

Н.Н. ПЕТЕНКО, к.м.н., Л.В. ДЕМИДОВ, д.м.н., профессор
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ЛЕЧЕНИЕ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИСМОДЕГИБА

При своевременной диагностике абсолютное большинство больных базальноклеточным раком кожи (БКР) может быть излечено. Однако примерно в 1,3% случаев БКР может приобретать местно-распространенный характер, а иногда даже метастатический, когда возможности локальных методов воздействия ограничены и требуется системная терапия. Первым препаратом, который продемонстрировал эффективность в лечении местно-распространенного и метастатического БКР, стал висмодегиб, который, ингибируя патологически активный в опухоли сигнальный путь Sonic Hedgehog (SHh), препятствует бесконтрольной пролиферации клеток.

Ключевые слова: базальноклеточный рак, PTCH, висмодегиб, сигнальный путь Sonic Hedgehog, синдром Горлина – Гольца, сонидегиб.

N.N. PETENKO, L.V. DEMIDOV

N.N.Blokhin National Medical Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow
BASAL CELL CANCER TREATMENT. THERAPEUTIC EXPERIENCE WITH VISMODEGIB THERAPY

Most patients with basal cell cancer (BCC) can be cured if timely diagnosed. However approximately 1,3% of BCCs may develop into locally-advanced and sometimes even metastatic disease when local treatment options are limited and systemic therapy is warranted. Vismodegib was the first drug which demonstrated efficacy for the treatment of locally-advanced and metastatic BCC, inhibiting pathologically active Sonic Hedgehog (SHh) signaling pathway in tumor cells and preventing their uncontrolled proliferation.

Keywords: basal cell cancer, PTCH, vismodegib, Sonic Hedgehog signaling pathway, Gorlin-Goltz syndrome, sonidegib.

ВВЕДЕНИЕ

Базальноклеточный рак кожи (БКР) – это самая распространенная злокачественная опухоль, которая составляет до 80% случаев всех злокачественных опухолей кожи. Ежегодная заболеваемость БКР во всем мире исчисляется миллионами новых случаев и продолжает расти, при этом уровень смертности остается чрезвычайно низким [1, 2]. Это заболевание обладает высокой социально-экономической значимостью, обусловленной сложным клиническим течением, особенно при локализации на открытых участках кожи головы и шеи, а также высокой нагрузкой на систему здравоохранения.

Реактивация сигнального пути SHh вследствие спорадических или герминальных мутаций приводит к развитию ряда опухолей, среди которых: БКР, медуллобластома, рабдомиосаркома, злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого, молочной и предстательной железы

Стандартные методы локального лечения БКР достаточно эффективны, однако главной целью лечебного вмешательства является не только излечение, но и сохранение функции органа при минимальном косметическом дефекте [3]. В случае агрессивного течения с местно-распространенным процессом, особенно после предшествующего хирургического и/или лучевого лечения, возможности повторных локальных методов лечения ограничены,

системная лекарственная терапия остается единственным вариантом лечения таких больных [4].

В литературе описано несколько сотен случаев метастатического БКР, который встречается исключительно редко, соответственно, данные по частоте от 0,0028 до 0,55% условны. Большинство метастазов возникают из первичных опухолей на коже головы и шеи. Локализация метастазов: лимфатические узлы, легкие, кости, печень, мягкие ткани. Исторически медиана общей выживаемости у таких больных оставалась на уровне 8–14 месяцев (мес.), а 5-летняя общая выживаемость не превышала 10% [5]. С появлением новых вариантов лекарственного лечения прогноз таких больных изменился в лучшую сторону.

ПАТОГЕНЕЗ

БКР развивается из стволовых клеток воронки волосяного фолликула или межфолликулярного эпидермиса [6] и в большинстве случаев (до 90%) обусловлен патологической активацией клеточного сигнального пути Sonic Hedgehog (SHh) вследствие спорадических или герминальных мутаций.

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ SONIC HEDGEHOG

В 1995 году группа ученых Edward B. Lewis, Christiane Nusslein-Volhard и Eric F. Wieschaus были награждены Нобелевской премией за работу по изучению генетических аномалий у плодовых мушек Дрозофил, некоторые из которых приводили к нарушению сегментарной полярности и неправильному развитию личинок. Вследствие

неправильного развития личинка приобретала укороченную и округлую форму с шипами вместо продолговатой и гладкой и внешне напоминала ежа. Таким образом, был открыт и назван клеточный сигнальный путь Hedgehog, контролирующий эмбриональное развитие, у человека этот сигнальный путь называется Sonic Hedgehog [7]. Он играет фундаментальную роль во время эмбрионального развития, формирования и развития органов и тканей, соответственно, в постнатальном периоде он неактивен.

Стандартные методы локального лечения БКР достаточно эффективны, однако главной целью лечебного вмешательства является не только излечение, но и сохранение функции органа при минимальном косметическом дефекте

Во время эмбрионального развития сигнальный путь SHh активируется при соединении лиганда Sonic Hedgehog со своим рецептором Patched (PTCH) на поверхности клетки, в результате чего происходит высвобождение внутриклеточного протеина Smoothened (SMO), который выходит на поверхность клетки, активирует семейство протеинов SUFU и GLI, которые индуцируют транскрипцию и трансляцию генов-мишеней SHh, принимающих участие в транскрипции, трансляции и пролиферации [8].

Реактивация сигнального пути SHh вследствие спорадических или герминальных мутаций приводит к развитию ряда опухолей, среди которых: БКР, медуллобластома, рабдомиосаркома, злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого, молочной и предстательной железы [8]. Описаны мутации генов *PTCH* (11,5–66,7%), *SMO* (9,5–25,8%) и *SUFU* (4,8%), которые кодируют участников сигнального пути SHh [9].

Герминальная мутация в генах *PTCH1* 9q или *SUFU* 10q обуславливает патологическую активацию сигнального пути SHh во всех клетках организма, проявлением которой является синдром Горлина – Гольца. Это врожденный или развившийся *de novo* синдром (герминальная мутация произошла во время раннего этапа эмбрионального развития) с аутосомно-доминантным наследованием и высокой пенетрантностью. При этом примерно у трети больных при генетическом анализе не выявляется ни та ни другая мутации, соответственно, в развитии этого синдрома могут участвовать и другие, еще не описанные мутации или их комбинации. Частота встречаемости составляет 1/31000 новорожденных [10].

Характерные особенности синдрома Горлина – Гольца включают патологическое развитие органов и систем, рецидивирующие одонтогенные кисты, пальмарные/плантарные вдавления, эктопическую кальцификацию твердой оболочки головного мозга (например, кальцификация серпа мозга или намета мозжечка) в молодом возрасте (всего более 100 симптомов), а также 90% риск в течение жизни появления множественных очагов БКР на открытых участках кожи. БКР на фоне синдрома Горлина –

Гольца составляет < 1% всех случаев БКР. В связи с генетической предрасположенностью у больных синдромом Горлина – Гольца новые очаги БКР продолжают появляться на протяжении всей жизни, и это особая группа больных, которые нуждаются в постоянной противоопухолевой терапии [10].

Таким образом, системная лекарственная терапия может быть показана при неоперабельном местно-распространенном и/или метастатическом БКР; при местно-распространенном и/или метастатическом БКР на фоне синдрома Горлина – Гольца.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИСМОДЕГИБА

Первым препаратом, эффективно блокирующим сигнальный путь SHh, стал GDC-0449, или висмодегиб, – малая молекула, которая селективно ингибирует протеин Smoothened (SMO), блокирует передачу сигнала внутрь клетки и препятствует неконтролируемому делению клеток. Этот препарат уже в клинических исследованиях I фазы продемонстрировал высокую эффективность в лечении местно-распространенного БКР (мрБКР) и метастатического БКР (мБКР) с частотой объективных ответов (ЧОО) 57,6% у 19 больных из 33 при удовлетворительной переносимости терапии [11].

ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ ERIVANCE

В регистрационном исследовании II фазы ERIVANCE, которое было неконтролируемым и нерандомизированным, эффективность висмодегиба в лечении мрБКР и мБКР была подтверждена. На основании полученных данных в 2012 году висмодегиб был одобрен FDA (Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США), а в 2013 году – ЕМЕА (Европейским агентством лекарственных средств). В России висмодегиб одобрен 26.09.2013, ЛП-002252. А с 2018 года висмодегиб включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения: Распоряжение правительства РФ от 23 октября 2017 года №2323-р.

Герминальная мутация в генах *PTCH1* 9q или *SUFU* 10q обуславливает патологическую активацию сигнального пути SHh во всех клетках организма, проявлением которой является синдром Горлина – Гольца

В исследовании ERIVANCE было включено 104 больных неоперабельным БКР, из них мрБКР у 71 пациента, а мБКР у 33, все пациенты получали терапию висмодегибом в дозе 150 мг внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или прекращения участия в исследовании. Критерии неоперабельного БКР: два и более рецидива или опухоль, при которой хирургическое лечение или лучевая терапия приведут к выраженному дефекту и деформации, вплоть

до утраты органа или его функции в связи с глубокой инвазией или большими размерами опухоли и/или ее особенной локализацией, в первую очередь в области глаз и ушей, а также волосистой части головы.

В регистрационном исследовании II фазы ERIVANCE, которое было неконтролируемым и нерандомизированным, эффективность висмодегиба в лечении мРБКР и мБКР была подтверждена. На основании полученных данных в 2012 году висмодегиб был одобрен FDA, а в 2013 году – EMEA

В этом исследовании не было контрольной группы в связи с отсутствием стандартного и эффективного метода лечения для этой категории пациентов. Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности (ЧОО, согласно критериям RECIST 1.0). Также проводилась оценка активности сигнального пути SHh в архивных образцах опухоли путем определения уровня экспрессии генов *GLI1* and *PTCH2* при помощи ПЦР (опухолевый материал был доступен у 76% пациентов).

Данные по эффективности после 39 мес. наблюдения представлены в *таблице 1* [12, 13].

Медиана продолжительности терапии висмодегибом составила 12,9 мес. (0,7–47,8); 13,3 мес. (0,7–39,1) в группе мБКР и 12,7 мес. (1,1–47,8) в группе мРБКР [13].

На момент анализа, через 39 мес. после завершения набора больных в исследование, 8 пациентов (8%) продолжали терапию висмодегибом, 69 больных (66%) продолжали находиться под наблюдением для оценки общей выживаемости. Лечение висмодегибом было прекращено у 96 больных, основная причина прекращения – прогрессирование заболевания у 27,9%; по решению пациента лечение было прекращено в 26% случаев; из-за НЯ в 21,2% случаев, более подробные данные представлены в *таблице 2* [13].

Самые частые нежелательные явления (НЯ) на фоне терапии (все степени НЯ): мышечные спазмы (71,2%), алопеция (66,3%), дисгевзия (55,8%), снижение веса (51,9%), утомляемость (43,3), тошнота (32,7%), снижение аппетита (27,9%), диарея (26,9%), констипация (19,2%), кашель (19,2%), рвота (17,3%), артралгия (16,3%), головная боль (14,4%), назофарингит (12,5%), плоскоклеточный рак (11,5%), агевзия (11,5%), гипогевзия (10,6%), кожный зуд (10,6%), диспепсия (10,6%). НЯ ≥ 3 степени были отмечены у 58 пациентов (55,8%). Самые частые НЯ ≥ 3 степени – это снижение веса (8,7%), мышечные спазмы (5,8%), другие НЯ ≥ 3 степени включали утомляемость, снижение аппетита, диарею и плоскоклеточный рак, которые наблюдались у < 5%. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 36 больных (34,6%), при этом связанные с висмодегибом – у 9 больных (8,7%) [12, 13]. На токсичность также оказывала влияние продолжительность лечения: у больных, получавших лечение в течение ≥ 12 мес., чаще развивались мышечные спазмы, алопеция, дисгевзия, снижение веса, утом-

ляемость и тошнота по сравнению с теми пациентами, которые продолжали терапию в течение < 12 мес. Важно отметить, что частота НЯ ≥ 3 была одинаковой в группах больных, которые получали терапию в течение ≥ 12 мес. или < 12 мес., а риск появления новых НЯ снижался на втором году терапии висмодегибом. По данным дополнительного анализа, пропущенные из-за токсичности приемы висмодегиба не оказывали существенного влияния на эффективность терапии [13].

По данным генетического анализа, в опухолевых образцах уровень экспрессии генов *PTCH2* и *GLI1* был достоверно выше по сравнению с нормальной кожей [12].

ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ STEVIE

В международном многоцентровом исследовании II фазы STEVIE, которое было максимально приближено к реальной клинической практике, оценивалась главным образом безопасность висмодегиба, а дополнительные цели включали оценку эффективности у больных неоперабельным БКР (мРБКР, $n = 1119$ и мБКР, $n = 96$), также проводилась оценка влияния висмодегиба на качество жизни больных. Терапия висмодегибом проводилась в стандартной дозе (150 мг внутрь ежедневно длительно) до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

НЯ включали: мышечные спазмы (66,4%), алопецию (61,5%), дисгевзию (54,6%), снижение веса (40,6%), снижение аппетита (24,9%), астению (24,0%), тошноту (17,9%) и агевзию (17,5%). Серьезные НЯ были отмечены у 289 пациентов (23,8%).

По данным первичного анализа эффективности, ЧОО (RECIST 1.1) в группах больных мРБКР и мБКР составила 68,5 и 36,9% соответственно. Медиана продолжительности ответа достигла 23 мес. Медиана ВБП достигла 23,3 мес. при мРБКР и 13,1 мес. при мБКР. При подгрупповом анализе также отмечена особенно высокая эффективность висмодегиба у больных распространенным БКР на фоне синдрома Горлина – Гольца (*табл. 3*) [14].

Висмодегиб также может быть использован в неоадьювантном режиме при БКР высокого риска в эстетически значимых зонах и мРБКР с целью уменьшения объема хирургического вмешательства, при этом 12 недель терапии операбельного БКР только в 42–50% случаев вызывают полный лечебный патоморфоз

STEVIE является самым крупным исследованием в мире у этой редкой категории пациентов. Полученные результаты подтверждают профиль безопасности и высокую эффективность висмодегиба.

Висмодегиб также может быть использован в неоадьювантном режиме при БКР высокого риска в эстетически значимых зонах [15] и мРБКР с целью уменьшения объема хирургического вмешательства, при этом 12 недель

Таблица 1. Эффективность висмодегиба у больных местно-распространенным и метастатическим БКР. ERIVANCE, фаза II

ЭФФЕКТ	39 месяцев наблюдения		
	мБКР (n = 33)	мрБКР (n = 63)	Все пациенты (n = 96)
ЧОО (полный ответ + частичный ответ)	48,5% (y 16 из 33) 0% + 48,5% [95% ДИ, 30,8–66,2]	60,3% (y 38 из 63) 31,7% + 28,6% [95% ДИ, 47,2–71,7]	56,3% (y 54 из 96) 20,8% + 35,4%
Медиана длительности ответа, мес.	14,8 мес.	26,2 мес.	16,1 мес.
Медиана ВБП	9,3 мес.	12,9 мес.	12,8 мес.
Медиана ОВ	33,4 мес.	Не достигнута	–

ЧОО – частота объективных ответов;
ВБП – выживаемость без прогрессирования;
ОВ – общая выживаемость.

Таблица 2. Причины прекращения терапии висмодегибом. ERIVANCE, фаза II

ЭФФЕКТ	39 месяцев наблюдения		
	мБКР (n = 33)	мрБКР (n = 63)	Все пациенты (n = 96)
Продолжают терапию	1 (3%)	7 (9,9%)	8 (7,7%)
Прекратили терапию	32 (97,7%)	64 (90,1%)	96 (92,3%)
Основные причины			
НЯ	5 (15,2%)	17 (23,9%)	22 (21,2%)
Смерть	1 (3%)	2 (2,8%)	3 (2,9%)
Выбывание пациента из-под наблюдения	1 (3%)	2 (2,8%)	3 (2,9%)
Решение исследователя	3 (9,1%)	7 (9,9%)	10 (9,8%)
Решение пациента	4 (12,1%)	23 (32,4%)	27 (26,0%)
Прогрессирование заболевания	17 (51,5%)	12 (16,9%)	29 (27,9%)
Другие причины	1 (3%)	1 (1,4%)	2 (1,9%)

НЯ – нежелательные явления.

Таблица 3. Эффективность висмодегиба при базальноклеточном раке на фоне синдрома Горлина – Гольца. STEVE, фаза II

ЭФФЕКТ	Метастатический БКР (n = 84)*		Местно-распространенный БКР (n = 1071)*	
	На фоне синдрома Горлина – Гольца (n = 5)	Остальные больные (n = 79)	На фоне синдрома Горлина – Гольца (n = 208)	Остальные больные (n = 863)
ЧОО (полный ответ + частичный ответ)	80%	34,2%	81,7%	65,6%
Медиана длительности ответа, мес.	15,1 мес.	11,0 мес.	28,8 мес.	18,7 мес.

*Пациенты с измеряемыми проявлениями заболевания при исходных данных.

терапии операбельного БКР только в 42–50% случаев вызывают полный лечебный патоморфоз [16].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОНИДЕГИБА

Сонидегиб – это второй препарат, который ингибирует сигнальный путь SHh (посредством SMO). Он также продемонстрировал эффективность и безопасность в терапии мрБКР и мБКР. Сонидегиб одобрен FDA и ЕМЕА в 2015 году на основании результатов рандомизированного клинического исследования II фазы BOLT, в котором приняли участие 230 больных неоперабельным мрБКР и мБКР. Лечение проводили сонидегибом в дозах 200 мг (n = 79) или 800 мг (n = 151) внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Эффективность оценивали при помощи ЧОО (независимая оценка при помощи модифицированных критериев RECIST для мрБКР и RECIST 1.1 для мБКР), которая составила 58% для дозы 200 мг и 45% для 800 мг. Таким образом, было установлено, что более высокая доза сонидегиба не увеличивает эффективность лечения, поэтому в качестве эффективного режима была выбрана доза 200 мг. На фоне терапии отмечались следующие НЯ: мышечные спазмы (54%), алопеция (53%), дисгевзия (46%), утомляемость (41%), тошнота (39%), боли в костях и мышцах (32%), диарея (32%), снижение веса (30%), снижение аппетита (23%). Самыми частыми НЯ 3–4 степени были: слабость (4%), мышечные спазмы (3%), снижение веса (3%), боли в костях и мышцах, головная боль, тошнота, диарея, рвота и снижение аппетита (по 1% для каждого НЯ) [17]. В России сонидегиб еще не одобрен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы сигнального пути SHh эффективны в лечении распространенного БКР, когда хирургическое и/или лучевое лечение невозможно или нецелесообразно.

В России доступен висмодегиб, который значительно расширил воз-

возможности терапии, изменил прогноз и качество жизни больных местно-распространенным и метастатическим БКР, действуя быстро и продолжительно при удовлетворительном профиле безопасности.

Активно изучаются другие режимы применения висмодегиба (неoadъювантный/адъювантный), а также комбинации с лучевой или иммуноонкологической терапией. Разрабатываются новые ингибиторы сигнального пути

SHh, которые, однако, пока не могут решить проблему первичной и приобретенной резистентности к ингибиторам SMO, при этом появляются новые данные о возможностях иммуноонкологической терапии после прогрессирования на таргетной терапии [18–20].



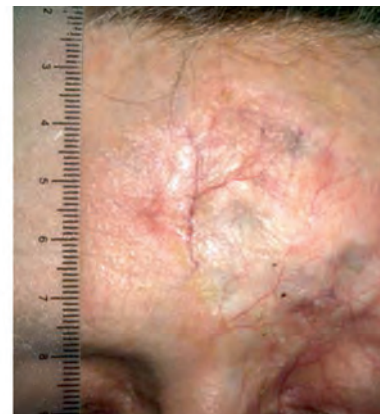
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Клинический пример терапии местно-распространенного БКР на коже лобной области у пациентки 72 лет, которая получала висмодегиб в течение 19 мес. с частичным ответом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

До лечения

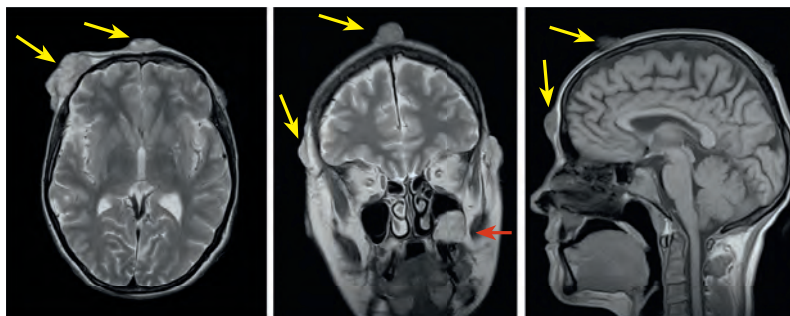


В процессе лечения

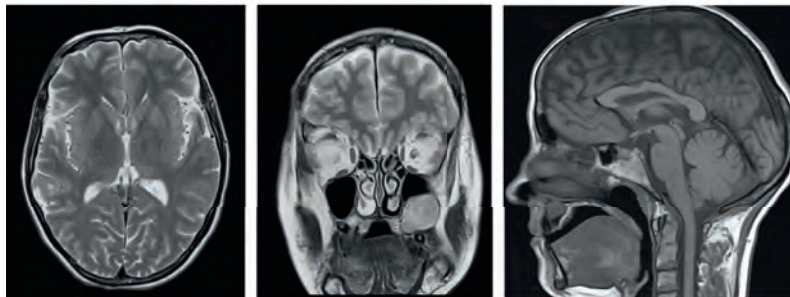


Клинический пример терапии множественного местно-распространенного БКР на коже лица и волосистой части головы (желтые стрелки) на фоне синдрома Горлина – Гольца у женщины 35 лет, которая получает лечение висмодегибом в течение 6+ мес. с частичным ответом. В левом верхнечелюстном синусе определяется крупная одонтогенная киста (красная стрелка), которая является характерным признаком синдрома Горлина – Гольца, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

МРТ головного мозга до лечения



МРТ головного мозга после 6 мес. терапии висмодегибом





Эриведж™

новые возможности терапии распространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭРИВЕДЖ™

Показания к применению: Метастатическая или местнораспространенная базальноклеточная карцинома у взрослых: при рецидиве после хирургического лечения; при нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к висмодегibu или любому другому компоненту препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. Одновременное применение с препаратами, содержащими зверобой продырявленный. **С осторожностью:** Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** **Беременность:** Препарат Эриведж™ противопоказан в период беременности в связи с эмбриотоксическим действием. В случае наступления беременности или отсутствия менструации: В случае наступления беременности, отсутствия менструации или при подозрении на возможную беременность, пациентка должна немедленно сообщить об этом своему лечащему врачу. **Контрацепция у мужчин и женщин:** Женщины детородного потенциала в период лечения и в течение 24 месяцев после завершения лечения препаратом Эриведж™, а также в случае отсутствия менструаций или их нерегулярности, должны использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции (один высокоэффективный метод контрацепции + барьерный метод). Пациенты мужского пола: Висмодегib проникает в семенную жидкость. Для предотвращения потенциального воздействия висмодегiba на плод, пациенты мужского пола (даже после вазэктомии) должны всегда использовать презерватив (по возможности со спермицидным средством) при половом акте в период терапии препаратом

Эриведж™ и в течение 2 месяцев после последнего приема препарата. **Период грудного вскармливания:** Препарат Эриведж™ противопоказан в период грудного вскармливания в связи с возможностью вызывать серьезные пороки развития у детей. Женщины должны воздерживаться от грудного вскармливания во время терапии препаратом Эриведж™ и в течение 24 месяцев после его последнего приема. **Побочное действие:** Наиболее часто возникавшими (у ≥30% пациентов) нежелательными реакциями были мышечные спазмы, алопеция, дисгевзия, снижение массы тела, повышенная утомляемость, тошнота и диарея. В целом у пациентов с метастатической и местнораспространенной базальноклеточной карциномой профиль безопасности не отличался и описан ниже. **Следующие нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата Эриведж™, возникли у >10% пациентов:** Нарушения обмена веществ: очень часто – снижение аппетита. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), агевзия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, диарея, запор, рвота, диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция, зуд, сыпь. Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – мышечные спазмы, артралгия, боль в конечностях. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень часто – аменорея (наблюдалась у 3 из 10 пациенток, находящихся в пре-менопаузальном периоде). Прочие: очень часто – повышенная утомляемость, снижение массы тела, боли. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002252 от 17.07.2017 г. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Эриведж™

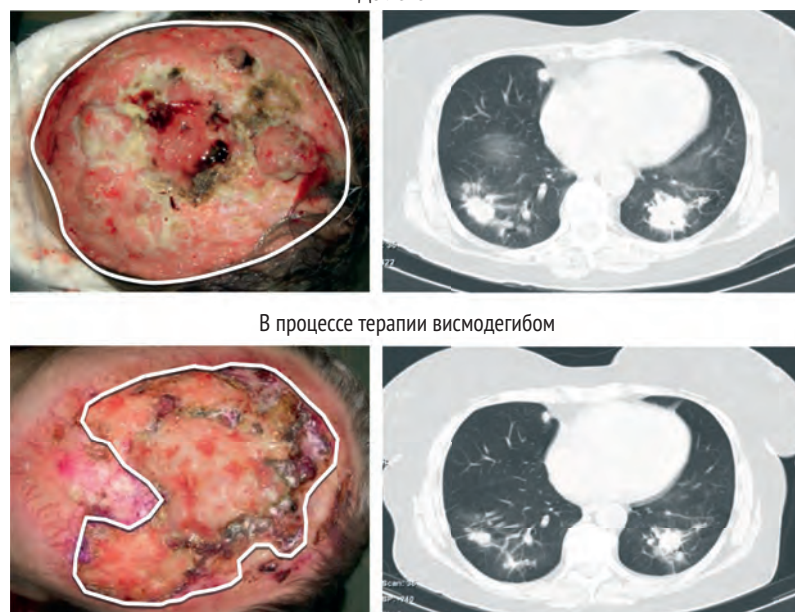
1. Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2012 Jun 7;366(23):2171-9

Эриведж™
висмодегib
Меняет взгляд на терапию

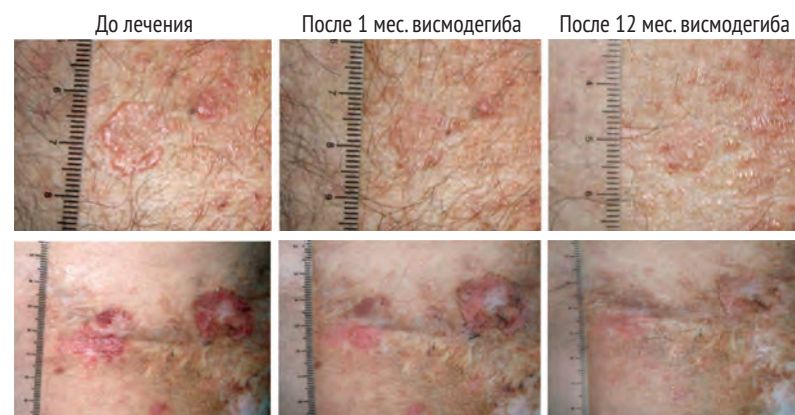
ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Клинический пример терапии местнораспространенного БКР на коже волосистой части головы и метастатического БКР с поражением легких у пациентки 65 лет, которая получала висмодегиб в течение 12 мес. с частичным ответом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Клинический пример терапии множественного БКР на коже туловища (передняя брюшная стенка и спина) на фоне синдрома Горлина – Гольца у мужчины 37 лет, который получал лечение висмодегибом в течение 25 мес. с полным ответом. Полный ответ был зарегистрирован после 12 мес. терапии и подтвержден морфологически. На протяжении всего периода терапии не было отмечено появления новых очагов, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



ЛИТЕРАТУРА

- Lewis KG and Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer mortality (1988-2000): the Rhode Island follow-back study. *Arch Dermatol*, 2004, 140(7): 837-42.
- Lomas A, Leonardi-Bee J and Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*, 2012, 166(5): 1069-80.
- Bichakjian CK, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(5): 574-97.
- Trakatelli M et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol*, 2014, 24(3): 312-29.
- Wadhera A et al. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J*, 2006, 12(5): 7.
- Youssef KK et al., Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(3): 299-305.
- Mohler J. Requirements for hedgehog, a segmental polarity gene, in patterning larval and adult cuticle of *Drosophila*. *Genetics*, 1988, 120(4): 1061-72.
- Kasper M et al., Basal cell carcinoma – molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest*, 2012, 122(2): 455-63.
- Saran A. Basal cell carcinoma and the carcinogenic role of aberrant Hedgehog signaling. *Future Oncol*, 2010, 6(6): 1003-14.
- Evans DG and Farndon PA. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome, in *GeneReviews*((R)), M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
- LoRusso PM 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, 17(8): 2502-11.
- Sekulic A et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2171-9.
- Sekulic A 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.
- Basset-Seguín N et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*, 2017, 86: 334-348.
- Ally MS 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, 71(5): 904-911 e1.
- Sofen 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, 73(1): 99-105 e1.
- Kish T and Corry L. Sonidegib (Odomzo) for the Systemic Treatment of Adults With Recurrent, Locally Advanced Basal Cell Skin Cancer. *P T*, 2016, 41(5): 322-5.
- Nicolas M et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet*, 2003, 33(3): 416-21.
- Yang, SH et al. Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/beta3-catenin signaling. *Nat Genet*, 2008, 40(9): 1130-5.
- Lipson EJ et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer*, 2017, 5: 23.