

Vismodegib no Tratamento do Carcinoma Basocelular Avançado – Experiência de 3 Casos

Ana Gameiro¹, Miguel Gouveia¹, Ana Brinca², Maria Manuel Brites², Ricardo Vieira^{2,3}, Américo Figueiredo^{2,3}

¹Médico interno do Internato Médico de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

³Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina/Professor of the Medical School, Universidade de Coimbra/Coimbra University, Portugal

RESUMO – O carcinoma basocelular é a neoplasia cutânea mais comum, e a sua incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas. O tratamento de eleição é a cirurgia, podendo em casos selecionados optar-se pela radioterapia como tratamento de intenção curativa, ou como método adjuvante. Quando a cirurgia e/ou a radioterapia não são exequíveis, quer pela impossibilidade de controlo tumoral, quer por condicionarem morbilidade inaceitável, o carcinoma basocelular é classificado como “carcinoma basocelular avançado”. Esta designação abrange ainda os raros casos de doença metastática. O vismodegib representa a primeira terapêutica dirigida no tratamento do “ carcinoma basocelular avançado”. O seu mecanismo de ação é a inibição da via de sinalização celular hedgehog. Esta via é a base etiopatogénica da síndrome de Gorlin-Goltz, e encontra-se ativada em cerca de 90% dos carcinomas basocelulares esporádicos. O vismodegib apresenta uma eficácia moderada para o “ carcinoma basocelular avançado”, com respostas objetivas de cerca de 30% na doença metastática e de 43% na doença localmente avançada. Apresentamos 3 doentes tratados com vismodegib, ilustrando a sua evolução clínica e discutindo o papel deste fármaco em cada caso. Como corroborado pela nossa experiência, o vismodegib representa uma importante opção terapêutica no carcinoma basocelular avançado, com efeitos adversos manejáveis.

PALAVRAS-CHAVE – Anilidas; Carcinoma Basocelular/tratamento; Neoplasias da Pele; Piridinas.

Vismodegib for Advanced Basal Cell Carcinoma Treatment – Experience of 3 Cases

ABSTRACT – Basal cell carcinoma represents the most common skin cancer and its incidence is increasing. Basal cell carcinoma is usually treated surgically or, as an alternative in selected cases, radiation therapy can be used either with curative or adjuvant intention. The designation “advanced basal cell carcinoma” is reserved for cases that cannot be treated by surgery and/or radiotherapy, or when these therapies would imply unacceptable morbidity. “Advanced basal cell carcinoma” includes as well the rare metastatic cases. Vismodegib is the first target drug for advanced basal cell carcinoma, inhibiting the hedgehog signaling pathway. The hedgehog pathway is the etiopathogenic base of Gorlin-Goltz syndrome, and is active in more than 90% of sporadic basal cell carcinoma. Vismodegib shows moderate efficacy rates in advanced BCC, 30% response rate in patients with metastatic basal cell carcinoma, and 43% in locally advanced basal cell carcinoma .

We present 3 patients treated with vismodegib, characterizing the clinic evolution and discussing the role of vismodegib for each case. According to our experience, this drug represents a powerful tool for “advanced basal cell carcinoma”, with manageable side effects.

KEY-WORDS – Anilides; Carcinoma, Basal Cell/therapy; Pyridines; Skin Neoplasms.

INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia cutânea mais comum, e a sua incidência tem vindo a aumentar nas

últimas décadas.¹ Apontam-se vários factores para o aumento da incidência do CBC, como o envelhecimento da população, alteração dos hábitos de exposição solar, alterações

Correspondência: Dr.ª Ana Gameiro
Serviço de Dermatologia - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto - 3000-075 Coimbra, Portugal
E-mail: anaportelinhag@gmail.com

Recebido/Received
Agosto/August 2015
Aceite/Accepted
Setembro/September 2015

Caso Clínico

ambientais, padrões de migração, e uso de terapêuticas imunossupressoras.^{1,2}

O CBC é curável na maioria dos casos, mas pode ser localmente invasivo e muito raramente metastizar (0,0028%-0,55% dos casos).³ Quando a cirurgia e/ou a radioterapia não são exequíveis, quer pela impossibilidade de controlo tumoral, quer por condicionarem morbilidade inaceitável, o CBC é classificado como “CBC avançado”.¹

As terapêuticas clássicas utilizadas no tratamento do CBC são a cirurgia e a radioterapia, com exceção da variante superficial, em que a terapia fotodinâmica, a crioterapia, o imiquimod ou o 5-FU tópicos são opções de primeira linha no tratamento. A quimioterapia tradicional (cisplatina e carboplatina) é utilizada em última linha, embora carecendo de demonstração clara na influência positiva sobre a sobrevivência global, ou na sobrevivência livre de progressão tumoral.⁴

A principal via de sinalização celular envolvida na oncogénese do CBC é a via *hedghog* (HH).⁵ Esta via é importante durante a embriogénese, mas encontra-se habitualmente inativa no adulto, com exceção dos tecidos em regeneração e das células estaminais.^{5,6} Na via HH, o recetor transmembranar Patched1 (PTCH1) inibe a proteína transmembranar *smoothened* (SMO), mas esta capacidade inibitória sobre a SMO é perdida quando o receptor PTCH1 está sob a influência de um ligando, ou quando existe uma mutação inativadora. Quando a SMO não se encontra sob a influência inibitória de PTCH1, internaliza-se e induz a produção de factores de transcrição Gli1-3, resultando na expressão de genes alvo envolvidos na proliferação, sobrevivência e diferenciação celular.^{7,8}

Nos doentes com síndrome de Gorlin-Goltz, e em 90% dos CBC esporádicos, observam-se mutações inativadoras do gene oncosupressor PTCH1.⁹ Em menor número de casos, ocorrem mutações no oncogene SMO, estabelecendo um ganho de função. Após qualquer um destes eventos mutacionais a via HH torna-se constitutivamente ativada, podendo resultar no desenvolvimento do CBC.^{9,10}

O vismodegib é uma terapêutica sistémica dirigida (aprovação pela Food and Drug Administration em 2012 e pela European Medicines Agency em 2013) que inibe a via HH, inibindo a proteína SMO. Este fármaco está disponível para administração oral na dose única de 150mg/dia. A eficácia demonstrada no “CBC avançado” é moderada, com respostas objetivas de cerca de 30% na doença metastática e de 43% na doença localmente avançada.^{11,12}

O vismodegib é globalmente bem tolerado, e na grande maioria dos casos os efeitos secundários são ligeiros (graus 1 e 2). No entanto, a persistência e cronicidade dos efeitos secundários leva muitos doentes a interromper o tratamento.⁵ Os efeitos secundários mais comuns incluem espasmos musculares (68%), disgeusia (51%), alopecia (63%), amenorreia (50%), náuseas, diarreia e fadiga.^{8,11} Um estudo multicêntrico para a avaliação da eficácia e perfil de segurança do vismodegib registou efeitos adversos graves em 22% dos casos, entre estes: pneumonias, deterioração física, carcinomas espinhocelulares e desidratação, 4% das mortes foram atribuídas a efeitos secundários do vismodegib.^{7,13}

Salienta-se que o vismodegib é teratogénico, pelo que mulheres ou parceiras de homens medicados com vismodegib devem usar contraceptivos orais se em idade fértil. Os fármacos indutores do citocromo P450 (rifampicina, carbamazepina e fenitoína) podem diminuir as concentrações plasmáticas do vismodegib, e assim reduzir a sua eficácia. Ao contrário, os fármacos que inibem o citocromo P450 como os macrólidos, aumentam o risco de efeitos secundários. Existe também interação entre o metabolismo do vismodegib e da varfarina, com aumento do seu efeito anticoagulante.^{10,12}

Apresentamos 3 casos de doentes tratados com vismodegib, discutindo a sua evolução clínica e o papel deste fármaco em cada caso.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Mulher de 68 anos, com história pessoal de tratamento de *tinea capitis* com radioterapia na infância, e múltiplos CBC do couro cabeludo. Um dos CBC localizado à região temporal esquerda, que histologicamente mostrava padrão predominantemente infiltrativo e invasão neural, apresentou duas recidivas locais que foram tratadas com cirurgia, enxerto de pele e radioterapia adjuvante. Após 8 anos de seguimento, sem evidência de novos CBC ou recorrências, a doente foi internada por dispneia, objectivando-se derrame pleural bilateral e nódulo pulmonar no lobo superior esquerdo (Fig. 1). A avaliação histológica do nódulo pulmonar mostrou tratar-se de metástase pulmonar de CBC, e no estadiamento evidenciou-se adicional envolvimento ganglionar e lesões ósseas secundárias, vertebrais e na asa íliaca esquerda. A doente iniciou vismodegib (150 mg/dia). Nos primeiros meses de tratamento admitiu-se doença estável, sendo de registar a ocorrência de efeitos secundários: disgeusia e espasmos musculares. A doente queixava-se também de fadiga, embora este sintoma se tenha iniciado antes da introdução do vismodegib. Após 8 meses de tratamento, a doença progrediu com carcinomatose peritoneal e o vismodegib foi descontinuado (Fig. 2). A doente veio a falecer 4 meses após a suspensão do fármaco.

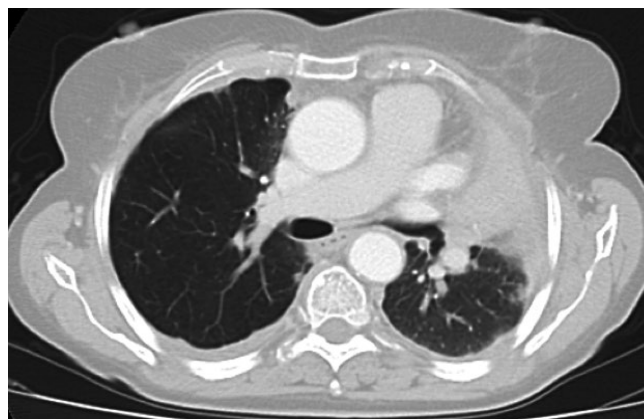


Figura 1 - Derrame pleural maligno e metastização pulmonar de CBC do couro cabeludo (Caso 1).

Caso Clínico



Figura 2 - Progressão da doença metastática com carcinomatose peritoneal sob tratamento com vismodegib (Caso 1).

Caso 2: Homem de 17 anos, com síndrome de Gorlin-Goltz (mãe igualmente com critérios de diagnóstico da mesma síndrome) e antecedentes de meduloblastoma aos 2 anos de idade, tratado com cirurgia e radioterapia. O doente foi acompanhado no Serviço de Cirurgia Maxilo-Facial,



Figura 3 - Dezenas de CBC localizados à área de irradiação para tratamento de meduloblastoma, em doente com síndrome de Gorlin-Goltz (Caso 2).

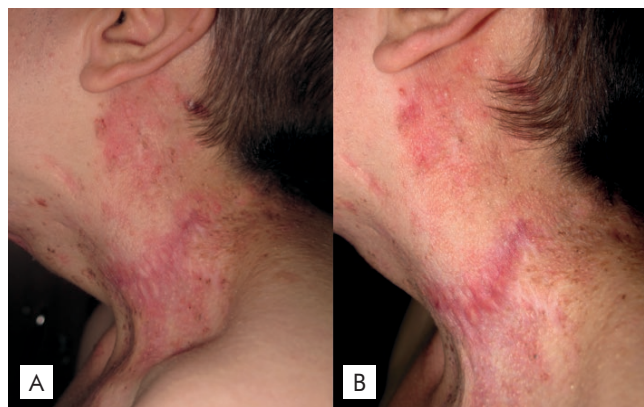


Figura 4 - Resposta clínica parcial ao vismodegib, após 8 semanas de tratamento (A), resposta clínica completa e comprovada histologicamente após 16 semanas de tratamento (B) (Caso 2).

por múltiplos quistos maxilares odontogénicos, onde fez excisão dos primeiros CBC na área irradiada (região cervical) aos 16 anos. Foi posteriormente observado no Serviço de Dermatologia, mas o elevado número de lesões tumorais, bem como a extensão da área envolvida, impossibilitaram o tratamento cirúrgico com intuito curativo (Fig. 3). Foi proposto para tratamento com vismodegib (150 mg/dia). A resposta clínica foi objectivamente muito boa, observando-se resposta parcial de cerca de 80% às 8 semanas (Fig. 4A), e evidência de resposta completa às 16 semanas (Fig. 4B), mantendo as alterações cutâneas de radiodermite crónica, nomeadamente atrofia cutânea, eritema e fibrose. Foi realizada biopsia em área tumoral prévia, confirmando-se histologicamente a resposta completa. Como efeitos adversos, registou-se alopecia difusa moderada e espasmos musculares, que reverteram após a suspensão do fármaco, decidida às 20 semanas de tratamento. Durante os 6 meses seguintes de *follow-up*, surgiram seis novos CBC na área irradiada, um tratado cirurgicamente e com confirmação histológica, e cinco tratados eficazmente com crioterapia.

Caso 3: Homem de 78 anos, seguido durante cerca de 30 anos no Serviço de Dermatologia por lúpus eritematoso sistémico, alopecia androgenética e sucessivas recorrências de CBC do couro cabeludo, que foram tratadas cirurgicamente e com terapia fotodinâmica. O doente apresentava placa eritematosa de superfície erosivo-crostosa, mal delimitada, envolvendo extensamente o couro cabeludo (região frontal-parietal bilateralmente e occipital), tendo o diagnóstico histológico de CBC (Fig. 5). A possibilidade terapêutica com radioterapia foi excluída devido ao risco de radionecrose do couro cabeludo, e foi proposto para tratamento com vismodegib (150 mg/dia). Observou-se uma resposta parcial notável após 10 semanas de tratamento (Fig. 6A) e uma redução tumoral de aproximadamente 80% às 30 semanas (Fig. 6B), à custa de efeitos secundários ligeiros, nomeadamente a ocorrência de espasmos musculares. Contudo, às 30 semanas de tratamento, o doente teve um acidente vascular cerebral e faleceu.

Caso Clínico

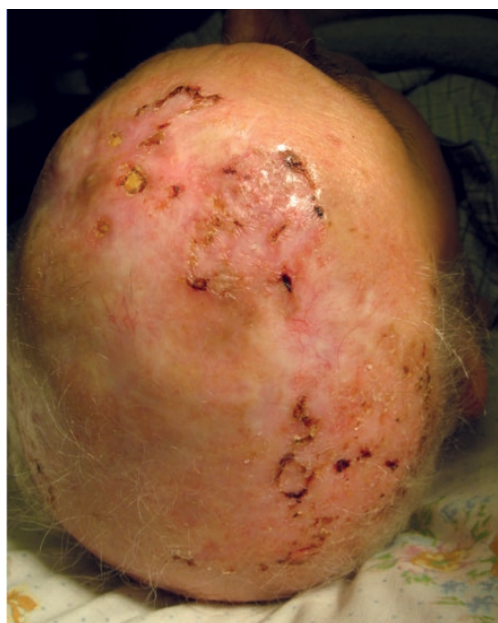


Figura 5 - Extensa placa eritematosa de superfície erosivocrostosa atingindo de forma contígua o couro cabeludo nas regiões fronto-parietais bilateralmente, com ilhas de pele poupada e pele cicatricial secundária a tratamentos cirúrgicos prévios (Caso 3).

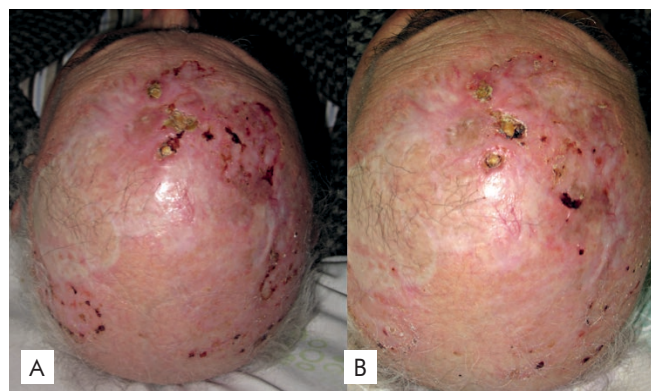


Figura 6 - Resposta clínica parcial ao vismodegib após 10 semanas de tratamento (A), após 30 semanas de tratamento (B) (Caso 3).

DISCUSSÃO

No caso 1 de CBC metastático não se observou resposta clínica ao vismodegib, ainda que não se possa excluir a possibilidade de este ter travado transitoriamente a progressão da doença. À semelhança do que sucedeu nos restantes casos apresentados, as queixas de espasmos musculares e mialgias foram ligeiras e facilmente controladas com anti-inflamatórios não esteróides. A fadiga descrita pela doente coincidiu com a instalação do quadro de dispneia por envolvimento pulmonar secundário e, por conseguinte, não é claro que represente um efeito secundário do vismodegib.

O doente com síndrome de Gorlin-Goltz apresentado como caso 2 obteve resposta completa, não obstante o

exuberante quadro clínico inicial. Apesar de estar preconizado o tratamento continuado com vismodegib enquanto se objetivar resposta clínica, optou-se por suspender o fármaco às 20 semanas. Esta opção é lícita à luz da possibilidade de realizar pausas terapêuticas para minimizar os efeitos secundários e os custos. Além disso, as pausas terapêuticas poderão ter um papel na redução do aparecimento de resistências ao vismodegib.¹⁴ Caso se venha a justificar, o vismodegib será reintroduzido neste doente.

A síndrome de Gorlin-Goltz é uma doença rara, autosómica dominante, resultante de mutações no gene *PATCH1*. Estes doentes apresentam tendência para o desenvolvimento precoce de CBC devido à perda de heterozigotia no gene *PATCH1*, e são doentes excecionalmente sensíveis à radiação ionizante. Para além do risco de CBC, têm elevado risco de desenvolver meduloblastomas, que surgem habitualmente na infância, quando o diagnóstico da síndrome ainda não está estabelecido. A utilização de radioterapia para o tratamento do meduloblastoma leva a posteriores efeitos nefastos, como sucedeu no presente caso.

Os doentes com a síndrome de Gorlin-Goltz são geralmente bons candidatos para o tratamento com vismodegib, uma vez que a base etiopatogénica que conduz ao aparecimento de CBC nestes doentes reside na ativação da via HH. No entanto, foram descritas mutações que conferem resistência primária e adquirida ao vismodegib em doentes com síndrome de Gorlin-Goltz.¹⁵

No caso 3, o vismodegib permitiu um importante controlo local da doença, estando o doente ainda em resposta quando faleceu, em consequência de um acidente vascular cerebral. Não é possível estabelecer qualquer relação entre este evento e a terapêutica com vismodegib.

A designação de "CBC avançado" abrange os raros casos de doença metastática, e de forma vaga e imprecisa, os casos considerados inoperáveis, ou em que a cirurgia condicionaria comorbilidade/desfiguração importante. Este conceito pobremente definido, associado à conveniência de um tratamento médico com o vismodegib, pode conduzir a uma diminuição da terapêutica cirúrgica, reduzindo a possibilidade de cura.^{1,16}

Assim, um dos principais desafios que se coloca é identificar os doentes que beneficiam do tratamento com este novo fármaco. Além disso, os doentes diferem em relação às comorbilidades, que deverão sempre ser ponderadas antes de se iniciar um tratamento prolongado e dispendioso. Considerando a variabilidade interindividual de resposta ao vismodegib, a avaliação da expressão de genes ou dos níveis de proteínas da via HH, poderá vir a ser útil na decisão terapêutica.¹⁶

As resistências representam um desafio importante na terapêutica dirigida do CBC. O principal mecanismo de resistência deve-se à perda de afinidade da proteína SMO para o vismodegib, em resultado de novas mutações. São necessários fármacos que inibam a via HH noutros passos, ou inibidores da SMO que sejam eficazes na ligação com a proteína alvo na presença de mutações secundárias.^{10,14} O itraconazol e o trióxido de arsénio são dois fármacos que demonstraram eficácia na inibição da via HH, embora com mecanismos de ação que diferem do vismodegib, tornando-os potenciais alternativas

nos casos de resistência ao vismodegib. Contudo, a avaliação da eficácia destes fármacos, baseada essencialmente em estudos *in vitro*, estudos em animais e relatos de séries de doentes, carece de comprovação baseada em ensaios clínicos.^{6,10}

Em 2015, foi aprovado o sonidegib, fármaco com uma estrutura química diferente do vismodegib, mas atuando também pela inibição da SMO. Este fármaco parece mostrar uma eficácia discretamente superior em relação ao vismodegib (respostas objectivas de 47% vs. 43%), mas não se posiciona como muito promissor, já que os doentes com resistência ao vismodegib são também resistentes ao sonidegib.^{17,18}

No futuro, será importante esclarecer algumas questões ainda em aberto. Em primeiro lugar, a possibilidade de associar o vismodegib a outras modalidades terapêuticas clássicas, como a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, e no que respeita à cirurgia, o seu uso como neo-adjuvante ou adjuvante deverá ser alvo de avaliação. O uso tópico do vismodegib carece também de avaliação, havendo relatos do recurso a esta via de administração com evidência de reposta.¹⁹

Em suma, consideramos que o vismodegib representa uma importante opção terapêutica no CBC “avançado” apesar da sua eficácia variável, com efeitos adversos frequentes mas facilmente manejáveis.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERÊNCIAS

- Mohan SV, Chang AL. Advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014; 9; 3:40-5.
- Alam M, Goldberg LH, Silapunt S, Gardner ES, Strom SS, Rademaker AW, et al. Delayed treatment and continued growth of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64:839-48.
- Danial C, Lingala B, Balise R, Oro AE, Reddy S, Colevas A, et al. Markedly improved overall survival in 10 consecutive patients with metastatic basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2013; 169:673-6.
- Pfeiffer P, Hansen O, Rose C. Systemic cytotoxic therapy of basal cell carcinoma. A review of the literature. *Eur J Cancer.* 1990; 26:73-7.
- Lyons TG, O’Kane GM, Kelly CM. Efficacy and safety of vismodegib: a new therapeutic agent in the treatment of basal cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13:1125-32.
- Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, Montoya J, Khodosh R, Chandra K, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014; 10;32:745-51.
- Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72:1021-6.e8.
- Cirrone F, Harris CS. Vismodegib and the hedgehog pathway: a new treatment for basal cell carcinoma. *Clin Ther.* 2012; 34:2039-50.
- Zhu GA, Li AS, Chang AL. Patient with Gorlin syndrome and metastatic basal cell carcinoma refractory to smoothed inhibitors. *JAMA Dermatol.* 2014; 150:877-9.
- Pricl S, Cortelazzi B, Dal Col V, Marson D, Laurini E, Fermaglia M, et al. Smoothened (SMO) receptor mutations dictate resistance to vismodegib in basal cell carcinoma. *Mol Oncol.* 2015; 9:389-97.
- Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012; 7;366:2171-9.
- Chang AL, Solomon J, Hainsworth J, Goldberg L, McKenna E, Day B, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70:60-9.
- Iarrobino A, Messina JL, Kudchadkar R, Sondak VK. Emergence of a squamous cell carcinoma phenotype following treatment of metastatic basal cell carcinoma with vismodegib. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69:e33-4.
- Brinkhuizen T, Reinders MG, van Geel M, Hendriksen AJ, Paulussen AD, Winnepenninckx VJ, et al. Acquired resistance to the Hedgehog pathway inhibitor vismodegib due to smoothed mutations in treatment of locally advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71:1005-8.
- J Zhu GA, Li AS, Chang AL. Patient with Gorlin syndrome and metastatic basal cell carcinoma refractory to vismodegib. *JAMA Dermatol.* 2014; 150:877-9.
- Peris K, Licitra L, Ascierto PA, Corvò R, Simonacci M, Picciotto F, et al. Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: An expert panel consensus. *Future Oncol.* 2015; 11:703-12.
- Danial C, Sarin KY, Oro AE, Chang AL. An investigator-initiated open-label trial of sonidegib in advanced basal cell carcinoma patients resistant to vismodegib. *Clin Cancer Res.* 2015 (in press)
- Wahid M, Jawed A, Mandal RK, Dar SA, Khan S, Akhter N, et al. Vismodegib, itraconazole and sonidegib as hedgehog pathway inhibitors and their relative competencies in the treatment of basal cell carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 (in press)
- Skvara H, Kalthoff F, Meingassner JG, Wolff-Winiski B, Aschauer H, Kelleher JF, et al. Topical treatment of Basal cell carcinomas in nevoid Basal cell carcinoma syndrome with a smoothed inhibitor. *J Invest Dermatol.* 2011; 131:1735-44.