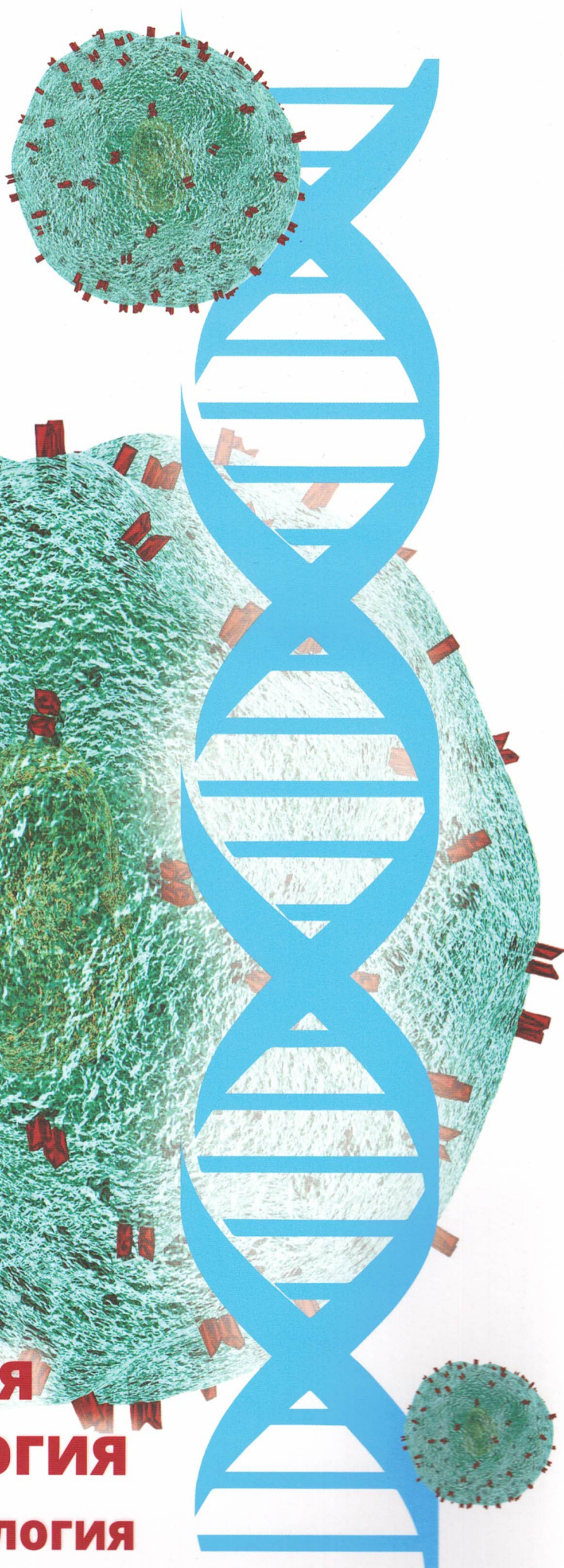


ГОДИНА I • юни | 2019

Дерматология
Онкология
Ендокринология
Гастроентерология
Пулмология+Алергология





Таргетна терапия при базоцелуларен карцином

К. Киров¹, И. Гаврилова¹, Т. Караниколова², Н. Цекова¹

¹Клиника по онкодерматология, УСБАЛО – София

²Клиника по медицинска онкология, МБАЛ „Надежда“ – София

Заболеваемостта от злокачествените тумори на кожата е една от най-високите в света и в България. Според Националния раков регистър (НРР) през 2015 г. е имало 4425 нови случая, 12.3% от всички злокачествени новообразувания (25 990 пациенти).

Базоцелуларният карцином (БЦК) е с най-висока честота сред всички кожни тумори. През 2015 г. в България са регистрирани 3212 нови заболявания – 72.9% от всички нови кожни тумори (1).

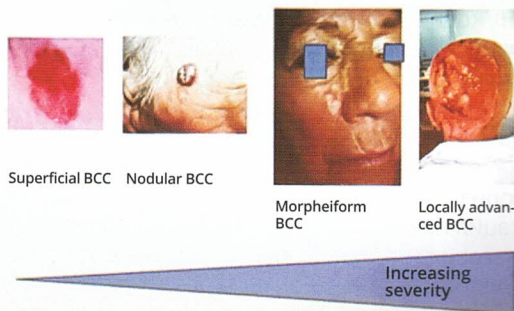
БЦК е туморът с най-благоприятна прогноза, особено при повърхностните форми, следвани от нодуларните тумори. По-рискови са морфеоподобните поради трудно определяемите туморни граници. Проблематичните случаи са малко – рецидивирани следоперативно и/или след лъчетерапия – локално авансирал (лаБЦК) – около 5% (фигура 1), и изключително редките случаи на метастазирание (мБЦК) – между 0.0028% и 0.55%. Ако при Меркел-клетъчния карцином умира 1 на 3 пациента, при меланом – 1 на 6, при спиноцелуларния карцином – 1 на 50, то при БЦК смъртността е по-малко от 1 на 10 хил. След изчерпване на възможностите на локалното лечение (оперативно и лъчетерапия) може да се премине към таргетна терапия.

След 2010 г. таргетната терапия (ТТ) започва да се прилага успешно и при кожните тумори. При малпигения меланом за първи път се постига значимо туморно повлияване (ORR) в повече от

50% от случаите с инхибитори на BRAF мутации в MAPK сигналния път и 70% при комбинация на инхибиторите на BRAF и MEK. Въпреки честата поява на резистентност към терапията значимо се повишава 5-годишната преживяемост (OS) – от 10% съответно на 27% за монотерапията и 34% за комбинацията.

Като една от причините за първична резистентност на меланом при ТТ се приема активирането на раковите стволови клетки (РСК) – като диференцирани туморни клетки те си възвръщат спо-

Large Spectrum of BCC



Фигура 1. Влошаване на прогнозата на БЦК при различните клинични форми

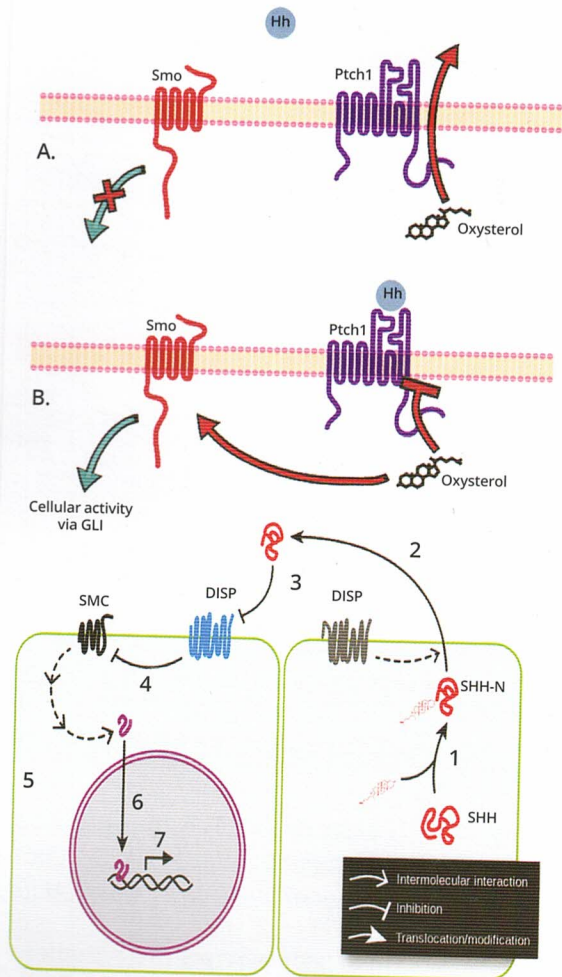
способността за самообновяване (self-renewal) при епитело-мезенхималния преход (transition – EMT) (2). При тях е възможно активиране на различни от таргетираните сигнални пътища за пролиферация и оцеляване.

При базоцелуларния карцином ситуацията е различна. Таргетираният сигнален път на туморните клетки е същият, който се очаква да бъде водещ и при РСК.

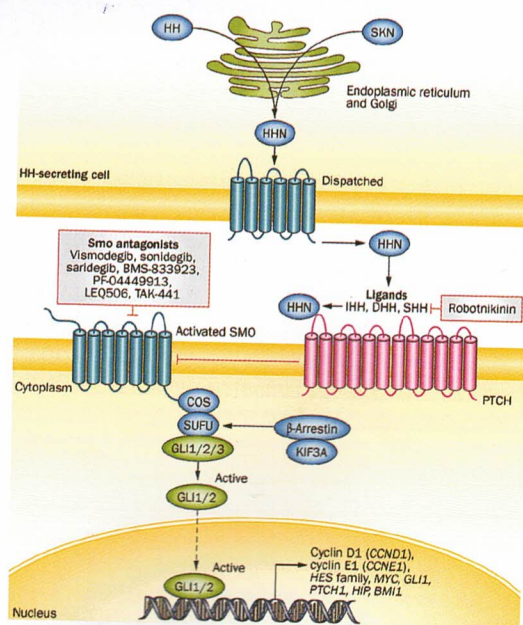
Три сигнални пътя – Hedgehog (HH), WNT и Notch, са основни през ембрионалното развитие и техните нарушения водят до малформации (3). Постнатално се активират временно само в тъканните (adult) стволови клетки при репаративни процеси. Патологичното им активиране се установява при РСК в канцерогенезата на много тумори, между които и кожните – Notch при меланом (4), WNT (мутации на *beta-catenin*) при спиноцелуларния и неговата преканцероза – лъчевата кератоза (5), и HH при базоцелуларния карцином (6). Проучват се възможностите за таргетиране на медиатори в тези сигнални пътища (7, 8). Най-голям успех и вече с клинично приложение се постига при базоцелуларния карцином (БЦК) с регистрирания през 2012 г. (в България реимбурсиран от 2015 г.) HH инхибитор (HH-и или SMO антагонист) *vismodegib* (Erivedge) при лаБЦК и мБЦК (8) и *sonidegib* (Odomzo), регистриран при лаБЦК през 2015 г. (в България не се реимбурсира).

Сигналният път HH не е напълно проучен, но е установена ключовата роля на двата мембранни протеина Patched (PTCH) и Smoothen (SMO), които оформят единен функционален комплекс (фигура 2 и фигура 3). SMO секвестрира медиаторите COS и SUFU, които освобождават и активират нуклеарните транскрипционни фактори Gli (glioma) 1 и 2, инициращи клетъчната пролиферация и слабия супресор Gli 3, контролирайки клетъчното деление и стареене посредством Cyclin D1. За своето активиране SMO се нуждае от оксистерол. Ролята на PTCH е да поддържа SMO в неактивно състояние, като дезактивира интрацелуларния оксистерол и чрез т.нар. „стеролова помпа“ го извежда извън клетката (фигура 2A). HH сигналният път се активира чрез авто- (фигура 2B) или паракринно (фигура 2C – чрез медиатора Dispatched – SHN), кодиран от гена *shh*. SHN се свързва с PTCH и заедно претърпяват ендоцитоза. При блокиране на оксистероловата помпа SMO активира сигналния път HH (фигура 2B) (6).

Мутации в сигналния път HH са основната причина за около 15 тумора (таблица 1). При повечето тумори се касае за дисрегулация на *shh*, с амплификация на секретията на лиганда и повишаване на неговия градиент, със съответно намаляване на експресията на PTCH (лиганд-зависими тумори), или по-рядко – за мутация или загуба на функция на тумор супресора PTCH, както и за мутация и автономна регулация на онкогена SMO (лиганд-независими тумори).



Фигура 2. Сигнален път Hedgehog



Фигура 3. Таргетни агенти при сигналния път Hedgehog

Tumor type	Mechanism of Hedgehog pathway activation	References
Basal cell carcinoma	Ligand independent (mutations in <i>PTCH1</i> and <i>SMO</i>)	[4, 25-28, 34-36]
Breast	Ligand dependent (autocrine)	[43-45, 93]
Colorectal	Ligand dependent (autocrine and paracrine)	[11, 53]
Gliomas	Ligand dependent (exogenous ligand)	[94-96]
Hepatocellular	Ligand dependant/unclear mechanism	[85]
Leukemia	Ligand dependent/unclear mechanism	[97]
Lung	Ligand dependent (autocrine)	[8, 41, 42, 98, 99]
Lymphoma	Ligand dependent (autocrine and reverse paracrine)	[54, 97, 100-103]
Medulloblastoma	Ligand-independent (mutations in <i>PTCH1</i> , <i>SMO</i> , <i>SUFU</i>)	[28-32, 35, 37, 38]
Multiple myeloma	Ligand dependent (reverse paracrine)	[54, 104]
Ovary	Ligand dependent/unclear mechanism Loss of heterozygosity at the <i>PTCH1</i> locus	[46, 47, 105]
Pancreatic	Ligand independent (mutations of <i>GUI</i> and <i>GLI3</i>) Ligand dependent (autocrine and paracrine)	[39, 53, 106, 107]
Prostate	Ligand dependent (autocrine and paracrine)	[108, 110]
Upper GI	Ligand dependent (autocrine)	[111]
Sarcoma	Mutations in <i>PTCH</i> and <i>SUFU</i> in rhabdomyosarcoma Ligand dependent (autocrine) in osteosarcoma/chondrosarcoma Direct activation of <i>GUI</i> in Ewing sarcoma	[81, 112-115]

Таблица 1. Тумори с водеща роля на сигналния път Hedgehog

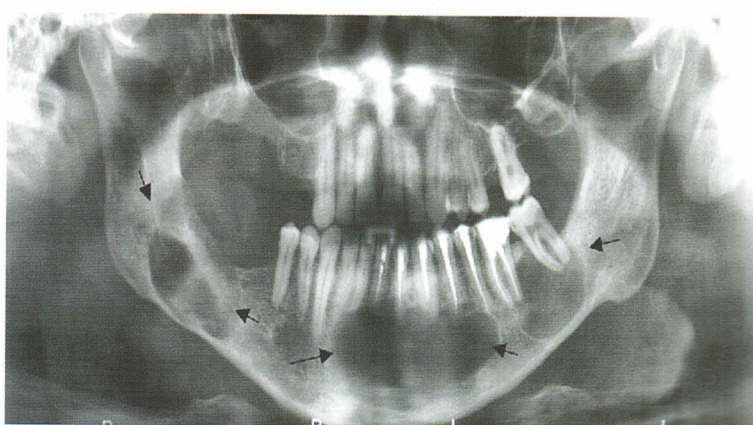
Мутациите при БЦК не се изследват рутинно, тъй като те са установени при 90- 95% от случаите – предимно загуба на *PTCH* и по-рядко – мутационна активация на *SMO*.

БЦК се разделя на спорадичен и генетично предопределен (около 5%) – автозомно доминантно предаван Basal cell nevus syndrome (Gorlin-Goltz) (фигура 4) със загуба на алел от *PTCH* 1 на хромозома 9 (9, 10, 11) и рецесивно Xeroderma pigmentosum с дефект в репарацията на ДНК (12). При basal cell nevus syndrome (BCNS) множествени одонтогенни кисти, калцификация на falx cerebri, костни малформации и дефекти се съчетават с голям брой БЦК по кожата, приличащи на невуси. Средната заболеваемост е 1/60 000.

При таргетната терапия HH-i vismodegib (Erivedge)

се свързва със *SMO* и инхибира активирания сигнален път, независимо дали се касае за мутация в *PTCH* или *SMO*. Дозировката е една таблетка от 150 мг дневно.

При отчитане на дългосрочните резултати (30 месеца) от регистрационното проучване ERIVANCE (NCT00833417) изследователите (INV) установяват най-добър туморен отговор (BORR) при 65%. ORR достига 60.3% при лаБЦК и 48.5% при мБЦК, медианната продължителност на отговора (mDOR) е съответно 48.2 и 26.2 месеца, mPFS – 12.9 и 9.3 месеца, mOS не е достигната при лаБЦК и е 33.4 месеца при мБЦК (13). Странични действия (СД) се наблюдават при повече от 30%, като най-честите са мускулни спазми, алопеция, загуба на вкуса (dysgeusia), умора и



Фигура 4. Basal cell nevus syndrome (Gorlin-Goltz)



гадене (Stevie trial NCT01367665). Поради СД 22% от пациентите са прекратили лечението. Не са установени смъртни случаи, свързани с приложението на vismodegib (14).

Сходни са резултатите и при лечението със sonidegib (проучване BOLT). ORR е 70% и DOR – 26.1 месеца (15).

При случаите с Gorlin-Goltz повлияването е пълно, но при прекъсване на терапията туморите рецидивират в 100%. В момента тече фаза 2в проучване, NP 2001 „Scoring” Trial, за лечение с HH инхибитора итраконазол на BCNS като втора линия. Използваният препарат е новоразработен от Mayne Pharma, SUBA-Itraconazole, с двойно по-висока биологична активност от конвенционалния противогъбичен препарат итраконазол. Капсулите са по 50 мг и дневната доза е 100 мг. Включени са 38 пациенти с 477 БЦК. При 399 от лезиите има повлияване. При 57% от лезиите повлияването е повече от 30%, а при 27% има CR. Прогресия на заболяването има при 3% от пациентите (16). БЦК е тумор с голям мутационен товар. Повече от 75% от мутациите, общо над 20 хил., имат UV сигнатура, т.е. са причинени от UV лъчите. Проучванията върху имунотерапията с анти-PD1 ab (Pembrolizumab) като монотерапия и в комбинация с vismodegib са в съвсем начална фаза (17).

Чрез ТТ с vismodegib при БЦК могат да се постигнат много добри резултати, включително и CR >20%. За съжаление след спиране на терапията е възможен рецидив на тумора. Както при другите ТТ, основната причина е появата на резистентност. При 48% от спорадичните БЦК е установена първоначална вътрешна (intrinsic) резистентност. При 20% от повлияните се БЦК в рамките на една година се появява придобитата резистентност (13, 15).

Библиография:

1. Заболеваемост от рак в България, 2015. Български национален раков регистър. Ред. Н. Димитрова, М. Вуков, З. Валерианова. Том XXV, София, 2017.
2. Espinoza I, Miele L. Deadly crosstalk: notch signaling at the intersection of EMT and cancer stem cells. *Cancer Lett.* 2013; 341:41–45.
3. Belloni, E., Muenke, M., Roessler, E., Traverso, G., Siegel-Bartelt, J., Frumkin, A., Mitchell, H.F., Donis-Keller, H., Helms, C., Hing, A.V. et al. (1996) Identification of sonic hedgehog as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. *Nature Genet.*, 14, 353–356.
4. Topczewska JM, Postovit LM, Margaryan NV, Sam A, Hess AR, Wheaton WW, Nickoloff BJ, Topczewski J, Hendrix MJ. Embryonic and tumorigenic pathways converge via Nodal signaling: role in melanoma aggressiveness. *Nat. Med.* 2006; 12(8):925–932.
5. Chan, E.F., Gat, U., McNiff, J.M. and Fuchs E. (1999) A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nature Genet.*, 21, 410–413.
6. Hedgehog signal pathway. Wikipedia.
7. Takebe N, Harris PJ, Warren RQ, Ivy SP. Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Feb; 8(2):97–106.
8. Takebe N, Ivy SP. Controversies in cancer stem cells: targeting embryonic signaling pathways. *Clin Cancer Res.* 2010 Jun 15; 16(12):3106–12.
9. Heidi Hahn, Carol Wicking, Peter G Zaphiropoulos Mutations of the Human Homolog of Drosophila patched in the Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Cell*, Volume 85, Issue 6, p841–851.
10. Gorlin, R.J. and Goltz, R.W. (1962) Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 262, 908–912.
11. Gorlin, R.J. (1995) Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol. Clin.*, 13, 113–125.
12. Xeroderma Pigmentosum. Wikipedia.
13. Aleksandar Sekulic, Michael Robert Migden, Nicole Basset-Seguine Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update (30-month) of the pivotal ERIVANCE BCC study. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9013).
14. Nicole Basset-Seguine, Axel Hauschild, Jean-Jacques Grob. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial *The Lancet Oncology* Volume 16, No. 6, p729–736, June 2015.
15. R. Dummer, A. Guminski, R. Gutzmer. LBA33 – Randomized, double-blind study of sonidegib (LDE225) in patients (pts) with advanced basal cell carcinoma (BCC) *Annals of Oncology* (2014) (5): 1–41.
16. Open-label Trial of SUBA™-Itraconazole (SUBA-Cap) in Subjects With Basal Cell Carcinoma Nevus Syndrome (BCCNS). *ClinicalTrials.gov* NCT02354261.
17. Anne Lynn S. Chang et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study *JAAD February 2019* Volume 80, Issue 2, Pages 564–566.
18. Laurent Mortier, Philippe Saiag, Marie Thérèse Leccia. A phase II study to assess vismodegib in the neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma (laBCC): The Vismodegib Neoadjuvant (VISMONEO) study. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS9104).

Причини за резистентност

- Липса на мутации на PTCH или SMO. Vismodegib е активен само при налични мутации.
- Недостатъчно високо плазмено ниво на vismodegib поради особености във фармакокинетиката му.
- Компенсаторна активация на друг сигнален път – неканонична активация на G1I с bypass на SMO. Медулобластомът при възрастните в над 30% е с водещи мутации в HH сигнален път (таблица 1). Появата на резистентност към vismodegib при него може да се дължи на взаимодействие (cross-talk) с PI3K-AKT, експериментално резистентността успешно се преодолява с комбинация SMO и PI3K-AKT инхибитори (фигура 3) (7, 8).

Докато при другите тумори с водещи мутации в HH сигнален път (таблица 1 и фигура 3) се разработват нови таргетни препарати, при лаБЦК основният въпрос е как да се използва началният успех на терапията. Логично е ТТ да се прилага като неoadjuвантна терапия. За постигане на максимален ефект би трябвало да се обърне внимание за оперативното лечение. С тази цел през 2014 г. стартира проучването VISMONEO. Неoadjuвантната терапия може да намали тумора с 80% (16).

Въпреки че при БЦК ТТ с vismodegib инхибира сигнален път на PCK, терапевтичните резултати са сходни с ТТ при меланома (таргетиране на сигнален път на диференцирани туморни клетки), както са сходни и механизмите за резистентност на инхибирането. За подобряване на резултатите са необходими биомаркери за мониториране на терапията, както и разработване на нови таргети и препарати. ТТ с vismodegib е най-успешната и единствено регистрирана и реимбурсирана в България системна терапия при локално авансирал и метастатичен базоцелуларен карцином.