:** vismodegib, bazocelulární karcinom, hedgehog signální dráha.

## Vismodegib in treatment of recurrence, locally advanced basal cell carcinoma

Basal cell carcinoma is the most common form of nonmelanoma skin cancer that arises from basal cells, characterized by slow and destruct growth. The most often therapeutic option is surgical excision. Other options include radiotherapy, application of imiquimod, 5-fluorouracil, curettage, electrocautery, cryotherapy, laser ablation, photodynamic therapy and systemic therapy by the hedgehog inhibitors. Case report describe male patient with recurrent infiltrative basal cell carcinoma located at the forehead on the right, treated by surgical excision, radiotherapy and targeted systemic therapy – vismodegib.

**Key words:** vismodegib, basal cell carcinoma, hedgehog signaling pathway.

## Úvod

Bazocelulární karcinom je nejčastěji se vyskytujícím zhoubným kožním nádorem a incidence celosvětově neustále roste, celkem představuje 70–80 % kožních maligních nádorů. Přesný počet případů nelze přesně stanovit, jelikož diagnóza bazaliomu je ve statistikách prezentována pod označením C44, které zahrnuje i jiné zhoubné novotvary kůže (1).

V kazuistice prezentuji pacienta s lokálně pokročilým bazocelulárním karcinomem na čele vpravo nad obočím, histologicky infiltrativní typ, u kterého došlo k lokální recidivě i po 5 letech od provedené reexcize jizvy s ochrannými lemy do čistých okrajů. Vzhledem k tomu, že tumor v čase recidivy již nebyl chirurgicky řešitelný, byla jako další

léčebná modalita zvolena radioterapie. Poté se pacient na další kontroly nedostavil a na čele došlo k dalšímu destruktivnímu růstu bazaliomu až na periost, s otokem a tahem horního víčka a vznikem syndromu suchého oka. Vzhledem k hrozícímu riziku poškození očních struktur jsme zvolili variantu systémové terapie vismodegibem.

## Popis případu

V péči naší ambulance jsme měli pacienta s rokem narození 1953, doposud sledovaného jen pro arteriální hypertenzi, bez dalších komorbidit, celkově ve výborném výkonnostním stavu. Poprvé byl bazocelulární karcinom na čele superciliárně vpravo diagnostikován v lednu 2013 po neradikální excizi provedené mimo naše pracoviště. Histologicky se jednalo

o infiltrující typ bazocelulárního karcinomu s dosahem nádorových buněk k okrajům excize. V dubnu 2013 podstoupil pacient reexcizi jizvy a histologicky byly spodina i okraje bez nálezu nádorových struktur. V červenci 2018 se dostavil poprvé do melanomové poradny na naše pracoviště s klinickou recidivou bazaliomu superciliárně vpravo, s ulcerací velikosti 11 × 4 mm, s tuhými okraji, dle rentgenového vyšetření lebky bez uzurace kostních struktur. Histologicky byla verifikována recidiva infiltrujícího bazaliomu a pacient absolvoval kurativní radioterapii v dávce 60 Gy, celkem 20 frakcí. Na další dispenzární kontroly nepřišel a v květnu 2020 přichází na doporučení dermatologa se zvětšujícím se defektem superciliárně vpravo o velikosti 30 × 20 mm, dosahujícím až na periost, s navalitými, tuhými,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Simona Michalčová, simona.michalcova@fno.cz

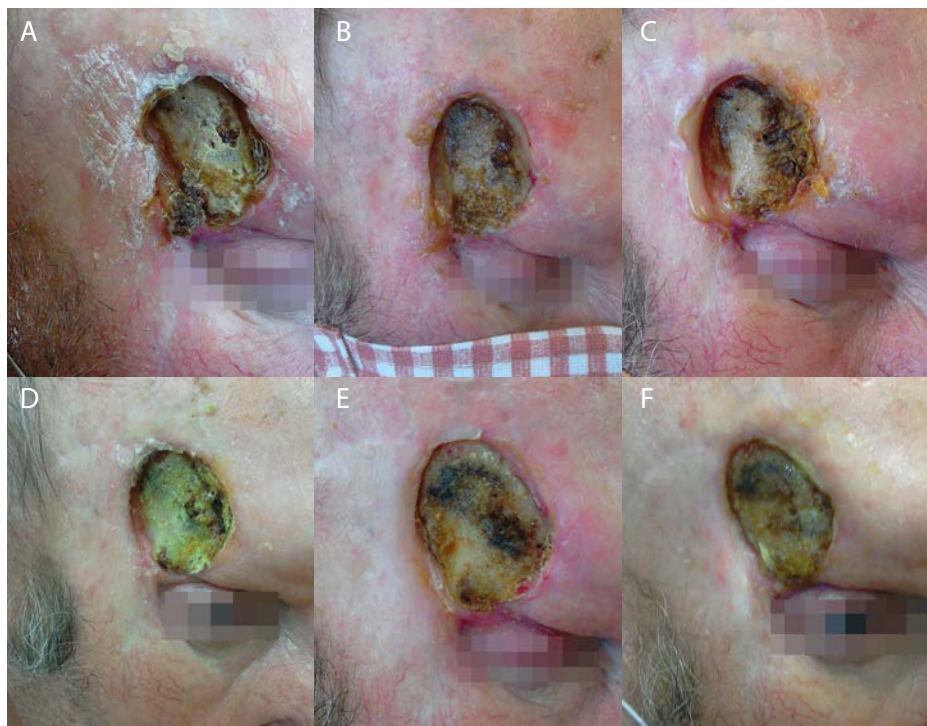
Kožní oddělení LF OU a FN Ostrava, 17. listopadu 1 790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(3): 136–138

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2021

Článek přijat k publikaci: 30. 3. 2021

**Obr. 1.** Fotodokumentace v průběhu terapie vismodegibem; a) 06/2020; b) 07/2020; c) 08/2020; d) 09/2020; e) 11/2020; f) 12/2020; g) 01/2021



oproti spodině nepohyblivými okraji s perličkovým lemem, teleangiektaziemi a hněsavou sekrecí, s otokem horního víčka, ztlustlým margem horního víčka a tahem horního víčka proximálně, s přítomností syndromu suchého oka. Vzhledem k inoperabilitě nádoru, po selhání radioterapie a riziku poškození pravého oka při růstu nádoru jsme v červenci 2020 u pacienta zahájili systémovou terapii vismodegibem, který užívá v dávce 150 mg jednou denně až dosud. Pacient léčbu snáší velmi dobře, má pouze snížené rozeznávání chutí, s váhovým úbytkem 2 kg v průběhu 9 měsíců, laboratorně s přetrvávající mírnou elevací alkalické fosfatázy do maximální hodnoty 2,4  $\mu$ kat/l. Lokálně nedochází k dalšímu šíření tumoru, otok a tah pravého horního víčka je výrazně menší, se zrakem nemá žádné potíže (obr. 1).

## Diskuze a závěr

Bazaliom patří mezi adnexální kožní tumory, vycházející z buněk bazálních vrstev epidermis nebo z adnexálních struktur (2). Vyskytuje se hlavně na sluncem exponovaných částech těla, nejvíce na obličeji, uších a krku. Nejsignifikantnějšími rizikovými faktory vedoucími ke vzniku bazaliomu jsou ultrafialové záření, zejména chronická expozice UVB záření s vlnovou délkou 280–320 nm, dále světlý

fototyp kůže, pohlaví, věk nad 40 let s nejvíce rizikovou skupinou ve věku nad 60 let, imunosuprese (medikace po transplantaci, maligní nemoci) a genetická predispozice. Klinický obraz je charakterizován pomalým a destruktivním růstem, s malým potenciálem ke vzniku vzdálených metastáz, čehož následkem je nízká mortalita. Rizikem pro vznik rekurence je velikost tumoru nad 2 cm, lokalizace v centropáciální oblasti, perineurální šíření nádorových buněk, lymfovaskulární transluminální invaze, sklerodermiformní a mikronodulární histologické varianty bazaliomu (3). U většiny pacientů s bazaliomem je standardní léčebnou modalitou chirurgická excize nádoru, s možností kontrolované excize s cílem kompletního odstranění tumoru s negativními resekčními okraji u vysoce rizikových bazaliomů v kosmeticky nepříznivých lokalitách, kde je vyšší riziko recidivy. Doporučení pro velikost bezpečnostního lemu při excizi se liší podle rizikovosti bazocelulárního karcinomu. U nízké rizikových bazaliomů s průměrem do 2 cm jsou za dostačující považovány ochranné lemy 2–5 mm. U vysoce rizikových bazaliomů se doporučuje šíře bezpečnostního lemu dle posledních doporučení pohybuje od 5 mm do 15 mm. V případě, že po chirurgické excizi jsou přítomny pozitivní okraje, je ke zvážení radioterapie. K lokální terapii přistupujeme u pacientů, u kterých je

chirurgická excize kontraindikována. Lokálně můžeme zvolit u malých povrchových bazaliomů imiquimod působící na principu modulace imunitní odpovědi nebo fluorovaný pyrimidinový antimetabolit 5-fluorouracil, který je dostupný na mimořádný dovoz po schválení revizním lékařem. Z destruktivních modalit je možné využít kyretáž, elektrokauterizaci, kryoterapii nebo ablací laserem. Fotodynamická léčba (photodynamic therapy, PDT) využívající kyselinu aminolevulovou jako fotosenzibilizátor je vhodná u superficiálních bazaliomů nebo u bazaliomů nepřesahujících tloušťku 2 mm, kde je excize kontraindikována. Nevýhodou nechirurgických metod je nemožnost histologického vyšetření. V případě pokročilého, inoperabilního, radioterapií neřešitelného nebo metastatického bazaliomu se využívá systémová terapie inhibitory signální dráhy hedgehog (vismodegib, sonidegib) (4, 5). Za fyziologických okolností signální dráha hedgehog reguluje dělení buněk a diferenciaci tkání v průběhu embryonálního vývoje obratlovců, v dospělosti umožňuje regeneraci některých tkání zejména vlasových folikulů a kůže (6). Při abnormální aktivaci dráhy dochází k onkogenezi, přičemž poprvé byla její role popsána v r. 1996 na základě pozorování pacientů se syndromem névoidních bazaliomů (Gorlinův syndrom), který se přenáší autozomálně dominantně s mutací genu *Patched 1* (*PTCH1*). U pacientů pozorovali mnohočetné bazocelulární karcinomy, odontogenní keratocysty, palmoplantární jamkování, skeletální abnormality a kalcifikace falx cerebri (7). Jsou známy tři proteiny hedgehog (HH) dráhy – Desert Hedgehog (DHH), Indian Hedgehog (IHH) a Sonic Hedgehog (SHH). Nejdůležitější roli při vzniku bazaliomu sehrává SHH protein a může být příčinou i jiných malignit, kterými jsou meduloblastom, rabdomyosarkom. Signalizace hedgehog dráhy je při buněčné proliferaci zahájena navázáním ligandu HH na membránový protein *PTCH* a dojde k odstranění jeho inhibičního účinku na *smoothened* (SMO) protein. Následně proběhne aktivace transkripčních faktorů *Gli* a dochází ke spuštění transkripce specifických genů, diferenciaci a buněčné proliferaci. Zjistilo se, že konstitutivní aktivace hedgehog signální dráhy vede k nekontrolované aktivaci proteinu SMO, s následnou expresí řady genů s onkogenním

účinkem (6, 7, 8). Bylo prokázáno, že u 50–60 % sporadických bazaliomů a u pacientů s xeroderma pigmentosum je přítomná mutace PTCH1 genu. U sporadických bazaliomů, u kterých se neprokázala mutace genu PATCH1, bývá přítomná mutace SMO genu (8). Zablokování této signální dráhy tlumí proliferaci a růst buněk a blokuje aktivitu onkogenů. Specifickými inhibitory onkogenního proteinu SMO jsou vismodegib a sonidegib, které jsou indikovány pro pacienty s lokálně pokročilými bazaliomy nevhodnými k chirurgickému odstranění nebo radioterapii, zatímco vismodegib je indikován i pro velmi zřídka metastatický bazaliom.

Doporučené dávkování prvního schváleného HH inhibitoru vismodegibu je 150 mg na den. V klinické studii ERIVANCE fáze 2, do které bylo zařazeno 104 pacientů s lokálně pokročilým bazaliomem a metastatickým bazaliomem se prokázala odpověď u lokálně pokročilých bazaliomů ve 48 % případů a u metastatických bazaliomů ve 33 % případů, medián trvání odpovědi byl 9,5 a 7,6 měsíců. Mezi nejčastější nežádoucí účinky se zařadily svalové spazmy, dysgeuzie až ageuzie, výpad vlasů a úbytek na váze (5).

I když je bazaliom jedním z nejčastějších maligních nádorů vůbec, prognóza pro paci-

enta je velmi dobrá. Pravděpodobnost metastazování je extrémně nízká a nejčastější řešenou komplikací při léčbě bazaliomu je přítomnost lokální recidivy, proto už zpočátku při volbě léčebné modalit bereme do úvahy velikost, anatomickou lokalizaci a histologickou variantu nádoru. Kromě chirurgické excize a variant lokální terapie je dostupná i možnost cílené systémové léčby hedgehog inhibitory. Vzhledem k časnosti recidiv je u pacientů nutná dermatoonkologická pravidelná dispenzarizace dvakrát ročně, aby byly včas rozeznány recidivy nebo nové primární kožní tumory.

## LITERATURA

1. Ciążyńska M, Narbutt J, Woźniacka A, et al. Trends in basal cell carcinoma incidence rates: a 16-year retrospective study of a population in central Poland. *Postepy Dermatol. Alergol* 2018; 35(1): 47–52.
2. Peterson SC, Eberk M, Vagnozzi AN, et al. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell* 2015; 16(4): 400–412.
3. Mackiewicz-Wysocka M, Bowszyc-Dmochowska M, Strze-

4. lecka-Węklar D, et al. Basal cell carcinoma – diagnosis. *Contemp Oncol* 2013; 17(4): 337–342.
4. Migden MR, Chang ALS, Dirix L, et al. Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews* 2018; 64: 1–10.
5. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus – based interdisciplinary guidelines. *European Journal of cancer* 2019; 118: 10–34.

6. Krajsová I. Vismodegib – cílená léčba inoperabilního bazocelulárního karcinomu. *Remedia online* 2014; 4: 321–324.
7. Axelson M, Liu K, Jiang X, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: Vismodegib for Recurrent, Locally Advanced, or Metastatic Basal Cell Carcinoma. *American Association for Cancer Research. Clin Cancer Res* 2013; 19: 2289–2293.
8. Athar M, Tang X, Lee JL, et al. Hedgehog signalling in skin development and cancer. *Experimental dermatology* 2006; 9: 667–677.