

Nová léčba symptomatického metastazujícího bazocelulárního karcinomu či lokálně pokročilého, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii

Lucie Růžicková Jarešová

Dermatovenerologie, Nemocnice na Homolce, Praha

L DermaMedEst, s. r. o., Praha

Bazocelulární karcinom (bazaliom, BCC) představuje nejčastější nemelanomový kožní nádor, s vysokou incidencí, ale nízkou mortalitou. Je lokálně agresivní, pokročilé nádory dokáží výrazně destruovat okolní tkáň, ale metastazování je velmi vzácné. Terapie BCC záleží na typu a velikosti nádoru. Nejčastěji je volena léčba chirurgická. Další možností je aplikace tekutého dusíku (kryodestrukce tkáně) nebo aplikace imiquimodu (Aldara krém). U rozsáhlých a destruktivních ložisek je v dnešní době dostupná biologická léčba Erivedge. Je registrovaná evropskou agenturou EMA, s účinnou látkou vismodegib. Je prvním inhibítozem signální dráhy Hedgehog v tabletové formě. Dávkování je 1× denně 150 mg. Vismodegib je tedy perorálně dostupný inhibitor signální dráhy Hedgehog. Reistrace byla schválena na základě klinické studie fáze II Erivance.

Klíčová slova: bazocelulární karcinom, dráha Hedgehog, vismodegib.

Novel treatment of symptomatic metastatic or locally advanced basal cell carcinoma unsuitable for surgical treatment or radiotherapy

Basal cell carcinoma (basalioma, BCC) is the most frequent non-melanoma skin cancer, with a high incidence, but a low mortality rate. It is locally aggressive, with advanced tumours being capable of significantly destroying the surrounding tissue; however, metastases are very rare. The treatment of BCC depends on the tumour size and type. Surgical treatment is the most common choice. Other options include the administration of liquid nitrogen (cryodestruction) or the administration of imiquimod (Aldara cream). In extensive and destructive foci, Erivedge biological therapy is currently available. It is registered by the European Medicines Agency, with the active ingredient vismodegib. It is the first inhibitor of the Hedgehog signalling pathway in a tablet form. The dosage is 150 mg once daily. Vismodegib is thus an oral inhibitor of the Hedgehog signalling pathway. Registration was approved based on the phase II Erivance clinical trial.

Key words: basal cell carcinoma, Hedgehog pathway, vismodegib.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(2): 57–61

Úvod

Vismodegib byl registrován na základě klinického hodnocení II. fáze ERIVANCE BCC, které posuzovalo léčbu vismodegibem u pacientů s metastatickým nebo lokálně pokročilým bazocelulárním karcinomem (BCC). V současné době není stanovený standard léčby lokálně pokročilého bazocelulárního karcinomu, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii, a nebo metastatického BCC. Studie fáze II ERIVANCE prokázala účinnost a bezpečnost vismodegibu v této indikaci. Jiná stejně účinná alternativa dosud neexistuje.

Bazocelulární karcinom (bazaliom, BCC) představuje nejčastější nemelanomový kožní nádor, s vysokou incidencí, ale nízkou mortalitou. Je lokálně agresivní, pokročilé nádory dokáží výrazně destruovat okolní tkáň, ale metastazování je velmi vzácné. Terapie BCC záleží na typu a velikosti nádoru. BCC vzniká maligní transformací keratinocytů bazální vrstvy epidermis nebo z fo-

likulárních struktur. Klinické rozdělení bazaliomů alespoň částečně koresponduje s jejich histologickým typem. Základními typy jsou nodulární, superficiální, morfeiformní, a také rozeznáváme formy, jako je Pinkusův fibroepiteliom a bazoskvamózní bazaliom. Nejčastěji se vyskytuje nodulární bazaliom (60%). Typická lokalizace je na krku, hlavě, u populace nad 60 let na kůži postižené chronickou aktinickou zátěží. Druhým nejčastějším typem je superficiální bazaliom. Vyskytuje se na trupu mladších pacientů a je lehce zaměnitelný s Bowenovou dermatózou, psoriázou, tineaou nebo ekzémem. Bazoskvamózní bazaliom (metatypický bazocelulární karcinom) je klinicky i lokalizací podobný nodulárnímu bazaliomu. Histologicky je nejčastěji popisován současný výskyt bazocelulárního a spinocelulárního karcinomu. Vykazuje na rozdíl od nodulárního bazaliomu rychlejší a agresivnější růst. V bazaliomech může být přítomen i pigment melanin. Bazocelulární karcinomy mohou při dlouholetém růstu exul-

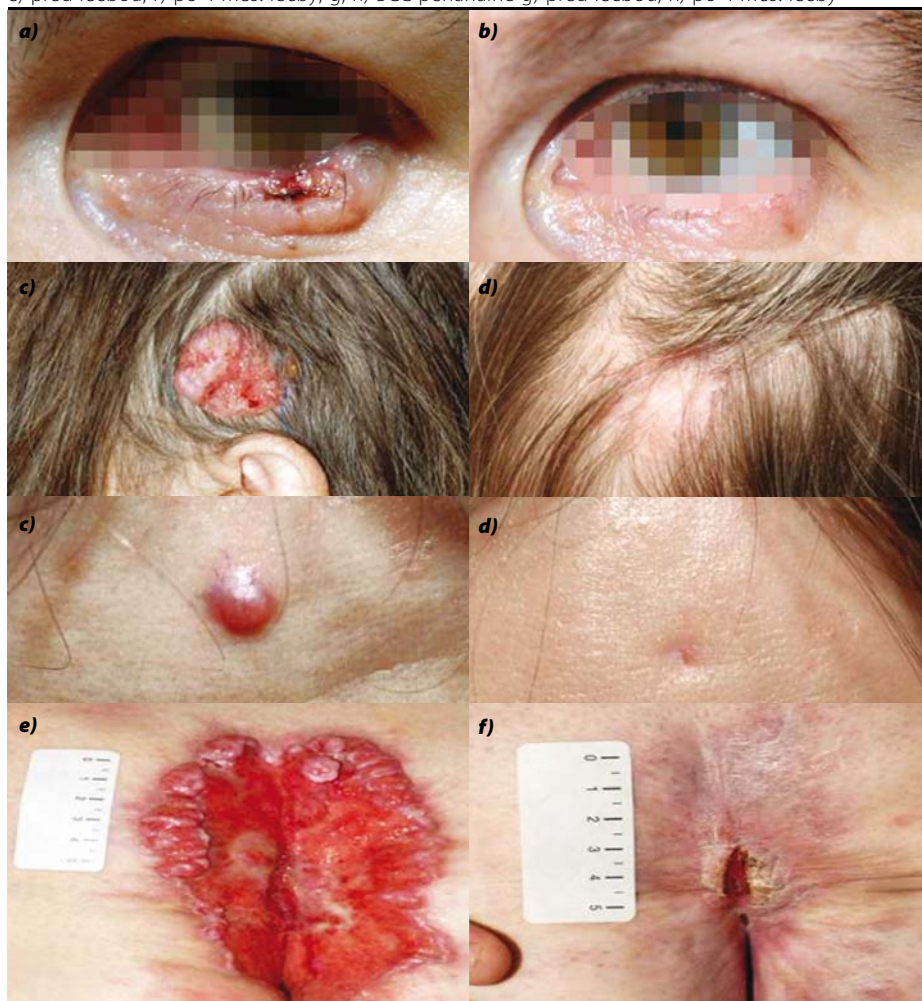
cerovat, prorůstat přes korium do hlubších tkání (1). Neznáme přesný mechanismus vzniku, ale na jeho etiologii se jistě podílejí genetické faktory i vliv prostředí. BCC postihuje zejména osoby se světlou kůží poškozenou chronickou expozicí slunečnímu záření (další rizikové faktory jsou radioterapie, působení arzenu a dehtu, imunosuprese, genetická dispozice). BCC je klinicky významný, pokud není léčen. Jelikož tento typ nádoru postihuje hlavně hlavu a krk, významná je i otázka kosmetická a s ní spojená i kvalita života. Ztráta zraku může být následkem poškození okolí oka. Perineurálním šířením může dojít ke ztrátě nervových funkcí a k hluboké a rozsáhlé invazi nádoru. BCC často progreduje do ulcerace, která může být i zdrojem infekce. V CZ byla v roce 2010 incidence BCC přibližně 195 případů na 100 000 obyvatel a v absolutních počtech bylo hlášeno 20 584 nových případů (dle ÚZIS ČR). I přes tyto poměrně vysoké počty lze předpokládat, že výskyt je vyšší.

Většina BCC je léčitelná chirurgicky, další možností je aplikace tekutého dusíku, laseroterapie nebo aplikace imiquimodu (Aldara krému). U malého počtu pacientů se BCC vyvine v pokročilou formu, která prorůstá hlouběji. Ta přestává být vhodná k chirurgické léčbě, nebo by její chirurgické řešení bylo spojeno s významnou morbiditou, případně deformitou. Tato deformita výrazně zasahuje do kvality života pacienta, a proto by měla být pečlivě zvážena. Radioterapie je další často používanou léčebnou modalitou. Právě pro pacienty s pokročilým BCC, u kterých jsou všechny dosud dostupné léčebné modalitty vyčerpány nebo jsou nevhodné, je určen vismodegib. Až do současnosti nebyl pro pokročilý BCC stanoven standard léčby. Úkolem tohoto sdělení je seznámení odborné veřejnosti s mechanismem účinku, dosaženými léčebnými výsledky a možnou toxicitou spojenou s léčbou vismodegibem, prvním inhibitorem signální dráhy Hedgehog (HH) registrovaným v léčbě pokročilého a metastatického BCC. První komerčně léčeni pacienti v České republice byli v roce 2014, ale na paragraf 16. Od 1. června 2015 je hrazený na pracovištích, která mají uzavřenou zvláštní smlouvu s pojišťovnami. Jsou to Komplexní onkologická pracoviště – onkologie. Praze a v Ostravě i oddělení dermatovenerologie (FNKV, VFN, FN Ostrava). Před rokem 2014 mohli indikovaní pacienti získat léčbu jen v rámci klinických studií. Cena léku je stanovena, ale dosud není stanovena úhrada. Proto je nutné žádat revizního lékaře o individuální úhradu a žádost podložit nejen anamnézou pacienta, ale zároveň i odbornými údaji o léčbě, která je pro vybraného pacienta nezaměnitelná.

Mechanismus účinku

Signální dráha HH fyziologicky reguluje buněčné dělení a diferenciaci tkání v průběhu embryonálního vývoje obratlovců a kontroluje regeneraci kmenových buněk. Také se podílí na regulaci kmenových buněk v dospělosti, čímž umožňuje regeneraci některých tkání, zejména vlasových folikulů a kůže. V roce 1993 byly popsány tři důležité HH proteiny této dráhy – Desert Hedgehog (DHH), Indian Hedgehog (IHH) a Sonic Hedgehog (SHH), který hraje při rozvoji bazaliomu nejspíše nejvýznamnější roli. V buňkách obratlovců je signalizace HH zahájena navázáním ligandu HH na membránový protein Patched-1 (PTCH); poté dochází k aktivaci proteinu Smoothened (SMO), který po následné translokaci a aktivaci transkripčních faktorů vyvolá expresi řady genů s onkogenním účinkem.

Obrázek 1. Kazuistika I: Kompletní regrese po 4 měsících léčby. a, b) BCC na očním víčku a) před léčbou, b) po 4 měs. léčby; c, d) BCC na lebce c) před léčbou, d) po 4 měs. léčby; e, f) BCC na čele e) před léčbou, f) po 4 měs. léčby; g, h) BCC perianální g) před léčbou, h) po 4 měs. léčby



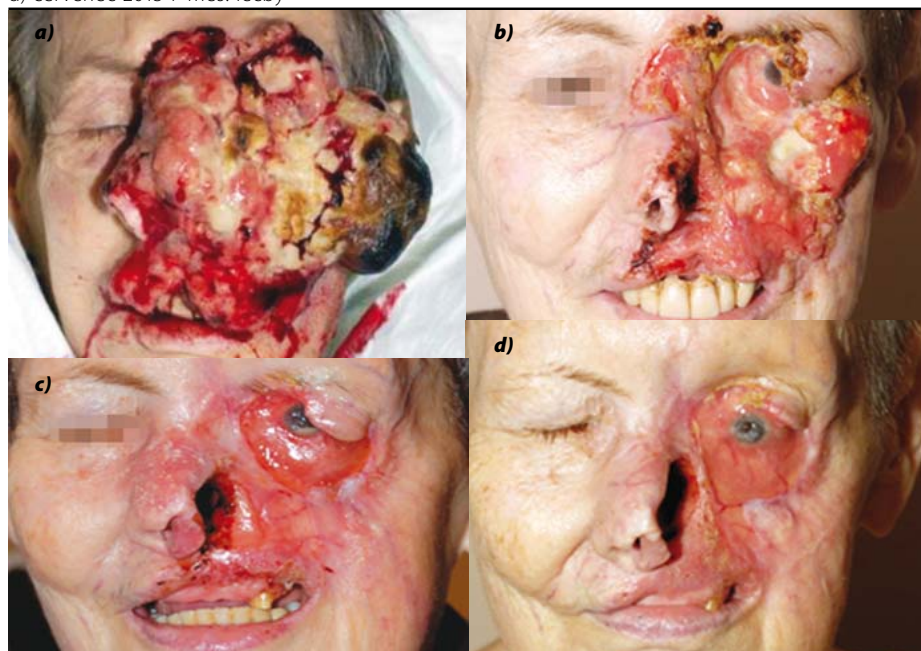
Vedle své účasti na vzniku BCC se abnormální signalizace HH, způsobená zejména mutacemi v PTCH nebo SMO, podílí také na vzniku dalších malignit, například meduloblastomu, některých hematologických onemocnění i některých solidních nádorů (nádorů střeva, prostaty, prsu, plic).

Lze předpokládat, že hraje významnou roli i při vzniku metastáz. Zablokování signální dráhy HH zpomaluje proliferaci a růst buněk, tlumí aktivitu onkogenů a tím umožňuje potlačení růstu nádoru. V současné době je nejúčinnějším inhibitorem proteinu SMO vismodegib, označovaný dříve jako GDC-0449. Na základě výsledků klinických studií a zejména studie ERIVANCE, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2012 v New England Journal of Medicine, byl vismodegib v lednu 2012 schválen Food and Drug Administration (FDA) pro léčbu pokročilého inoperabilního nebo metastazujícího bazocelulárního karcinomu a v červenci 2013 byl registrován také European Medicines Agency (EMA) v Evropě ve stejných indikacích (2).

Farmakokinetické vlastnosti

Vismodegib je permeabilní sloučenina s nízkou rozpustností ve vodě. Za klinicky relevantních podmínek není jeho farmakokinetika ovlivněna jídlem, proto se může užívat bez ohledu na ně. Ustálené koncentrace vismodegibu v plazmě je dosaženo během 7–14 dnů od zahájení léčby. Distribuční objem vismodegibu je relativně malý, pohybuje se v rozmezí od 16,4 do 26,6 litrů. Při klinicky relevantních koncentracích je vazba vismodegibu na proteiny lidské plazmy *in vitro* vysoká (97%). Vismodegib se váže na lidský sérový albumin i á kyselý glykoprotein. Po perorálním podání radioaktivně značené dávky je vismodegib vstřebáván a pomalu eliminován kombinací metabolismu a exkrece mateřské látky, z níž většina se vyloučí stolicí (82% podané dávky) a 4,4% podané dávky se vyloučí močí. Vismodegib a související metabolické produkty jsou eliminovány převážně jaterní cestou. Analýza farmakokinetiky u starší populace naznačuje, že věk neměl na rovnovážné koncentrace vismodegibu klinicky významný vliv. V současné době jsou k dispozici omezené údaje

Obrázek 2. Kazuistika II: – chirurgie a radioterapie kontraindikovány; – klinicky nebyl po 7 měs. léčby detekovatelný žádný tumor; a) listopad 2012, b) prosinec 2012 1 měs. léčby, c) únor 2013 3 měs. léčby, d) červenec 2013 7 měs. léčby



Obrázek 3. Kazuistika III: – věk 46 let; – zařazen do laBCC kohorty; chirurgický zákrok v oblasti ucha kontraindikován, protože výsledkem by mohla být významná morbidita nebo deformita; a) před léčbou, b) po 104 dnech



Obrázek 4. Kazuistika IV: Chirurgická léčba možná, avšak s těžkým anatomickým poškozením. Vyléčení velké léze BCC na hlavě při léčbě vismodegibem a) screening říjen 2012; b) po 3 měsících léčby prosinec 2012; c) po 5 měsících léčby únor 2013



u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin. Vzhledem k malé exkreci vismodegibu močí se však vliv mírně až středně závažné poruchy funkce ledvin na eliminaci vismodegibu neočekává. Ani u pacientů s mírnou poruchou funkce jater nebyla expozice vismodegibu významně zvýšena.

Lékové interakce

Léčivé přípravky ovlivňující pH horní části gastrointestinálního traktu mohou ovlivňovat rozpustnost vismodegibu a snižovat jeho biologickou dostupnost. Studie *in vitro* naznačují, že vismodegib je substrátem efluxního transportéru P-glykoproteinu a enzymů CYP2C9 a CYP3A4, které metabolizují lék. Pokud se vismodegib podává společně s léčivými přípravky inhibujícími P-glykoprotein (např. clarithromycin, erythromycin, azithromycin, verapamil, cyklosporin), CYP2C9 (amiodaron, fluconazol, miconazol) nebo CYP3A4 (boceprevir, clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nelfi-

navir, posaconazol, ritonavir, sachinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazol), může dojít ke zvýšení jeho systémové expozice a k častějšímu výskytu nežádoucích příhod. Je-li vismodegib podáván společně s induktory CYP (rifampicin, carbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná), může být expozice vismodegibu snížena (3).

Klinické zkušenosti, bezpečnost a snášenlivost

ERIVANCE BCC (SHH4476 g): klíčová registrační studie u nemocných s pokročilým BCC

Studie ERIVANCE BCC byla mezinárodní jednoramenná multicentrická studie se dvěma kohortami – metastatickým a lokálně pokročilým BCC (4). Lokálně pokročilý BCC byl definován jako nejméně jedna léze o velikosti 10 mm a více, která byla považována za neoperabilní nebo u níž byla chirurgická léčba nevhodná a byla v minu-

losti léčena radioterapií, anebo byla radioterapie kontraindikovaná nebo nevhodná. Pacienti s Gorlinovým syndromem mohli být zařazeni, pokud splňovali kritéria pro zařazení při pokročilém BCC. U pacientů s metastatickým BCC byla potvrzena vzdálená metastáza BCC. Primárním cílem studie bylo hodnocení četnosti léčebné odpovědi podle nezávislého hodnocení pro obě kohorty (metastatický BCC a lokálně pokročilý BCC). Sekundárně byly hodnoceny četnost léčebné odpovědi podle zkoušejících, trvání odpovědi, přežití bez progresu (PFS – progression-free survival), celkové přežití (OS – overall survival), bezpečnost léčby, farmakokinetika, pacienti hlášené výsledky, histopatologický účinek hodnocený v biopsiích a známky aktivity signální dráhy Hedgehog.

V primární analýze byla objektivní četnost odpovědi (ORR – objective response rate) u lokálně pokročilého BCC 43 %.

Přestože pro potvrzení účinku léčby většinou není dostačující studie fáze II, studie

ERIVANCE i následné studie s léčivou látkou vismodegib dostatečně prokázaly efekt tohoto léčiva. Intervenční klinické studie bez kontrolního ramene jsou používány ve studiích I. a II. fáze, nebo v případech, kdy neexistuje srovnatelný alternativní postup, nebo by byl jiný postup neetický (5).

Ačkoliv nejsou k dispozici rozsáhlejší data ze studie fáze III, EMA i FDA léčivému přípravku obsahujícím vismodegib udělila podmíněnou registraci. Důvodem je prokázaný klinický benefit ze studií fáze II a zejména pak vysoká neuspokojená léčebná potřeba pacientů se závažným onemocněním, jako je metastatický nebo lokálně pokročilý bazocelulární karcinom. Ústav tedy rovněž považuje účinnost vismodegibu v registrovaných indikacích za prokázanou.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA rozhodl, že přínosy přípravku Erivedge převyšují jeho rizika, a proto doporučil, aby byl schválen k použití v EU. Výbor CHMP usoudil, že u pacientů s lokálně pokročilým a metastazujícím onemocněním byly přínosy přípravku Erivedge prokázány. Dále prohlásil, že nežádoucí účinky přípravku byly zvládnutelné, i když údaje o pacientech s metastazujícím onemocněním byly omezené.

Po udělení podmíněné registrace vismodegibu byla zahájena studie STEVE – otevřená jednoramenná multicentrická studie II. fáze hodnotící bezpečnost vismodegibu u pacientů s lokálně pokročilým či metastazujícím BCC (SafeTy Events in Vismodegib, MO25616) s cílem získat další data o bezpečnosti a účinnosti léčby vismodegibem – primárním cílem studie bylo hodnocení bezpečnosti léčby vismodegibem. Jedná se o dosud největší studii u pacientů s pokročilým BCC, celkem by do ní bylo zařazeno 1 200 pacientů. Analýza prvních 300 pacientů potvrdila výsledky studie ERIVANCE, ORR byla zaznamenána u 57 % pacientů, stabilizace onemocnění u 39 % a progresse u necelých 3 % pacientů (4).

Prediktivní a prognostické faktory

Přibližně u 90 % pacientů je mutace dráhy Hh přítomna. Proto je i vysoká odpověď na

Tabulka 1. Hlášené nežádoucí účinky

	Nežádoucí účinky hlášené ve studii (v % pacientů)			
	Jakýkoli stupeň	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3 nebo 4
svalové křeče	68	48	16	4
alopecie	63	49	14	0
dysgeuzie	51	28	23	0
ztráta hmotnosti	46	27	14	5
únavu	36	27	5	4
nauzea	29	21	7	1
pokles chuti k jídlu	23	14	6	3
průměr	22	16	5	1

inhibici dráhy Hh a tak i odpověď na léčbu vismodegibem.

Kontraindikace a zvláštní upozornění pro použití

Vismodegib je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku, u těhotných nebo kojících žen a při společném podávání s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Vismodegib je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nesplňují kritéria Programu prevence početí. Žena ve fertilním věku musí používat účinný způsob antikoncepce. Během léčby vismodegibem a po dobu 24 měsíců po podání poslední dávky musí používat dvě doporučené metody antikoncepce.

Všechny požadované informace pro pacienty užívající vismodegib je třeba vyplnit prostřednictvím webového portálu <http://www.erivedge-ppp.net>: přihlašovací jméno PPP_roche, heslo: PPP lékař. Registrace pacientů na tomto portálu znásobuje jistotu lékaře, že pacient byl v maximální možné míře informován o uvedených rizicích. Lékař zde najde všechny formuláře pro souhlas pacienta s léčbou a všechny informace pro pacienta, která minimalizují vznik rizika pro plod.

Závěr

Bazaliomy patří mezi nejčastější kožní nádory. Erivedge – vismodegib je selektivní perorálně dostupný inhibitor dráhy Hedgehog. Je regist-

rován v terapeutické indikaci symptomatického metastazujícího bazocelulárního karcinomu a u lokálně pokročilého bazocelulárního karcinomu, který není vhodný k chirurgické léčbě nebo radioterapii.

Literatura

1. Ettler K, Vaicová M. Fotodynamická diagnostika a terapie v dermatologii, Čes.-slov. Derm. 70, 2004; 70(6): 209–212, založeno do spisu dne 25. 4. 2014.
2. Krajsová I. Vismodegib – cílená léčba inoperabilního bazocelulárního karcinomu, Remedia, 4/2014, dostupné z <http://www.remmedia.cz/Clanky/Aktuality/Vismodegib-cilena-lecba-inoperabilniho-bazocelularniho-karcinomu/6-E-IIW-magarticle.aspx>.
3. SPC přípravku Erivedge (vismodegib).
4. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012; 36(6): 2171–2179.
5. Tomášek J, Kiss I. Design klinické studie, Klinická onkologie, 18, Supplement 2005.

Další zdroje

1. <http://www.euroderm.org/index.php/edf-guidelines>.
2. www.mojemedicina.cz.
3. www.vismodegib.cz.
4. 08/2010, <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nemelanomove-karcinomy-kuze-454812>.

Článek přijat redakcí: 1. 4. 2015
Článek přijat k publikaci: 22. 6. 2015

MUDr. Lucie Růžicková Jarešová

Dermatovenerologie, Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha
lucie.jaresova@centrum.cz