



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARTA MARTINS XAVIER

***Vismodegib no tratamento do carcinoma basocelular
avançado***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA

MARÇO 2017

Vismodegib no tratamento do carcinoma basocelular avançado

Artigo de Revisão

Marta Martins Xavier¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(martinsxavier.marta@gmail.com)

Trabalho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Dermatologia

Orientador: Professor Doutor Ricardo José David Costa Vieira, professor auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Coimbra. Março de 2017

Resumo

O carcinoma basocelular é a neoplasia humana mais frequente e a sua incidência tem aumentado mundialmente. A via de sinalização Hedgehog encontra-se na base da patogenia desta neoplasia. O carcinoma basocelular avançado constitui um subgrupo particular de carcinoma basocelular, caracterizado pela sua irrecutibilidade ou elevada morbidade associada á sua remoção cirúrgica. Em janeiro de 2012, vismodegib tornou-se o primeiro inibidor da via de sinalização Hedgehog aprovado para o tratamento do carcinoma basocelular localmente avançado ou metastático. Vários estudos demonstraram a sua eficácia e segurança, mas existe pouca informação relativamente a resistências e efeitos a longo prazo. Esta revisão da literatura pretende rever a via de sinalização Hedgehog, os dados relativos aos estudos clínicos do vismodegib, a informação mais recente referente ao desenvolvimento de resistências e utilização deste medicamento na prática clinica. Conclui-se que a via de sinalização Hedgehog se encontra ativada na maioria dos carcinomas basocelulares e que o vismodegib apresenta elevada eficácia e segurança no tratamento do carcinoma basocelular avançado. As resistências revelaram ser uma problemática de relevo, mas para a qual se estudam alternativas. O uso de vismodegib em determinadas populações é limitado. Recomenda-se a realização de mais estudos, no sentido de avaliar os seus efeitos a longo prazo.

Palavras-chave: carcinoma basocelular, via Hedgehog, PTCH, vismodegib

Abstract

Basal cell carcinoma is the most common human tumor and its incidence has risen worldwide. The Hedgehog pathway is responsible for the pathogenesis of this tumor. The advanced basal cell carcinoma is a subgroup of basal cell carcinoma, characterized for its irresectability or high morbidity associated with tumor surgical resection. In January 2012, vismodegib became the first hedgehog pathway inhibitor approved for the treatment of advanced or metastatic basal cell carcinoma. Several studies have proved its efficacy and safety, however there is little information regarding resistances and long term effects. This bibliographic review aims to explain the Hedgehog pathway, the data regarding the clinical trials of vismodegib, the most recent information about resistances to therapeutic and the use of vismodegib in the clinical practice. We concluded that the Hedgehog pathway is activated in most basal cell carcinomas and that vismodegib has an excellent clinical efficacy and safety in the treatment of advanced basal cell carcinomas. Resistance is an important problem, however ways to overcome it are being studied. The use of vismodegib in some specific populations is still limited. We recommend that more studies be made in order to evaluate the long term effects of vismodegib.

Key-words: basal cell carcinoma, Hedgehog pathway, PTCH, vismodegib

Índice

1.Introdução.....	6
2.Material e Métodos.....	7
3.Desenvolvimento.....	8
3.1.Carcinoma Basocelular	8
3.1.1.Considerações históricas	8
3.1.2.Definição e epidemiologia	8
3.1.3.Fatores de risco e localização	10
3.2.Via de sinalização Hedgehog	12
3.3.Via de sinalização Hedgehog e o carcinoma basocelular	14
3.4.Síndrome do carcinoma basocelular nevíde (SCBCN)	15
3.5.Terapêuticas do carcinoma basocelular	18
3.6.Vismodegib.....	22
3.6.1.Introdução histórica	22
3.6.2.Estudos clínicos	22
3.6.3.Vismodegib em populações específicas	31
3.6.4.Resistência à terapêutica.....	32
3.7.Perspetivas futuras	34
4.Discussão e Conclusão	36
5.Agradecimentos.....	38
6.Bibliografia.....	39

1.Introdução

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia humana mais comum. A sua incidência tem aumentado 10% por ano mundialmente, estimando-se que sejam diagnosticados anualmente 2 milhões de novos casos^{1,2}.

É uma neoplasia localmente invasiva, agressiva e destrutiva, mas apresenta crescimento lento e pouca tendência a metastizar, sendo o tratamento de eleição a excisão cirúrgica³. Contudo, uma pequena proporção destes tumores são classificados como CBC avançados (CBCa) devido a irresecabilidade, morbidade excessiva associada à sua remoção ou invasão de órgãos à distância, e o tratamento local não é eficaz na sua eliminação⁴.

A ativação aberrante da via de sinalização Hedgehog (HH) está envolvida na patogénese do CBC, tendo sido identificadas mutações nas proteínas transmembranares Patched1 (PTCH1) e Smoothened (SMO) na maioria destes tumores^{5,6}. Este conhecimento permitiu o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas a alvos moleculares, culminando com o desenvolvimento do vismodegib, o primeiro fármaco inibidor da via HH e o primeiro tratamento para o CBC avançado.

Torna-se portanto essencial analisar a eficácia deste fármaco no tratamento do CBCa, bem como perceber quais os efeitos adversos associados a esta terapêutica.

Desta forma, com este artigo de revisão pretende-se rever a biologia molecular associada à patogénese do CBC, analisar a eficácia e segurança do vismodegib no tratamento do carcinoma localmente avançado e metastático e analisar os seus efeitos a médio e longo prazo, inferindo sobre a sua utilidade na prática atual em Dermatologia.

2. Material e Métodos

Para a realização deste artigo de revisão foram pesquisados artigos científicos, artigos de revisão e estudos de casos, escritos em inglês ou português, na base de dados da Pubmed, limitando a seleção ao hiato temporal compreendido entre 1998 e 2016. Utilizaram-se as palavras-chave “Basal cell carcinoma”, “Ptch1” e “vismodegib”, tendo sido a última pesquisa efetuada a 19 de maio de 2016. Foram também consideradas outras publicações de interesse encontradas nas referências dos artigos selecionados. Entre os artigos encontrados foram selecionados os mais relevantes para o tema proposto, num número total de 36 referências bibliográficas.

3.Desenvolvimento

3.1.Carcinoma Basocelular

3.1.1.Considerações históricas

O que hoje se conhece por carcinoma basocelular foi pela primeira vez descrito em 1827 por *Jakob A.* quando analisava uma úlcera de características peculiares, que afetava as pálpebras e outras partes da face, e apelidada de “*Ulcus rodens/Jakob*”. Apenas décadas mais tarde, em 1900 o CBC foi definido como uma neoplasia maligna, localmente invasiva e destrutiva, sendo denominado como “*Carcinoma epitheliale adenoides*” por *Krompecher E.* O mesmo autor, três anos mais tarde, propôs uma classificação de neoplasias cutâneas assente em princípios histo-genéticos e denominou o CBC por “*Basalzellenkrebs*”, enfatizando a origem do tumor na camada basal da epiderme ou folículo piloso¹.

A origem celular do CBC não está ainda bem definida mas acredita-se que tenha origem em células pluripotentes da camada basal da epiderme interfolicular ou células estaminais do folículo piloso^{1,7,8}.

3.1.2.Definição e epidemiologia

O CBC integra a classificação de neoplasia cutânea não-melanoma (NCNM) juntamente com o carcinoma espinhocelular, perfazendo 80% das neoplasias deste grupo³. É a neoplasia humana mais comum e a sua incidência tem aumentado 10% por ano, mundialmente, estimando-se que sejam diagnosticados anualmente 2 milhões de novos casos^{1,2}. A crescente incidência é atribuída ao envelhecimento da população, ao uso de câmaras de bronzamento e à maior exposição solar^{1,8}. O CBC é raro em crianças e a sua frequência aumenta com a idade, sendo a média de idades, aquando do diagnóstico, de 68 anos⁹. A incidência é maior no sexo masculino em relação ao sexo feminino, sendo o rácio homem para mulher de 1.3 a 1.6:1^{8,9}.

O CBC é uma neoplasia localmente invasiva, agressiva e destrutiva, mas apresenta crescimento lento e pouca tendência a metastizar. A terapêutica de eleição é a excisão cirúrgica, podendo-se optar por outras modalidades localizadas como a radioterapia, a terapêutica fotodinâmica, a curetagem-electrocoagulação, a criocirurgia, a ablação por laser ou o imiquimod tópico consoante o caso³. Contudo, uma pequena proporção destes tumores são classificados como CBC avançados (CBCa) e os tratamentos clássicos são pouco aceitáveis e menos eficazes no controlo do tumor. Este grupo de CBC é constituído por duas categorias: tumores localmente avançados (CBCla) e doença metastática (CBCm)⁴. Os CBCla compreendem os carcinomas irresssecáveis e os tecnicamente ressecáveis, mas nos quais tal procedimento resultaria em morbilidade excessiva⁴. Numa tentativa de uniformizar a definição e estandardizar o processo de diagnóstico, um consenso multidisciplinar britânico propôs definir o CBCla como um CBC que seja estadiado em T2 pelo “America Joint Committee on Cancer” (tamanho do tumor >2cm ou pelo menos 2 fatores de alto risco, tal como profundidade de invasão >2mm, nível Clark IV, invasão perineural, localização na orelha ou lábio ou tumores com reduzida ou nula diferenciação) e que não seja passível de tratamento convencional devido a fatores relacionados com a doença ou com o doente. Os fatores relacionados com a doença são o tamanho do tumor, a sua localização, o número de tumores, subtipo agressivo de tumor e a probabilidade de recorrência após tratamento. Os fatores relacionados com o doente incluem a idade, *performance status*, efeito sobre a qualidade de vida, opinião do doente, outras comorbilidades e genodermatoses de base³. Os CBCm são definidos por envolvimento distal para outros órgãos ou nódulos linfáticos não regionais e são classificados segundo a classificação TNM^{5,6}. O CBC avançado é responsável por 1 – 10% de todos os CBC, sendo que o CBCm é responsável por 0.0028-0.5% da totalidade^{2,10,11}. Por ser um subtipo de CBC relativamente pouco comum é difícil quantificar o seu impacto económico, físico e psicológico nos doentes. No entanto, sabe-se que o

desfiguramento devido a lesões avançadas bem como preocupações sobre a esperança de vida, afetam tanto a qualidade de vida como o estado psicológico do doente, cursando com ansiedade e depressão¹⁰. Como consequência da doença os doentes tentam isolar-se da família e do trabalho, acabando por cessar a sua atividade normal, apesar de estarem aptos fisicamente para a sua realização¹⁰.

3.1.3.Fatores de risco e localização

A oncogénese do CBC resulta da combinação entre a predisposição genética individual e a exposição a fatores ambientais específicos². A exposição a radiação ultravioleta é o fator de risco exógeno mais importante, estando a incidência do CBC relacionado com exposição de alta intensidade intermitente (queimaduras solares), especialmente durante a infância e adolescência^{2,8}. O período de latência entre o dano UV e o aparecimento clínico de CBC é tipicamente de 15 a 20 anos e existem três mecanismos pela qual a radiação UV induz a formação de CBCs: dano direto, dano indireto e supressão imune. A UVB causa dano direto ao DNA e RNA através da transição C Æ T ou CC Æ TT, enquanto a UVA é absorvida pela melanina e causa dano indireto através da formação de radicais livres de oxigénio. A exposição cutânea à radiação UV leva também à diminuição da imunidade cutânea, de forma dose-dependente, levando à diminuição dos mecanismos de controlo do desenvolvimento tumoral⁹. Outros fatores exógenos são a exposição frequente a radiação ionizante ou arsénico e a imunossupressão iatrogénica, nomeadamente em doentes transplantados. Na população imunocomprometida o CBC ocorre mais frequentemente, com maior número de lesões, com subtipos mais agressivos e em localizações pouco habituais^{2,8}. Dos fatores de risco genéticos destacam-se os fotótipos I e II de Fitzpatrick e algumas genodermatoses, como a síndrome de Gorlin-Goltz, a síndrome de Rombo, a síndrome de Bazex e o xeroderma pigmentoso^{1,2,8}. Existem fatores de risco para a metastização do CBC, sendo estes: sexo masculino,

localização da lesão primária na orelha ou face, lesão primária de grandes dimensões e localmente invasiva, doença recorrente e imunidade celular diminuída¹².

Tendo em conta os fatores de risco para o desenvolvimento de CBC compreende-se que 80% destes se localizem na cabeça e no pescoço, áreas de maior exposição solar. Apenas 15% se localizam no tronco^{1,6,11}.

3.2. Via de sinalização Hedgehog

A via de sinalização Hedgehog foi descrita pela primeira vez em 1980 por *Christiane Nusslein-Volhard* e *Eric F. Weischaus* através da análise genética da mosca da fruta, *Drosophila melanogaster*^{2,13}. Esta família de proteínas de sinalização celular deve o seu nome à aparência da larva da mosca da fruta mutada que, devido ao seu aspeto espiculado, se assemelhava a um ouriço¹⁴. Foi assim descoberto que os genes mutados estavam envolvidos na regulação da polaridade segmentar e organização tecidual da *Drosophila melanogaster*¹. Em 1993 foram descritos três homólogos dos genes hedgehog nos vertebrados: o *Sonic Hedgehog* (SHH), o *Indian Hedgehog* (IHH) e o *Desert Hedgehog* (DHH). O primeiro deve o seu nome ao popular videogame da Sega “Sonic” e os restantes a espécies de ouriços existentes^{13,14}. O SHH tem um papel fundamental no desenvolvimento embrionológico, estando envolvido na formação do tubo neural, do sistema músculo-esquelético, das células hematopoiéticas entre outros sistemas e órgãos. A sua importância é notória através da visualização dos efeitos da sua desregulação em fetos humanos, que podem incluir defeitos da linha média, holoprosencefalia, microcefalia, ciclopia e fenda palatina^{2,15}. Na pele, é responsável por manter a população de células estaminais e controlar o desenvolvimento dos folículos pilosos e glândulas sebáceas¹⁵. O IHH é responsável pela diferenciação cartilaginosa, enquanto o DHH está envolvido na espermatogénese e organização do perineuro dos nervos periféricos¹⁵. Ao contrário do que ocorre no período embrionário, nos tecidos adultos a via HH encontra-se maioritariamente desativada.

Os componentes chave da via HH são o SHH, as proteínas transmembranares PTCH1 (também conhecida por PTCH ou PTC1) e SMO e as proteínas associadas ao glioma (Gli).

Existem dois genes PTCH: PTCH1 e PTCH2. O primeiro localiza-se na região cromossómica 9q22.3 e é expresso maioritariamente na pele. Este codifica uma proteína transmembranar de 12 passos, que se localiza no cílio primário (uma protusão da superfície

celular e que funciona como um sensor de sinais extracelulares)^{5,6,15}. O gene PTCH2 está localizado na região cromossômica 1p33-p34 e é expresso em tecidos onde IHH e DHH estão mais ativos¹⁵.

O gene SMO localiza-se na região cromossômica 7q32 e codifica um recetor associado à proteína G. Este recetor é constituído por uma proteína transmembranar de 7 passos e que funciona como um regulador positivo da via^{5,6,15}.

As proteínas Gli (Gli1, Gli2 e Gli3) são fatores de transcrição¹⁵ e exercem um papel fundamental na ativação da via.

Na ausência do ligando SHH a proteína PTCH inibe a proteína SMO, impedindo que esta se desloque e localize no cílio primário⁶. Desta forma os fatores de transcrição Gli são sequestrados no citoplasma pelo supressor de fusão (SUFU). A sua ancoragem ao SUFU facilita a sua degradação e Gli sofre então clivagem proteossômica. A formação deste complexo (SUFU-Gli) transforma o fator de transcrição numa forma repressora (H^hE^h); que se transloca para o núcleo e se liga ao promotor dos genes HH alvo, inibindo a sua transcrição^{2,5,6,13}. Quando o SHH se liga à proteína PTCH esta desloca-se do cílio primário dando lugar à proteína SMO, ativando-a⁶. Os mecanismos exatos através dos quais a ativação da SMO leva à ativação das Gli ainda não são totalmente conhecidos, mas acredita-se que o SUFU tenha um papel fundamental⁵. Os fatores Gli ativados vão então deslocar-se para o núcleo para induzir a expressão de vários genes alvo. Estes genes estão envolvidos no feedback da própria via HH (e.g. GLI1, PTCH1), na proliferação celular (e.g. Ciclina-D1, Myc), apoptose (e.g. Bcl-2), angiogénese (e.g. ANG1/2) e autorrenovação das células estaminais (e.g. NANOG, SOX2)^{6,13}.

3.3. Via de sinalização Hedgehog e o carcinoma basocelular

Ativação aberrante da via de sinalização HH está envolvida em diversos tipos de cancro. Existem três mecanismos responsáveis pela ativação: mutação genética, ativação autócrina e ativação parácrina⁵. O primeiro mecanismo é o envolvido na patogénese do carcinoma basocelular e o que será descrito em maior pormenor. A ativação autócrina e parácrina (conhecidas por ativações ligando-dependentes) está envolvida no cancro da próstata, do pâncreas, do pulmão, do sistema hematopoiético, hepático, do ovário, do sistema digestivo e nos condrosarcomas⁵.

A relação entre a ativação da via HH e o cancro começou a ser estudada desde a descoberta de que uma mutação com perda de função da PTCH era responsável pela clinica dos doentes com síndrome do carcinoma basocelular nevíde (SCBCN), também conhecido por síndrome de Gorlin-Goltz^{6,16}. O conhecimento da relação entre a via HH e a formação de múltiplos carcinomas basocelulares em pacientes com esta doença hereditária levaram ao estudo da biologia molecular dos CBC esporádicos. Mutações somáticas do PTCH foram identificadas em 90% destes e mutações com ganho de função do SMO foram observadas em 10%⁶, permitindo concluir que a alteração na via HH é universal no CBC. A mutação mais frequente leva portanto à perda de função da proteína PTCH com conseqüente levantamento da sua inibição sobre a proteína SMO. Esta fica constitutivamente ativada levando à transcrição permanente de genes envolvidos na proliferação celular, angiogénese e renovação celular. A falta de controlo sobre a proliferação celular é o pilar da definição de cancro e é o observado na via HH mutada. A mutação com ganho de função da SMO apresenta o mesmo mecanismo descrito, mas é causado por uma indiferença ao bloqueio da proteína PTCH.

3.4.Síndrome do carcinoma basocelular nevóide (SCBCN)

A SCBCN, também conhecido por Síndrome do nevo basocelular ou Síndrome de Gorlin-Goltz, foi descrito pela primeira vez por *Jarisch e White*, em 1894, num paciente com múltiplos carcinomas basocelulares, escoliose e dificuldades de aprendizagem¹⁷⁻¹⁹. Na década de 50 foi sugerida a associação entre os epitelomas basocelulares e as malformações do desenvolvimento. Apenas em 1960 é que a tríade clássica (múltiplos epitelomas basocelulares, queratocistos mandibulares e costelas bífidas) definidora desta síndrome foi estabelecida por *Robert James Gorlin e William Goltz*¹⁷. Hoje sabe-se que a SCBCN é uma doença hereditária autossómica dominante com elevada penetrância, podendo os doentes apresentar diferentes níveis de expressividade, mesmo dentro da mesma família¹⁸. Apesar da sua hereditariedade, cerca de 20%-30% dos casos ocorrem esporadicamente^{19,20}. A sua prevalência é de 1 em 30,827 a 1 em 164,000 e não apresenta predileção por sexo^{18,20}.

A patogenia da SCBN assenta na alteração da via de sinalização HH, com ativação constitutiva desta^{17,18}. A mutação mais frequente é a perda de função do gene PTCH, ocorrendo em aproximadamente 70% dos casos que cumprem os critérios para SCBCN. Esta ocorre por mecanismos de deleção, inserção e mutações *nonsense* e *missense*. Recentemente foi descoberta a associação entre a SCBCN e mutações com perda de função do gene SUFU¹⁸.

Apesar da expressividade variável, os doentes com SCBCN apresentam-se geralmente com múltiplos CBCs desde uma idade precoce, geralmente deste a puberdade^{18,19,21}. Estes localizam-se preferencialmente na face, pescoço, peito e costas e raramente abaixo da cintura¹⁹. Os CBC apresentam uma significativa tendência para a proliferação entre a puberdade e os 35 anos de idade, podendo ascender aos milhares durante a vida de um indivíduo^{18,19}. As características desta síndrome manifestam-se em tecidos onde a via HH tem maior influência e são bem identificáveis em 60%-80% dos pacientes^{18,20}. Para além dos

CBCs as manifestações clínicas típicas são: tumores odontogênicos queratocísticos (74%-80%), *pitting* palmar e plantar (65%-87%), anormalidades das costelas e coluna vertebral e calcificação da foice cerebral (90%)^{18,21}. Também a fâcies pode apresentar características peculiares como hipertelorismo ocular, macrocefalia, proeminência frontal ou fissura labiopalatina^{18,19}. Os doentes com SCBN têm maior suscetibilidade para o aparecimento de meduloblastoma na infância (ocorre em 5% das crianças afetadas²⁰) e para várias neoplasias como rabiomiossarcomas, meningiomas, fibromas ováricos e cardíacos e quistos mesentéricos¹⁸.

Os critérios para o diagnóstico da SCBCN foram divididos em critérios major e critérios minor (Tabela 1). Existem três combinações possíveis para o diagnóstico de SCBCN: 1. Dois critérios major; 2. Um critério major e dois minor; 3. Um critério major com confirmação molecular^{18,21}.

As opções terapêuticas para os carcinomas basocelulares dependem do subtipo histológico, tamanho e localização do tumor, tal como para os carcinomas em doentes sem SCBCN. No entanto, devido ao elevado número de tumores, a área excisional pode ser extensa, condicionando desfiguramento significativo. Como tal, terapias que não a excisão cirúrgica são por vezes mais vantajosas. A radioterapia pode levar ao desenvolvimento de milhares de CBCs no campo irradiado pelo que está contraindicada em pacientes com SCBCN^{18,20}.

Medidas de prevenção como o uso de proteção solar e roupas a cobrir as zonas de pele normalmente expostas são fundamentais²⁰.

Tabela 1- Critérios diagnósticos para Síndrome do carcinoma basocelular nevóide. Adaptado de ¹⁸

Critérios major

1. Carcinoma basocelular antes dos 20 anos de idade ou em número excessivo para a exposição solar e tipo de pele.
2. Tumor queratocístico odontogénico antes dos 20 anos de idade.
3. *pitting* palmar ou plantar.
4. Calcificação lamelar da foice cerebral.
5. Meduloblastoma, tipicamente desmoplásico.
6. Parente de 1º grau com síndrome basocelular nevóide.

Critérios minor

1. Alterações nas costelas.
2. Outras malformações específicas do esqueleto ou alterações radiológicas (anormalidades vertebrais, cifoescoliose, encurtamento dos 4º metacarpos, polidactilia pós-axial).
3. Macrocefalia.
4. Fenda leporina ou palatina.
5. Fibroma ovárico ou cardíaco.
6. Quisto mesentérico.
7. Anormalidades oculares (estrabismo, hipertelorismo, cataratas congénitas, glaucoma, coloboma).

3.5.Terapêuticas do carcinoma basocelular

Existem três objetivos no tratamento do CBC: a remoção completa do tumor, para que este não recidive mais tarde; a evicção ou correção de qualquer impotência funcional causada pela remoção do tumor e o alcance do melhor resultado cosmético possível, especialmente importante nos CBC localizados na face, que são a maioria⁹. A escolha do método a utilizar deve ser individualizada, tendo em conta o tipo de CBC, os fatores de risco do doente e a sua preferência²². As opções terapêuticas podem ser divididas em dois grupos: a terapêutica cirúrgica, que inclui a cirurgia micrográfica de Mohs e a excisão cirúrgica simples, e a terapêutica não cirúrgica. A última inclui a curetagem, a eletrodissecação, a radiação, a criocirurgia, a terapêutica fotodinâmica e a medicação tópica⁹.

Técnicas cirúrgicas

A cirurgia micrográfica de Mohs tem a melhor taxa de cura de todas as opções terapêuticas. Esta elevada taxa é obtida através do exame microscópico das margens do tumor e remoção das áreas com positividade tumoral. Esta técnica permite minimizar a quantidade de tecido saudável retirado e conseqüentemente, obter um resultado cosmético superior. É a melhor opção terapêutica para os CBCs de alto risco ou recorrentes. A sua principal desvantagem é ser uma técnica demorada⁹.

A excisão cirúrgica simples consiste na remoção da peça tumoral e posterior análise anátomo-patológica desta. Para tumores de margens bem definidas com diâmetros inferiores a 2cm, margens de 4mm são normalmente adequadas. Estas devem ser ampliadas para 4-6mm caso a análise anátomo-patológica revele margens positivas em tumor primário de baixo risco. Para tumores com mais de 2cm de diâmetro e localizados em zonas de baixo risco (tronco e extremidades) são recomendadas margens de 10mm, contudo estas podem ter que ser mais extensas de forma a aumentar a probabilidade de remoção total do tumor⁹. Devido a esta

necessidade de remoção de pele aparentemente saudável esta técnica traduz-se por maiores defeitos cirúrgicos e cicatrizes em relação à cirurgia de Mohs.

Técnicas não cirúrgicas

As técnicas não cirúrgicas podem ser consideradas para tumores superficiais de baixo risco. Estas apresentam uma taxa de cura inferior às modalidades cirúrgicas.

A curetagem e electrodissecção são usadas para CBC de baixo risco, mas o seu uso não é recomendado para tumores de alto risco devido a taxas de recorrência elevadas. Estas técnicas também não devem ser usadas em tumores presentes em pele com pelo, devido ao risco de extensão tumoral através das estruturas foliculares. São técnicas que se reservam para doentes com tumores pequenos e de histologia não agressiva, que não estão aptos para a realização de procedimentos cirúrgicos mais extensos. A curetagem e eletrodissecação tem como vantagem o facto de ser a técnica mais barata e rápida para tratar o CBC. Para além das limitações já apresentadas tem como desvantagem a não confirmação histológica da total remoção tumoral⁹.

A radioterapia é uma terapia que pode ser usada como tratamento primário ou como tratamento adjuvante. É opção como tratamento primário quando a cirurgia levaria a comprometimento da função ou os tumores são irresseccáveis. Também pode ser usada quando a cirurgia está contraindicada por razões médicas. O seu uso como terapêutica adjuvante está indicado nos casos em que uma maior remoção cirúrgica poderia comprometer nervos major ou estruturas vitais, bem como nos casos em que há invasão perineural pelas células cancerígenas. Esta é normalmente reservada para doentes com mais de 50 anos de idade devido ao risco de sequelas a longo prazo^{8,9}. Está associada a diversos potenciais efeitos adversos como descamação, alopecia, atrofia, alterações pigmentares, necrose de tecidos moles e ósseos, lesões malignas cutâneas entre outros. É um método que está contraindicado

em pacientes com SCBN bem como xeroderma pigmentoso, pelo risco de indução de neoplasias, devido ao deficiente mecanismo de reparação do DNA destes indivíduos. Para além dos efeitos adversos apresenta como desvantagem a não confirmação histológica da remoção total do tumor⁹.

A crioterapia consiste na aplicação controlada de nitrogénio líquido no tumor visível bem como numa pequena porção de pele saudável envolvente deste. A aplicação do nitrogénio é continuada até atingir -60°C. Esta técnica pode ser considerada para o tratamento de pequenos CBC de baixo risco, principalmente em doentes com contraindicação para cirurgia e que não podem ser submetidos a radioterapia. Tem como vantagem ser uma técnica com baixos custos, no entanto, tem a desvantagem de ser dependente do operador, não permitir confirmação histológica da remoção total do tumor, bem como a taxa de recorrência em tumores de alto risco e recorrentes ser muito alta⁹.

A terapia tópica consiste na aplicação tópica de 5-fluorouracilo (5-FU) ou imiquimod 5% em creme. O primeiro é um análogo pirimidínico que inibe a enzima timidilato sintetase, impedindo a síntese de DNA nas células tumorais e foi aprovado pela *Food and Drugs Administration* (FDA) para o tratamento do CBC superficial^{8,9}. O imiquimod é uma imidazoquinolina que, ao ligar-se aos recetores do tipo Toll 7, ativa diretamente a resposta imune inata levando à indução, síntese e libertação de várias citocinas, em particular o INF, com efeito pró-apoptótico^{8,9}. Está recomendado para o tratamento de CBCs múltiplos, CBCs de baixo risco e CBC de localização extrafacial⁸. Estas opções terapêuticas podem ser usadas para CBCs superficiais em doentes que não são bons candidatos para cirurgia e são uma boa opção quando existem múltiplos CBCs. No entanto exigem um período de tratamento muito longo e produzem frequentemente efeitos secundários que duram várias semanas. Têm também como desvantagem a ausência de confirmação histológica da remoção completa do tumor⁹.

A terapêutica fotodinâmica envolve a aplicação na pele de um agente fotossensibilizante (tal como ácido aminolevulínico ou o seu derivado metil-éster) seguido da irradiação com uma fonte de luz de comprimento de onda adequado. Esta opção está indicada para os CBCs superficiais e CBCs nodulares com espessura inferior a 2mm e apresenta um melhor resultado cosmético que a cirurgia^{8,9}. Contudo as taxas de eliminação tumoral são inferiores a outras modalidades⁹.

Da análise das opções terapêuticas supracitadas é possível concluir a inexistência de tratamento eficaz para os casos de CBC avançados. A utilização das referidas técnicas não eliminariam a totalidade dos tumores pela sua grande extensão ou condicionariam uma comorbilidade excessiva. Também para os casos com múltiplos CBCs devido a predisposição genética, tal como no Síndrome de *Gorlin-Goltz*, as repetidas excisões cirúrgicas condicionariam demasiada desfiguração. Até recentemente as opções terapêuticas para estes doentes eram bastante limitadas, em número e eficácia⁸. A compreensão da genética e biologia molecular do CBC permitiu identificar novos alvos suscetíveis a atuação e criar um novo grupo terapêutico, as terapias dirigidas à via de sinalização HH. Atualmente a única opção disponível especificamente para os CBCs localmente avançados e metastáticos é o vismodegib.

3.6. Vismodegib

3.6.1. Introdução histórica

A primeira substância descoberta com ação antagonista sobre a via HH foi a ciclopamina, um alcaloide esteroide natural, derivado da planta *Veratrum californicum* (lírio do milho). O seu efeito sobre a via HH surgiu, em 1968, quando ovelhas grávidas que pastavam sobre lírios do milho deram à luz cordeiros com holoprosencefalia e ciclopia^{5,15,16}. Mais tarde veio-se a compreender que o efeito teratogénico da ciclopamina se devia à sua capacidade de ligação e inibição da proteína transmembranar SMO⁵. O seu uso em modelos murinos de tumores HH dependentes demonstrou resultados promissores, contudo a sua complexidade estrutural, fraca solubilidade aquosa, fraca estabilidade química em meio ácido e inespecificidade fizeram com que não fosse usada em estudos clínicos^{5,16}. Iniciou-se então o desenvolvimento de derivados sintéticos da ciclopamina, com o objetivo de otimizar o efeito inibitório sobre a via HH, levando à criação de pequenas moléculas antagonistas da proteína SMO, sendo a mais promissora a GDC-0449, hoje conhecida por vismodegib⁸.

3.6.2. Estudos clínicos

A eficácia pré-clínica do vismodegib foi estudada num modelo de aloenxerto de meduloblastoma HH dependente criado usando ratos 2P?D[?]. Neste modelo, demonstrou capacidade de regressão completa do tumor com doses tão baixas quanto 25mg/kg uni diárias. A sua eficácia em tumores causados por ativação da via HH de forma ligando-dependente também foi testada, mas demonstrou fraca capacidade de retardar a progressão tumoral¹⁶. Múltiplos estudos, *in vitro* e *in vivo*, foram realizados com o objetivo de caracterizar a farmacocinética desta droga. De forma a compreender a sua distribuição, foram realizados estudos *in vitro* com vismodegib radiomarcado em plasma de múltiplos animais e humanos. Estes estudos concluíram que o vismodegib tem uma grande capacidade de ligação às

proteínas, com uma ligação igual ou superior a 94% em todas as espécies testadas. Demonstraram que esta molécula se liga tanto à α -1-glicoproteína ácida (AGA) como à albumina humana do soro (AHS), sendo a ligação à primeira superior à segunda¹⁶. Do estudo da absorção e excreção, realizados em ratos e cães, conclui-se que pelo menos 42,1% e 30,8% da dose administrada, respetivamente, foi absorvida e que as fezes eram a via de excreção major (90.5% e 77.4% da dose total em ratos e cães, respetivamente). O seu volume de distribuição em *steady state* foi considerado baixo a intermédio, sendo aproximadamente igual à água corporal total. Os estudos pré-clínicos demonstraram também que as isoformas 3A4 e 3A5 do P450 eram as responsáveis maioritárias pelo seu metabolismo¹⁶. Estimou-se que a *clearance* do vismodegib em humanos seria baixa, rondando 0.649ml/min/kg e que o tempo de semi-vida estaria entre as 14 e 92h. Tendo em conta o seu perfil pré-clínico favorável e estudos toxicológicos realizados, o vismodegib avançou para a fase de estudos clínicos, com uma dose inicial de 150mg¹⁶.

O primeiro ensaio clínico, publicado em 2009 por Von Hoff *et al.*²³, consistiu num estudo aberto, multicêntrico com duas etapas. O objetivo deste estudo de fase I foi a avaliação da segurança e tolerabilidade de uma administração oral diária de GDC-0449, em pacientes com uma variedade de tumores sólidos refratários a terapêutica convencional. Ingressaram no estudo 68 pacientes, 33 dos quais tinham carcinoma basocelular avançado. A 1ª etapa consistiu numa fase de escalonamento de dose, cujo objetivo era estimar a dose máxima tolerada de GDC-0449. Os pacientes receberam uma dose única oral no dia 1 do estudo e receberam a mesma dose diariamente a partir do dia 8. Sete pacientes receberam a dose de 150mg/dia, nove pacientes receberam 270mg/dia e quatro pacientes receberam 540mg/dia, sendo que em cada subgrupo se encontrava um paciente com CBC avançado. Os pacientes que demonstrassem efeitos tóxicos relacionados com a dose ou outros efeitos secundários intoleráveis, progressão da doença ou que não estivessem a beneficiar do tratamento teriam

que descontinuar a droga de estudo. Nesta etapa não foram detetados efeitos tóxicos relacionados com a dose e, após análise farmacocinética reveladora que doses superiores a 150mg por dia não resultavam em concentrações plasmáticas mais elevadas, esta dose foi recomendada para a etapa 2. Nesta 2ª etapa foi incluído um grupo de expansão para obter informação adicional sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e segurança da droga, constituído por 12 pacientes (nenhum com CBCa) que receberam a dose de 150mg por dia. O estudo foi depois alterado para incluir mais dois grupos, um com 20 pacientes com CBC avançado para avaliar a atividade e segurança nesta população, devido à evidência de benefício clínico em dois pacientes com CBCa durante a etapa 1 e o outro com 16 pacientes com tumores sólidos (10 CBCa), para investigar as propriedades farmacocinéticas de uma nova formulação de GDC-0449. Dos 33 pacientes com CBC, 15 (45%) tinham CBC localmente avançado e os restantes 18 (55%) apresentavam CBC metastático. Todos os pacientes ingressados no estudo receberam administração diária da dose recomendada até progressão da doença, ocorrência de efeitos tóxicos intoleráveis ou desistência deste. Todos os pacientes selecionados tinham pelo menos 18 anos de idade, CBC avançado ou metastático confirmado histologicamente e foram considerados pelo investigador como refratários a terapia convencional. Todos os tumores eram avaliáveis ao exame físico ou por imagens radiográficas e os doentes apresentavam uma pontuação de 2 ou menos na escala de desempenho “*Eastern Cooperative Oncology Group*” (ECOG). A avaliação dos pacientes foi realizada semanalmente nas primeiras 6 semanas do estudo através de exame físico, monitorização dos sinais vitais, avaliação segundo escala ECOG, avaliação eletrocardiográfica, contagens sanguíneas e análises bioquímicas. Após esse período a avaliação foi realizada de 4 em 4 semanas. Para a avaliação dos tumores os pacientes foram divididos em dois grupos: os que possuíam doença mensurável radiologicamente (normalmente os que sofriam de doença metastática) e os pacientes com tumores localmente

avanzados (doença não mensurável radiologicamente). No primeiro grupo a avaliação do tumor foi feita com o auxílio dos critérios RECIST (*Response Evaluation Criteria for Solid Tumors*; versão 1.0) no início do estudo, às 8 semanas e a cada 8 semanas, para determinar a estabilidade ou progressão da doença e a melhor resposta global. No segundo grupo os tumores foram avaliados através do exame físico, sendo considerada uma resposta completa o desaparecimento de um tumor palpável ou visível e uma resposta parcial uma redução de mais de 50% do diâmetro de um tumor palpável ou visível. A recolha de dados referente a reações adversas foi realizada até 30 dias após o último tratamento e estes foram graduados segundo os critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos do “*National Cancer Institute*” (versão 3.0). A data pré-estabelecida para análise de resultados foi 28 de fevereiro de 2009. Aquando desta data, dos 18 pacientes com doença metastática, 9 apresentaram uma resposta parcial, 7 mantiveram a doença estável e 9 apresentaram doença progressiva. A taxa global de resposta neste grupo de pacientes foi de 50%. No grupo de pacientes com tumores localmente avanzados, 2 apresentaram resposta completa, 7 resposta parcial, 4 doença estável e 2 doença progressiva. A sua taxa de resposta foi de 60%. O tempo médio de participação no estudo foi 9,8 meses e a duração da resposta foi de 8,8 meses. Em relação aos efeitos adversos a grande maioria foram de grau 2 e 3, tendo-se verificado apenas um de grau 4 (hiponatremia assintomática). Não foram observados efeitos de grau 5. Um único paciente decidiu abandonar o estudo devido a efeitos adversos persistentes de grau 1 e anorexia (grau 2). Tendo em conta os bons resultados obtidos iniciou-se o estudo de fase II.

Sekulic *et al.*²⁴ iniciaram o estudo de fase II ERIVANCE BCC, cujo objetivo era obter uma avaliação mais completa da eficácia e segurança do vismodegib em pacientes com CBCIa e CBCm. A dose estipulada foi de 150mg por dia e todos os pacientes receberam-na até progressão da doença, efeitos tóxicos inaceitáveis ou abandono do estudo. Foi permitida a interrupção da dose por um período até 4 semanas de forma a permitir aos pacientes

recuperarem de efeitos tóxicos. Para avaliar a resposta ao tratamento utilizou-se os critérios RECIST para os CBC metastáticos e definiu-se como resposta positiva a redução de 30% ou mais das dimensões de lesões visíveis externamente ou radiograficamente ou o desaparecimento completo de ulceração nos pacientes com CBC localmente avançado. Doença progressiva foi definida como um aumento igual ou superior a 20% ou mais das dimensões das lesões visíveis, nova ulceração ou nova lesão. Os critérios de elegibilidade foram semelhantes ao estudo de fase I e a informação referente aos efeitos adversos foi reportada até 45 dias após a última administração de vismodegib. Ingressaram 104 pacientes, 71 com CBCla e 33 com CBCm. Dos pacientes com doença localmente avançada, 38% tinha CBC irrecutível e nos restantes 62% a cirurgia foi considerada inapropriada (por múltiplas recorrências ou morbidade e deformidade excessivas). A avaliação da eficácia ficou a cargo de uma entidade independente ao estudo. No grupo de pacientes com CBCm taxa de resposta foi de 30%, sendo que todas as respostas observadas foram parciais, e a média de duração da resposta foi de 7,6 meses. A taxa de resposta no grupo de pacientes com CBCla foi superior, sendo de 43%. Destes, 21% obtiveram uma resposta completa e a duração média da resposta foi de 7,6 meses. No que respeita a segurança, constatou-se que todos os pacientes sofreram pelo menos um efeito adverso durante o estudo, sendo que 57% sofreu apenas efeitos de grau 1 ou 2. Os efeitos mais comuns foram espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda ponderal, fadiga, náuseas, anorexia e diarreia. Dos 104 pacientes ingressados no estudo, 13 (12%) descontinuaram o tratamento devido a um efeito adverso, sendo o mais frequente espasmos musculares. Efeitos de grau 5 (fatais) ocorreram em 7 pacientes, mas a relação entre estes e a droga em estudo não foi estabelecida. Como os efeitos adversos observados foram semelhantes aos descritos no estudo de fase I concluiu-se estarem relacionados com o mecanismo de ação da droga. Os resultados promissores deste estudo levaram à aprovação do vismodegib pela *Food and Drugs Administration* nos Estados Unidos da América, em 2012, e

pela *European Medicines Agency* na União Europeia, em 2013, para o tratamento de adultos com CBCm ou CBCla recorrente após cirurgia ou para pacientes que não são candidatos a cirurgia ou radioterapia^(2,25,26). A sua aprovação permitiu o seu uso na prática clínica, demonstrando igualmente resultados promissores (Figura 1).

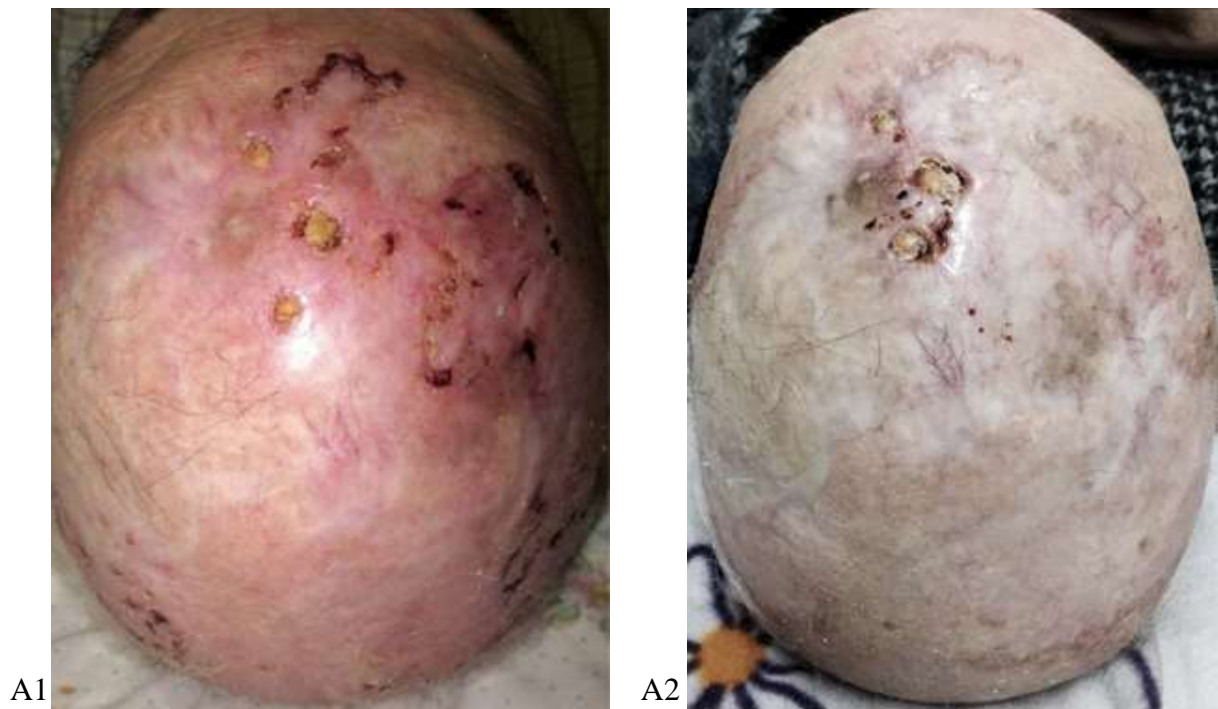


Figura 1 – Doente com carcinoma basocelular localmente avançado de novo medicado com vismodegib. A1 – CBCla antes de iniciar terapêutica. A2 – CBCla após 6 meses de tratamento. (Fotografias e caso clínico cedidos pela Unidade de Cirurgia Dermatológica dos CHUC).

Um *follow-up* de 12 meses realizados pelo estudo ERIVANCE BCC²⁷ revelou uma taxa de resposta à terapêutica superior, passando esta de 30,3% para 33,3% no grupo de CBCm e de 42,9% para 47,6% no grupo CBCla. A duração da resposta à terapêutica manteve-se nos 7,6 meses para o grupo de CBCm e aumentou para 9,5 meses no grupo de CBCla. O perfil de segurança manteve-se semelhante à análise primária com um ligeiro aumento de efeitos adversos de grau 3 ou superior. Não foram reportados efeitos de grau 5. Constatou-se que os efeitos adversos mais comuns têm uma maior probabilidade de ocorrer nos primeiros 6 meses

após início da terapêutica, sendo que passado este período diminui a sua probabilidade de ocorrência.

Outro estudo, realizado por Chang *et al.*²⁸, avaliou a eficácia e segurança do vismodegib em 120 pacientes com CBCIa (n=62) e CBCm (n=58). Estes pacientes cumpriam critérios de inclusão semelhantes ao estudo de fase I bem como possuíam doença confirmada histologicamente. Todos os pacientes receberam a dose de 150mg orais diariamente e cumpriram ciclos de 28 dias, intercalados por avaliações clínicas. A resposta tumoral foi avaliada pelo investigador usando os critérios RECIST (versão 1.0). A média de duração do tratamento foi de 5,5 meses e observaram-se taxas de resposta de 46,4% no grupo de pacientes com CBC localmente avançado e de 30,8% no grupo com doença metastática. Oito pacientes obtiveram uma resposta total, 30 uma resposta parcial e 47 (49,5% do total) apresentaram doença estável. Nenhum paciente com CBCIa apresentou progressão da doença, enquanto 3 pacientes com CBCm tiveram progressão. O perfil de segurança manteve-se semelhante aos estudos prévios, com 97,5% dos pacientes a sofrerem algum tipo de efeito adverso. Estes foram maioritariamente de grau 1 e 2, tendo-se reportado 24 efeitos de grau 3, 9 de grau 4 e 2 de grau 5. Nenhuma das mortes que ocorreram durante o estudo foram consideradas relacionadas com o tratamento e o tempo médio para o surgimento de efeitos adversos comuns foi inferior a 60 dias após início da droga.

Com o objetivo de aprofundar o conhecimento relativo à segurança e eficácia do vismodegib em pacientes sem outras opções terapêuticas satisfatórias, foi criado o estudo *SafeTy Events in Vismodegib (STEVIE)*²⁹. Os critérios de inclusão neste estudo foram semelhantes aos usados nos estudos anteriores, bem como a dose estabelecida de 150mg orais diárias, com ciclos de 28 dias. Participaram no estudo 1227 pacientes, estando 499 destes disponíveis, aquando da data pré-estabelecida para avaliação clínica, para follow-up de 12 meses ou mais após terem recebido a droga. Destes pacientes, 468 tinham CBC localmente

avançado e 31 tinham CBC metastático. Os pacientes tiveram uma média de exposição à droga em estudo de 36,4 semanas, tendo 400 (80%) descontinuado o tratamento. A maioria dos pacientes (98%) sofreu, pelo menos, um efeito adverso da terapêutica, sendo que os mais comuns foram espasmos musculares (64%), alopecia (62%), disgeusia (54%), perda ponderal (33%), astenia (28%), anorexia (25%), ageusia (22%), diarreia (17%), náuseas (16%) e fadiga (16%). Os efeitos adversos enumerados anteriormente foram também os que mais comumente levaram ao abandono do estudo por parte dos pacientes. O aparecimento destes efeitos mais comuns ocorreu tipicamente nos primeiros 6 meses de tratamento e a sua incidência foi superior nos pacientes com maior exposição à droga (≥ 12 meses de tratamento), comparando com doentes tratados por um período de tempo inferior. Efeitos adversos graves ocorreram em 108 dos 499 pacientes, sendo os mais comuns pneumonia (n=9), deterioração do estado físico geral (n=7), carcinoma espinho-celular (n=5) e desidratação (n=5). Dos eventos fatais ocorridos durante o período do estudo, 2 estariam possivelmente relacionados com o tratamento devido à relação temporal entre a administração do medicamento e o evento, no entanto, uma comissão independente concluiu ser improvável a relação entre as mortes e o medicamento. No que respeita à eficácia, dos 482 doentes com doença mensurável segundo os critérios RECIST, houve uma resposta à terapêutica em 313, ou seja 64,9%. No grupo de doentes com CBCa a resposta ocorreu em 66,7%, sendo esta de 37,9% no grupo com doença metastática. O tempo médio de resposta foi de 2,7 meses, sendo a sua duração média de 22,7 meses.

Tang *et al.*³⁰ estudou a eficácia do vismodegib em pacientes com SCBCN. Entre setembro de 2009 a janeiro de 2011 ingressaram neste estudo 42 pacientes com SCBCN, tendo sido aleatoriamente selecionados, numa proporção de 2:1, para receber 150mg de vismodegib oral diariamente ou placebo. Os pacientes dos dois grupos apresentavam características similares no que respeita à idade, peso e número de CBCs. Em dezembro de

2010 foi recomendado o término do tratamento com placebo devido a diferenças estatisticamente significativas na eficácia favorecendo o grupo recebendo vismodegib. Em fevereiro de 2011, a data limite para recolha dos dados, 38 pacientes haviam cumprido 3 meses de medicação e haviam completado pelo menos 3 meses de *follow-up* após a sua cessação. O seu estudo conclui que o vismodegib reduz significativamente a taxa de novos CBCs por paciente, comparando com o grupo de placebo, numa média de 2 vs. 29 novos CBCs. Verificou-se também que o vismodegib reduziu o tamanho dos CBCs já existentes e resultou em menos cirurgias para remoção de carcinomas. Todos os tumores responderam ao tratamento e observou-se o desaparecimento do *pitting* palmar e plantar, lesões características destes doentes. Em relação à segurança, verificou-se, aquando da data limite de recolha de dados, que 1 paciente havia terminado a sua participação no estudo devido a progressão da doença e que 27% dos pacientes a receber vismodegib haviam descontinuado o tratamento devido a efeitos adversos. Em janeiro de 2012 este número aumentou para 54% dos pacientes. Os efeitos adversos verificados foram similares aos já mencionados nos estudos de fase I e fase II. Após cessação do vismodegib, a disgeusia e espasmos musculares desapareceram em 1 mês e os pelos corporais voltaram a crescer em 3 meses. Verificou-se também o reaparecimento dos tumores pré-existentes, bem como das lesões palmares e plantares, nos seus locais de origem. No que respeita o aparecimento de novos CBC, verificou-se o surgimento em número inferior ao habitual, sendo de 0,69 novas lesões mensais na população tratada com vismodegib versus 2.4 novas lesões na população tratada com placebo.

O seu uso na prática clínica tem evidenciado benefícios similares aos demonstrados no estudo, com redução do número e dimensão das lesões em doentes com síndrome do carcinoma basocelular nevíde (Figura 2).



Figura 2 – Doente com SCBCN e múltiplos carcinomas basocelulares, medicado com vismodegib. A1- lesões antes de iniciar vismodegib. A2- lesões após 4 meses de tratamento. (Imagens e caso clínico cedido pela Unidade de Cirurgia Dermatológica dos CHUC).

3.6.3. Vismodegib em populações específicas

O uso de vismodegib durante a gravidez está contraindicado. Estudos pré-clínicos em animais observaram efeitos teratogénicos e morte embrionária com doses inferiores à recomendada. Como tal, mulheres em idade fértil necessitam cumprir um rigoroso programa anticoncepcional antes de iniciarem a terapêutica e até 24 meses após a sua cessação. Este programa consiste no uso de, pelo menos, dois métodos contraceptivos, bem como um teste de gravidez negativo sob supervisão médica na semana anterior ao início do fármaco^{31,32}.

Vismodegib pode ser detetado no sêmen de indivíduos a realizar a terapêutica pelo que, de forma a evitar potencial exposição fetal, pacientes do sexo masculino devem usar preservativo até dois meses após a última dose³¹.

A fertilidade pode ficar irreversivelmente afetada com o uso do vismodegib pelo que, como medida preventiva, criopreservação do sémen deve ser realizada antes de instituída a terapêutica³¹.

A amamentação durante a realização de terapêutica com vismodegib e nos 24 meses após esta é desaconselhada, pois a passagem do fármaco pelo leite materno não foi estudada³¹.

No que diz respeito à população pediátrica, a eficácia e a segurança do vismodegib não foram estudadas. Estudos em animais revelaram anomalias, tal como encerramento precoce epifisário, pelo que o seu uso não está indicado³².

Na população idosa (pacientes com mais de 65 anos) existe ainda um défice de informação sobre a eficácia e segurança do vismodegib devido à baixa representatividade desta população nos estudos realizados. Como o carcinoma basocelular avançado ocorre maioritariamente nesta faixa etária é necessário a realização de mais estudos para compreender se existem diferenças na farmacocinética, eficácia ou segurança no uso do fármaco nesta população³².

3.6.4. Resistência à terapêutica

O desenvolvimento de resistências é um obstáculo comum à eficácia a longo prazo das terapias dirigidas, não sendo os inibidores da via HH uma exceção³³. Estimativas preliminares indicam que cerca de 20% dos doentes com CBC avançado desenvolvam resistência ao vismodegib no primeiro ano de tratamento³⁴. Existem dois tipos de resistência, a primária e a secundária. A primária é observada quando os tumores não respondem ao fármaco, traduzindo-se por uma redução inferior a 30% na dimensão tumoral, enquanto a secundária, ou adquirida, se manifesta por um novo crescimento tumoral após resposta inicial. Múltiplos mecanismos de resistência aos inibidores do SMO foram propostos em modelos pré-clínicos,

tal como mutações no SMO, amplificação de componentes a jusante da via HH e ativação de outras vias de sinalização associadas à proliferação celular. No entanto, ainda se mantém a incerteza se estes mecanismos se aplicam na clínica³⁴. Resistência secundária ao vismodegib foi descrita pela primeira vez num doente com meduloblastoma metastático tratado no estudo de fase I com uma dose diária de 540mg^{4,33}. Este doente demonstrou uma drástica redução tumoral e sintomática, no entanto esta durou pouco tempo e a doença progrediu. Estudos revelaram a existência de uma nova mutação do SMO (D473H), que, em modelos animais, tornou as células insensíveis ao vismodegib^{4,35}. Sharpe *et al.*³⁴ realizaram análise genómica de CBCs resistentes ao vismodegib. Esta revelou vários mecanismos de reativação da via HH ao nível da SMO ou a jusante. Neste estudo, a maioria das resistências foi causada por mutações adquiridas do SMO, causando alterações no local de ligação da droga ao alvo, a proteína SMO. Outros mecanismos associados a resistência foi a mutação com perda de função do SUFU e a amplificação de Gli2³⁴.

3.7. Perspetivas futuras

Desde a aprovação do vismodegib para o tratamento do CBC avançado vários outros inibidores SMO entraram em estudos clínicos. Sonidegib (LDE225), um inibidor seletivo SMO, foi recentemente aprovado pela *Food and Drugs Administration* para o tratamento de CBC avançado recorrente após cirurgia ou radioterapia ou que não é suscetível de eliminação com estas terapêuticas. Num estudo de fase II demonstrou taxas de resposta de 35-47% para o CBC_{Cl}a e de 15-17% para o CBC_m. Outra molécula que demonstrou tolerabilidade, num estudo fase I de escalonamento de dose em tumores sólidos, foi Saridegib, um inibidor seletivo SMO também. Múltiplos fármacos inibidores da via HH encontram-se sobre investigação clínica, nomeadamente LEQ506, um inibidor SMO de segunda geração, que demonstrou atividade *in vitro* em células resistentes portadoras da mutação SMO D473H⁴.

A grande eficácia demonstrada pelo vismodegib na redução das dimensões tumorais levantou a questão sobre o papel deste fármaco como terapêutica neoadjuvante, permitindo a diminuição da lesão, para posterior ressecção cirúrgica. Um estudo de revisão retrospectivo avaliou o impacto do vismodegib como terapêutica neoadjuvante através da análise de seis pacientes que haviam sido submetidos a este fármaco por um CBC extenso e posteriormente submetidos a ressecção cirúrgica. Em todos os pacientes observou-se uma diminuição do volume da lesão e da profundidade da invasão. Os planos cirúrgicos pré e pós vismodegib foram comparados e demonstraram que foram realizadas ressecções e reconstruções cirúrgicas menos extensas que inicialmente estimadas¹⁰.

Itraconazol, um antifúngico sistémico, foi recentemente identificado como inibidor da via HH. Em estudos animais, demonstrou atuar como um agonista inverso sobre a proteína SMO, levando à inibição da via de sinalização e conseqüente redução tumoral em meduloblastomas e CBC. O seu efeito é dose dependente e atua na proteína SMO num local distinto da ciclopamina e vismodegib. Um estudo de fase II, realizado utilizando doses de

200mg ou 400mg diárias em 19 pacientes durante 1 mês, revelou uma redução de 24% na área tumoral, bem como uma redução de 45% na proliferação celular e de 65% na atividade da via HH. A sua eficácia demonstrou ser inferior ao vismodegib, no entanto, é um fármaco que se associa a um menor número de efeitos adversos, podendo ser adequado para o tratamento de determinados pacientes específicos. Mais estudos, com um número de participantes maior e uma duração de exposição mais longa, são necessários para avaliar a eficácia clínica do itraconazol^{2,8,36}.

4. Discussão e Conclusão

A maioria dos carcinomas basocelulares são passíveis de remoção com terapêuticas locais, no entanto, a sua forma avançada, pela irressecabilidade ou elevada morbidade associada, configura um desafio terapêutico.

O estudo e compreensão da via de sinalização Hedgehog e da sua estreita relação com o desenvolvimento do CBC permitiu a descoberta de novos alvos terapêuticos, fazendo antever uma solução para o problema de um grupo de doentes, para os quais não existia terapêutica adequada.

O vismodegib revelou elevada eficácia e segurança nos estudos clínicos realizados em doentes com CBC avançado. De tal forma, que após um estudo de fase II, foi aprovado para o tratamento do CBC localmente avançado e metastático, tornando-se o primeiro fármaco inibidor da via HH comercializado. É um fármaco que apresenta vários efeitos secundários, no entanto, a maioria destes apresentam baixa gravidade e desaparecem após descontinuação do medicamento.

O uso de vismodegib na população idosa é limitado devido à falta de representatividade deste grupo nos estudos realizados. Como esta é a faixa etária com maior prevalência de CBC, é necessário a realização de mais estudos centrados nesta população, para permitir o seu uso em idosos, sem reservas.

A resistência à terapêutica tem vindo a ser documentada, atingindo cerca de 20% dos doentes tratados. Este é um problema inerente às terapias dirigidas, mas para o qual já se estudam alternativas, nomeadamente os inibidores da SMO de segunda geração e os inibidores da via HH a jusante da proteína SMO.

O uso do vismodegib como terapêutica neoadjuvante apresenta resultados promissores e é expectável que venha a ser usado como tal em maior escala no futuro. Para já ainda carece da realização de mais estudos para a sua certificação e otimização.

Vismodegib tem a sua eficácia e segurança a curto e médio prazo demonstradas, mas os efeitos a longo prazo não são ainda bem conhecidos. É fundamental a continuação de estudos clínicos e da vigilância na prática clínica.

5.Agradecimentos

Ao Professor Doutor Ricardo Vieira, pela sua disponibilidade, orientação na realização deste trabalho e correção científica.

Aos meus pais e irmãs pelo apoio incondicional durante todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos, com quem partilhei os 6 anos de curso.

6. Bibliografia

1. Sehgal V N, Chatterjee K, Pandhi D, Khurana A. Basal Cell Carcinoma: Pathophysiology. 2014;(June):6–11.
2. Soura E, Chasapi V, Stratigos AJ. Pharmacologic treatment options for advanced epithelial skin cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(10):1479–93.
3. Khoo ABS, Ali FR, Lear JT. Defining locally advanced basal cell carcinoma and integrating smoothed inhibitors into clinical practice. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(2):180–4.
4. Fecher LA, Sharfman WH. Advanced basal cell carcinoma, the hedgehog pathway, and treatment options - Role of smoothed inhibitors. *Biol Targets Ther*. 2015;9:129–40.
5. Di Magno L, Coni S, Di Marcotullio L, Canettieri G. Digging a hole under Hedgehog: Downstream inhibition as an emerging anticancer strategy. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. Elsevier B.V.; 2015;1856(1):62–72.
6. Otsuka A, Levesque MP, Dummer R, Kabashima K. Hedgehog signaling in basal cell carcinoma. *J Dermatol Sci*. Japanese Society for Investigative Dermatology; 2015;78(2):95–100.
7. 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. *Futur Oncol*. 2015;11:703–12.
8. Dreier J, Felderer L, Barysch M, Rozati S, Dummer R. Basal cell carcinoma: A paradigm for targeted therapies. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(10):1307–18.
9. Kauvar ANB, Cronin T, Roenigk R, Hruza G, Bennett R. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment. *Dermatologic Surg*. 2015;41(5):550–71.

10. Ching J a, Curtis HL, Braue J a, Kudchadkar RR, Mendoza TI, Messina JL, et al. The impact of neoadjuvant hedgehog inhibitor therapy on the surgical treatment of extensive basal cell carcinoma. *Ann Plast Surg.* 2015;74 Suppl 4(June):S193–7.
11. Wiznia LE, Federman DG. Treatment of Basal Cell Carcinoma in the Elderly: What Nondermatologists Need to Know. *Am J Med.* Elsevier Inc; 2016;129(7):655–60.
12. Erdem GU, Sendur MAN, Ozdemir NY, Yazıcı O, Zengin N. A comprehensive review of the role of the hedgehog pathway and vismodegib in the management of basal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(4):743–56.
13. Rimkus TK, Carpenter RL, Qasem S, Chan M, Lo HW. Targeting the sonic hedgehog signaling pathway: Review of smoothed and GLI inhibitors. *Cancers (Basel).* 2016;8(2):1–23.
14. Cowey CL. Targeted therapy for advanced basal-cell carcinoma: Vismodegib and beyond. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2013;3(1):17–31.
15. Iwasaki JK, Srivastava D, Moy RL, Lin HJ, Kouba DJ. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* Elsevier Inc; 2012;66(5):e167–78.
16. Gould SE, Low J a, Marsters JC, Robarge K, Rubin LL, de Sauvage FJ, et al. Discovery and preclinical development of vismodegib. *Expert Opin Drug Discov* 2014;9(8):969–84.
17. Ljubenović M, Ljubenović D, Binić I, Jovanović D, Stanojević M. Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat.* 2007;16(4):166–9.
18. Bresler SC, Padwa BL, Granter SR. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (Gorlin Syndrome). *Head Neck Pathol.* Springer US; 2016;10(2):1–6.

19. Jones E a, Sajid MI, Shenton A, Evans DG. Basal cell carcinomas in gorlin syndrome: a review of 202 patients. *J Ski Cancer*. 2011;2011:2173–8.
20. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *DermatolClin*. 1995;13(1):113–25.
21. Pino LC de M, Balassiano LK de A, Sessim M, de Almeida APM, Empinotti VD, Semenovitch I, et al. Basal cell nevus syndrome: Clinical and molecular review and case report. *Int J Dermatol*. 2016;55(4):367–75.
22. Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 2): diagnosis, prognosis and management. *Future Oncol*. 2015;11(22):3023–38.
23. von Hoff D, Lorusso P, Rudin C, Reddy J, Yauch R, Tibes R, et al. Inhibition of the Hedgehog Pathway in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1172.
24. 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;366(23):2171–9.
25. Puig S, Berrocal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol*. Springer Milan; 2015;497–503.
26. Dessinioti C, Plaka M, Stratigos AJ. Vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma: results and implications of the ERIVANCE BCC trial. *Future Oncol*. 2014;10(6):927–36.
27. 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*. Elsevier Inc; 2015;72(6):1021–1026.e8.

28. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. Elsevier Inc; 2014;70(1):60–9.
29. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): A pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):729–36.
30. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2180–8.
31. Grunewald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(4):277–89; quiz 290.
32. Alegre M, Garcés JR. Vismodegib : A Review. 2014;105(8):744–51.
33. Basset-Seguin N, Sharpe HJ, de Sauvage FJ. Efficacy of Hedgehog Pathway Inhibitors in Basal Cell Carcinoma. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(3):633–41.
34. Sharpe HJ, Pau G, Dijkgraaf GJ, Basset-Seguin N, Modrusan Z, Januario T, et al. Genomic Analysis of Smoothened Inhibitor Resistance in Basal Cell Carcinoma. *Cancer Cell*. Elsevier Inc.; 2015;27(3):327–41.
35. Pricl S, Cortelazzi B, Dal Col V, Marson D, Laurini E, Fermeglia M, et al. Smoothened (SMO) receptor mutations dictate resistance to vismodegib in basal cell carcinoma. *Mol Oncol*. Elsevier B.V; 2015;9(2):389–97.
36. 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;32(8):745–51.