



Современные возможности лекарственной терапии БКР

Н.Н. Петенко

Адрес для переписки: Наталия Николаевна Петенко, n.petenko@gmail.com

Лекарственное лечение базально-клеточного рака (БКР) кожи включает применение ряда препаратов местного и системного действия.

*В основе системной лекарственной терапии лежит ингибирование патологически активного сигнального пути *Sonichedgehog* (*Hh*) с помощью современных таргетных препаратов, которые эффективны при неоперабельном БКР (местно-распространенном и/или метастатическом). Кроме того, применение этих препаратов возможно в неоадъювантном режиме с целью уменьшения объема оперативного вмешательства и травматизма.*

Ключевые слова: базально-клеточный рак, сигнальный путь *Sonic hedgehog*, висмодегиб, сонидегиб

Введение

Базально-клеточный рак кожи (БКРК) – самая распространенная злокачественная опухоль, на долю которой приходится до 80% всех злокачественных образований кожи. Заболеваемость БКРК в мире продолжает расти (на 2% в год) и составляет несколько миллионов случаев в год. При этом реальные показатели заболеваемости систематически недооцениваются, поскольку во многих странах они не регистрируются из-за отсутствия канцер-регистров. Стандартные методы локального лечебного воздействия высокоэффективны, однако в 2% случаев отмечается агрессивное течение БКРК с местно-распространенным процессом. Иногда (в литературе описано несколько сотен случаев) имеет место регионарное и/или отдаленное метастазирование, когда

локальное лечение неэффективно или невозможно [1, 2]. Согласно клиническим рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная онкологическая сеть США), главной целью лечебного вмешательства является не только излечение от первичного БКРК, но и максимальное сохранение функции при минимальном косметическом дефекте [3].

Патогенез

БКРК развивается из стволовых клеток воронки фолликула или межфолликулярного эпидермиса [4] и в большинстве случаев (до 90%) обусловлен патологической активацией клеточного сигнального пути *Hedgehog* (*Hh*) вследствие мутаций. Сигнальный путь *Hh* активируется при соединении лиганда *Sonic hedgehog* со своим рецептором *Patched* (*Ptch*) на по-

верхности клетки. В результате высвобождается внутриклеточный протеин *Smoothed* (*Smo*), который перемещается на поверхность клетки и активирует семейство протеинов *SuFu* и *GLI*, индуцирующих транскрипцию и трансляцию генов-мишеней *Hh*, принимающих участие в росте и делении клеток [5]. Чаще возникает мутация *Ptch* (11,5–66,7%), реже *Smo* (9,5–25,8%), *Sufu* (4,8%) [6]. Этот сигнальный путь играет фундаментальную роль в эмбриональном развитии, формировании органов и тканей, поэтому у детей и взрослых он неактивен.

Реактивация сигнального пути *Hh* обусловлена развитием ряда опухолей, в частности медуллобластомы, рабдомиосаркомы, злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, рака легкого, рака молочной и предстательной железы, БКРК [5].

Первые свидетельства о том, что сигнальный путь *Hh* может быть чувствителен к ингибированию, были получены при наблюдении за овцами, у которых вследствие употребления в пищу тератогенного растения (чемерицы калифорнийской) рождалось одноглазое потомство [7]. Позднее из этого растения было выделено активное вещество, получившее название циклопамина. В исследованиях на животных было показано, что циклопамин ингибирует сигнальный путь *Hh* [8] и вызывает регрессию БКР у мышей [9]. В дальнейшем усовершенствованное производное циклопамина



стало объектом клинических исследований.

Лекарственное лечение БКРК

Подобная терапия заключается в местном и системном лекарственном воздействии. Местное лекарственное лечение может быть применено при БКРК низкого риска. Главными преимуществами такого лечения являются хороший косметический эффект, сохранение окружающих тканей и возможность использования в домашних условиях.

5-фторурацил (5-ФУ), 5%-ная мазь/крем – противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, антагонистов пиримидинов. Может применяться при поверхностно-распространяющемся БКРК. Схема лечения: местно, два раза в день в течение 11 недель. Через три недели терапии отмечается до 90% полного лечебного патоморфоза. Однако систематических данных о частоте отдаленных рецидивов нет [10]. В России данная форма выпуска 5-ФУ не зарегистрирована.

Имиквимод, 5%-ный крем (ЛП-001612, 28.03.2012) – модификатор иммунного ответа, который стимулирует TLR-7 рецепторы на иммунных клетках, активируя неспецифический иммунный ответ и воспаление в зоне опухоли. Эффективен при поверхностно-распространяющемся БКРК небольших размеров вне зон высокого риска у иммунокомпетентных больных. Схема лечения: местно, пять дней в неделю до 6–12 недель. Частота рецидивов при пятилетнем наблюдении для первичного БКРК: при шестинедельной терапии – 22,1%, при 12-недельной – 19,1% [11]. В некоторых странах зарегистрированы и другие препараты для местного применения (ингенон мебулат, курадерм).

Системная лекарственная терапия может применяться при неоперабельном местно-распространенном (мрБКР) и/или метастатическом БКР (мБКР) либо в неоадъювантном режиме и заключается в ингибировании сигнального пути Hh.

Клинические исследования висмодегиба

Первой малой молекулой – ингибитором сигнального пути Hh стал GDC-0449 (висмодегиб), блокирующий Smo. Этот препарат уже в клинических исследованиях I фазы продемонстрировал высокую эффективность в лечении мрБКР и мБКР с частотой объективных ответов (ЧОО) 57,6% у 19 больных из 33 [12].

Эффективность ингибирования сигнального пути Hh в лечении мрБКР и мБКР была подтверждена в международном многоцентровом клиническом исследовании II фазы ERIVANCE. На основании результатов этого исследования висмодегиб в 2012 г. был одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), а в 2013 г. – EMEA (European Medicines Agency – Европейское агентство лекарственных средств). В России висмодегиб был зарегистрирован 26.09.2013 (ЛП-002252).

В исследовании ERIVANCE участвовали 104 пациента с неоперабельным БКР, из них мрБКР имел место у 71 больного, мБКР – у 33 больных. Все пациенты получили терапию висмодегибом 150 мг внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания. О неоперабельном БКР говорят в том случае, если имеется опухоль с двумя и более рецидивами или опухоль, при которой проведение операции и лучевой терапии приведет к выраженному дефекту и деформации вплоть до потери органа из-за глубокой инвазии, больших размеров и/или локализации, прежде всего в области глаз и ушей, а также волосистой части головы. Дизайн исследования не предусматривал наличие контрольной группы из-за отсутствия стандартного метода лечения такой категории пациентов. Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности (ЧОО по критериям RECIST1.0), которая подтверждалась независимым комитетом. Кроме того, оценивалась активность сигнального пути Hh в ар-

хивных образцах опухоли путем определения уровня экспрессии GLI1 and Ptch2. При этом опухолевый материал был доступен у 76% пациентов (таблица) [13].

При более длительном наблюдении медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне терапии висмодегибом составила 12,8 месяца. При этом медиана продолжительности ответа у больных мрБКР достигла 26,2 месяца, а при мБКР – 14,8 месяца [14].

Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) были мышечные спазмы, алоpecia, дисгевзия, снижение веса, утомляемость, тошнота, снижение аппетита, диарея. Большинство из них достигало 1–2-й степени. Серьезные НЯ отмечались у 26 (25%) пациентов. У 13 (12%) больных лечение было прекращено из-за токсичности. Несмотря на эффективность лечения, некоторые пациенты прекращали прием висмодегиба по собственному желанию вследствие длительных НЯ низкой степени, например дисгевзии (расстройство вкуса) или мышечных спазмов, что могло быть обусловлено влиянием на качество жизни [13].

В опухолевых образцах уровень экспрессии Ptch2 и GLI1 был достоверно выше, чем в нормальной коже [13].

В клиническом международном многоцентровом исследовании II фазы STEVIE, которое было приближено к реальным условиям, оценивали главным образом безопасность висмодегиба. Дополнительные цели заключались в оценке эффективности висмодегиба в лечении больных неоперабельным БКР (мрБКР (n = 1119) и мБКР (n = 96)). Кроме того, анализировали влияние препарата на качество жизни больных. Лечение висмодегибом проводили в стандартной дозе (150 мг внутрь ежедневно) до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Нежелательные явления включали мышечные спазмы (66,4%), алоpecia (61,5%), дисгевзию (54,6%), снижение веса (40,6%) и аппетита (24,9%), астению (24,0%), тошноту

ОНКОЛОГИЯ



(17,9%) и агевзию (17,5%). Серьезные НЯ наблюдались у 289 (23,8%) пациентов.

По данным первичного анализа, ЧОО (оценка исследователями согласно критериям RECIST 1.1) при мрБКР и мБКР составила 68,5 и 37% соответственно. Медиана продолжительности ответа достигла 23 месяцев. Медиана ВВП составила 23,3 месяца при мрБКР и 13,1 месяца при мБКР.

Исследование STEVIE – самое крупное в мире у этой редкой категории пациентов. Полученные результаты подтверждают профиль безопасности и высокую эффективность висмодегиба.

Висмодегид также может быть использован в неoadъювантном режиме при БКР высокого риска в эстетически значимых зонах [15] и мрБКР с целью уменьшения объема хирургического вмешательства и травматизма (рисунок). При этом 12-недельная терапия оперебельного БКР только в 42–50% случаев обеспечивает полный лечебный патоморфоз [16].

Клинические исследования сонидегиба

Сонидегиб – еще один препарат, ингибирующий Smo, который также продемонстрировал эффективность и безопасность в терапии мрБКР и мБКР. Сонидегиб был одобрен FDA и EMEA в 2015 г. на основании результатов рандомизированного клинического исследования II фазы VOLT. В исследовании участвовали 230 больных неоперабельным мрБКР и мБКР, которые получали терапию сонидегибом в двух дозовых режимах: 200 мг (n = 79) и 800 мг (n = 151) внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Эффективность оценивали с помощью ЧОО (независимая оценка исхода из модифицированных критериев RECIST (для мрБКР) и RECIST 1.1 (для мБКР)). Препарат в дозе 200 мг продемонстрировал эффективность в 58% случаев, в дозе 800 мг – в 45% случаев. Как оказалось, повышение дозы сонидегиба не увеличивает эффективность

лечения. Именно поэтому 200 мг были выбраны в качестве эффективной дозы. Нежелательные явления на фоне терапии включали мышечные спазмы (54%), алопецию (53%), дисгевзию (46%), слабость (41%), тошноту (39%), боли в костях и мышцах (32%), диарею (32%), снижение веса (30%) и аппетита (23%). Самыми частыми НЯ 3–4-й степени были слабость (4%), мышечные спазмы (3%), уменьшение веса (3%), боли в костях и мышцах, головная боль, тошнота, диарея, рвота и снижение аппетита (по 1% для каждого НЯ) [17]. В России сонидегиб пока не зарегистрирован.

Перерывы в лечении ингибиторами Smo

Для препаратов этой группы характерны особенные НЯ, которые в большинстве случаев не превышают 1–2-й степени, но продолжают весь период лечения и способны влиять на качество жизни больных. При этом специфических мер терапии НЯ не существует, а симптоматическая терапия малоэффективна. Единственный способ приостановить указанные НЯ – прервать лечение. Подобные перерывы существенно не влияют на эффективность противоопухолевой терапии. Так, данные эксплоративного анализа результатов исследования STEVIE показали, что у больных распространенным БКР без перерыва в лечении висмодегибом, с одним, двумя и тремя перерывами, обусловленными НЯ, ЧОО составила 61, 65, 95 и 85% соответственно. Медиана ВВП достигла 19,8 и 19,0 месяца у больных в отсутствие перерыва или с одним перерывом в лечении, а при трех-четырёх перерывах медиана ВВП не была достигнута [18].

Заключение

Новые таргетные препараты, ингибирующие сигнальный путь Hh, который патологически активен в 90% случаев БКР, расширили возможности лечения распространенного БКР. Тем не менее неразрешенной остается проблема

Таблица. Эффективность висмодегиба у больных местно-распространенным и метастатическим БКР за 30 месяцев наблюдения

| Эффективность | мБКР (n = 33) | мрБКР (n = 63) | Все пациенты (n = 96) |
|--------------------------------------|---------------|----------------|-----------------------|
| ЧОО (полный ответ + частичный ответ) | 16 (48,5%) | 38 (60,3%) | 54 (56,3%) |
| Медиана длительности ответа, мес. | 14,8 | 26,2 | 16,1 |
| Медиана ВВП, мм | 9,3 | 12,9 | 12,8 |

Примечание. ВВП – выживаемость без прогрессирования.

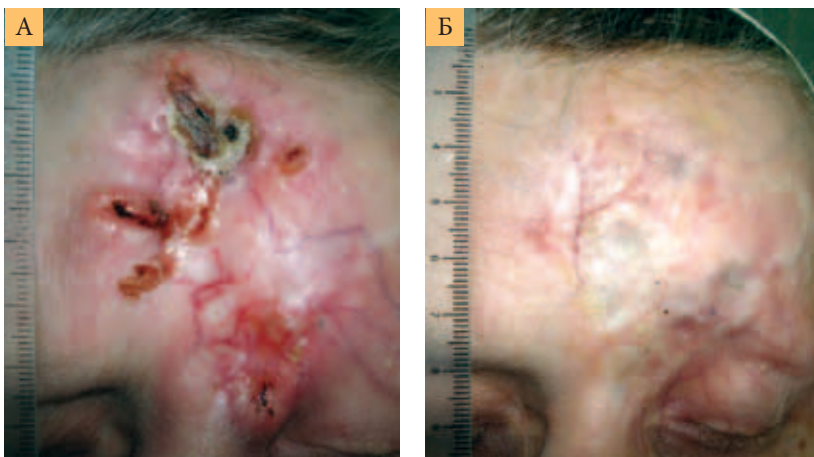


Рисунок. Эффективность висмодегиба у пациентки 72 лет, получавшей препарат по поводу мрБКР на коже лобной области (А – до лечения, Б – в процессе лечения)



первичной и приобретенной резистентности к ингибиторам Smo. Ожидается появление новых ингибиторов сигнального пути Hh, среди которых саридегиб, XL139, LEQ506 (второе поколение Smo-ингибиторов), PF-04449913 и др. Эти препараты находятся на разных стадиях исследования при различных злокачественных опухолях. Изучаются дополнительные сигнальные пути, которые в той или иной мере могут быть задействованы в патогенезе БКР (Notch, Wnt) [19, 20]. ☺

Литература

1. *Trakatelli M., Morton C., Nagore E. et al.* Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management // *Eur. J. Dermatol.* 2014. Vol. 24. № 3. P. 312–329.
2. *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. Vol. 12. № 5. P. 7.
3. *Bichakjian C.K., Olencki T., Aasi S.Z. et al.* Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2016. Vol. 14. № 5. P. 574–697.
4. *Youssef K.K., Van Keymeulen A., Lapouge G. et al.* Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma // *Nat. Cell Biol.* 2010. Vol. 12. № 3. P. 299–305.
5. *Kasper M., Jaks V., Hohl D., Toftgård R.* Basal cell carcinoma – molecular biology and potential new therapies // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. № 2. P. 455–463.
6. *Saran A.* Basal cell carcinoma and the carcinogenic role of aberrant Hedgehog signaling // *Future Oncol.* 2010. Vol. 6. № 6. P. 1003–1014.
7. *Binns W., James L.F., Shupe J.L., Everett G.* A congenital cyclopi-an-type malformation in lambs induced by maternal ingestion of a range plant, *veratrum californicum* // *Am. J. Vet. Res.* 1963. Vol. 24. P. 1164–1175.
8. *Cooper M.K., Porter J.A., Young K.E., Beachy P.A.* Teratogen-mediated inhibition of target tissue response to Shh signaling // *Science.* 1998. Vol. 280. № 5369. P. 1603–1607.
9. *Athar M., Li C., Tang X. et al.* Inhibition of smoothened signaling prevents ultraviolet B-induced basal cell carcinomas through regulation of Fas expression and apoptosis // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. № 20. P. 7545–7552.
10. *Gross K., Kircik L., Kricorian G.* 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction // *Dermatol. Surg.* 2007. Vol. 33. № 4. P. 433–439.
11. *Quirk C., Gebauer K., De'Ambrosio B. et al.* Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study // *Cutis.* 2010. Vol. 85. № 6. P. 318–324.
12. *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. Vol. 17. № 8. P. 2502–2511.
13. *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. Vol. 366. № 23. P. 2171–2179.
14. *Sekulic A., Robert Migden M., Basset-Seguín N. et al.* 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.* 2014. Abstr. 9013.
15. *Ally M.S., Aasi S., Wysong A. et al.* An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 71. № 5. P. 904–911.e1.
16. *Sofen H., Gross K.G., Goldberg L.H. et al.* A phase II, multicenter, open-label, 3-cohort trial evaluating the efficacy and safety of vismodegib in operable basal cell carcinoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015. Vol. 73. № 1. P. 99–105.e1.
17. *Kish T., Corry L.* Sonidegib (Odomzo) for the systemic treatment of adults with recurrent, locally advanced basal cell skin cancer // *P T.* 2016. Vol. 41. № 5. P. 322–325.
18. *Dummer R., Basset-Seguín N., Hansson J. et al.* A Hauschild Impact of treatment breaks on vismodegib patient outcomes: exploratory analysis of the STEVIE study // *J. Clin. Oncol.* 2015. Abstr. 9024.
19. *Nicolas M., Wolfer A., Raj K. et al.* Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin // *Nat. Genet.* 2003. Vol. 33. № 3. P. 416–421.
20. *Yang S.H., Andl T., Grachtchouk V. et al.* Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/beta3-catenin signaling // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. № 9. P. 1130–1135.

Modern Opportunities of Drug Therapy of Basal Cell Carcinoma

N.N. Petenko

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Nataliya Nikolayevna Petenko, n.petenko@gmail.com

Drug therapy of skin basal cell carcinoma (BCC) includes a set of topical and systemic drugs. Systemic drug therapy is based on inhibition of pathologically active Sonic hedgehog (Hh) signaling pathway by using modern targeted drugs, which are efficient in irresectable BCC (locally advanced and/or metastatic BCC). Moreover, use of such drugs may be possible in non-adjuvanted protocol in order to reduce volume of surgery and traumatism.

Key words: basal cell carcinoma, Sonic hedgehog signaling pathway, vismodegib, sonidegib