



BCC'DE GÜNCEL

Prof. Dr. Kamer GÜNDÜZ

Celal Bayar Üniversitesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı-MANİSA

Bazal Hücreli Kanser (BCC)

- 1827 - Arthur Jacob
- En sık rastlanan deri kanseri (%70-80)
- Açık tenli kişilerde
- Baş-boyun bölgesinde
- Lokal invazyon
- Nadiren metastaz

BCC-Epidemiyoloji

- Son 20 yılda %77 oranında artış
- Özellikle <40 yaş kadınlarda
- Lokal şiddetli invazyon %1-10
- Metastatik BCC % 0.0028-0.5

BCC'de Güncel ???

PATOGENEZ

TEDAVİ ALTERNATİFLERİ



Patogenez

- Hedgehog yolağı
- D vitamini
- Anaplastik lenfoma kinaz

Hedgehog yolağı

- Embriyo d6neminde
 - N6ral t6p, omurilik, deri ve kılların normal gelişiminde
- Postnatal d6nemde
 - Yara iyileřmesinde
- K6k h6cre proliferasyonunu arttırır
 - Hematopoetik, mezenřimal ve n6ral sistem, meme
- İstirahat halindeki kıl folik6l6n6n b6y6me evresine geçişinde rol oynar

Hedgehog yolağının aşırı aktivasyonu

- 9q22 geninde mutasyonlar
- Keratinosit membran proteinleri
 - patched homologue 1 (Ptch1) fonksiyon kaybı
 - smoothed homolog (Smo) fonksiyon artışı

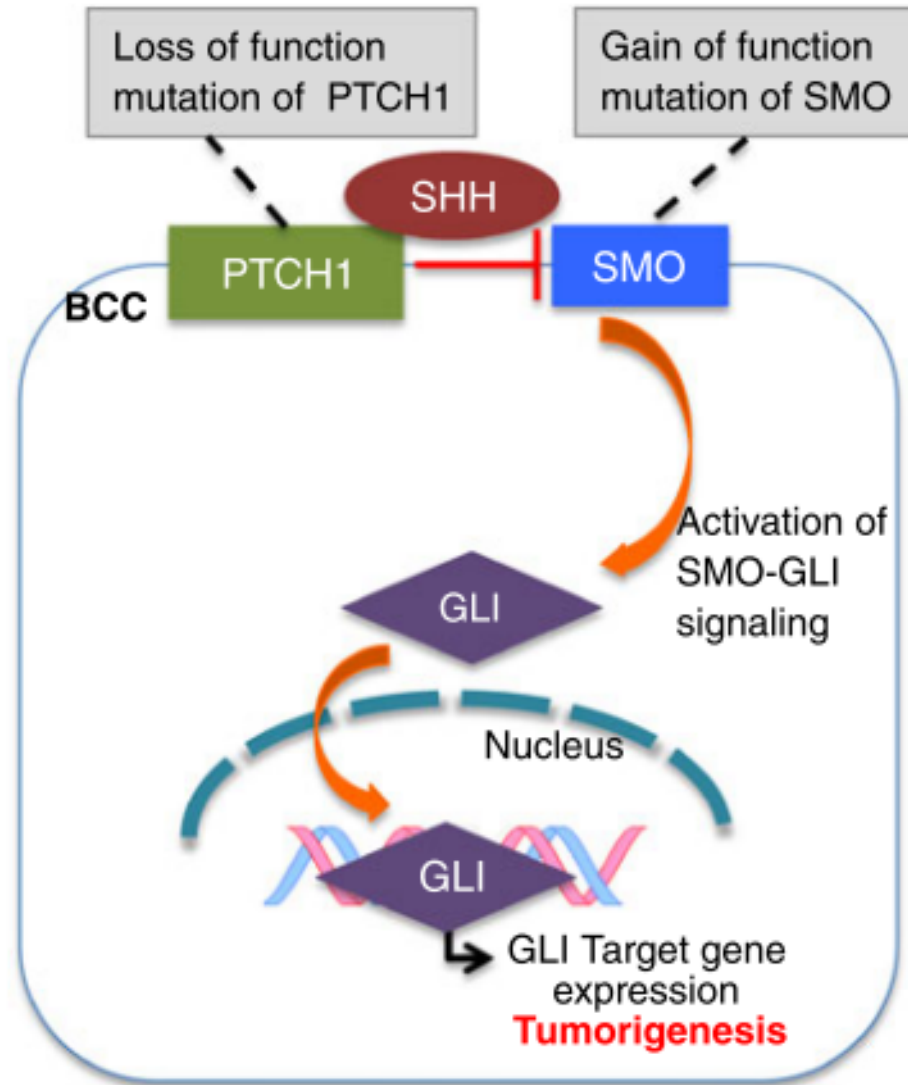


Transkripsiyon faktörlerinde artış



Hücre proliferasyonu ve anjiogeneizde artış

Hedgehog yolağı





Patogenez

- Hedgehog yolağı
- **D vitamini**
- Anaplastik lenfoma kinaz

BCC ve D vitamini

- BCC hücrelerinde DVR (+)
- D vitamininin karsinogenezi azaltıcı etkisi
 - Hedgehog yolağı inhibisyonu
 - Nükleotid onarım enzimlerini arttırıcı etki

- ❖ Hayvan deneylerinde;
 - ✓ DVR olmayan farelerde daha çok deri kanseri oluşumu
 - ✓ Topikal D vit. uygulaması ile BCC hücre proliferasyonunda azalma
- ❖ İnsan çalışmalarında çelişkili sonuçlar



Patogenez

- Hedgehog yolağı
- D vitamini
- **Anaplastik lenfoma kinaz**

BCC-Anaplastik lenfoma kinaz

- ALK-Tirozin kinaz transmembran reseptörü
- Embriyogenez sırasında sinir sistemi gelişiminde önemli rolü var
- Çeşitli malignitelerde ekspresyonu artmış
 - Anaplastik büyük hücreli lenfoma
 - Akciğer karsinomu
 - İnflamatuar miyofibroblastik tümörler
 - Nöroblastom

Identification of anaplastic lymphoma kinase as a potential therapeutic target in Basal Cell Carcinoma

Hanna Ning^{1,*}, Hiroshi Mitsui^{1,*}, Claire Q.F. Wang¹, Mayte Suárez-Fariñas^{1,2}, Juana Gonzalez^{1,2}, Kejal R. Shah³, Jie Chen⁴, Israel Coats¹, Diane Felsen⁴, John A. Carucci⁵, and James G. Krueger¹

¹ Laboratory for Investigative Dermatology, The Rockefeller University, New York, NY

² Center for Clinical and Translational Science, The Rockefeller University, New York, New York, USA

³ Texas Dermatology Associates, Baylor University Medical Center, Dallas, TX USA

- BCC'de ALK mRNA'nın ekspresyonunda artış
- ALK'nin Gli1 ekspresyonunu arttırıcı etkisi
- Crizotinib'in (FDA onaylı ALK inhibitörü) BCC tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmüş

Tedavi-Güncel

- Hedgehog yolak inhibitörleri
- EGFR antagonisti (Setuksimab)

Hedgehog yolak inhibitörleri

Oral

- **Vismodegib**
(Genentech/Roche)
- **LDE225** (Novartis)
- **IPI-926** (Infinity
Pharmaceuticals)
- **TAK-441** (Millennium
Pharmaceuticals)
- **PF-04449913** (Pfizer)
- **LEQ506** (Novartis)
- **BMS-833923** (Bristol-
Myers Squibb)

Topikal

- **CUR61414**
(Curis/Genentech/Roche)
- **LDE225** (Novartis)

Vismodegib (RG3616 veya GDC-0449)

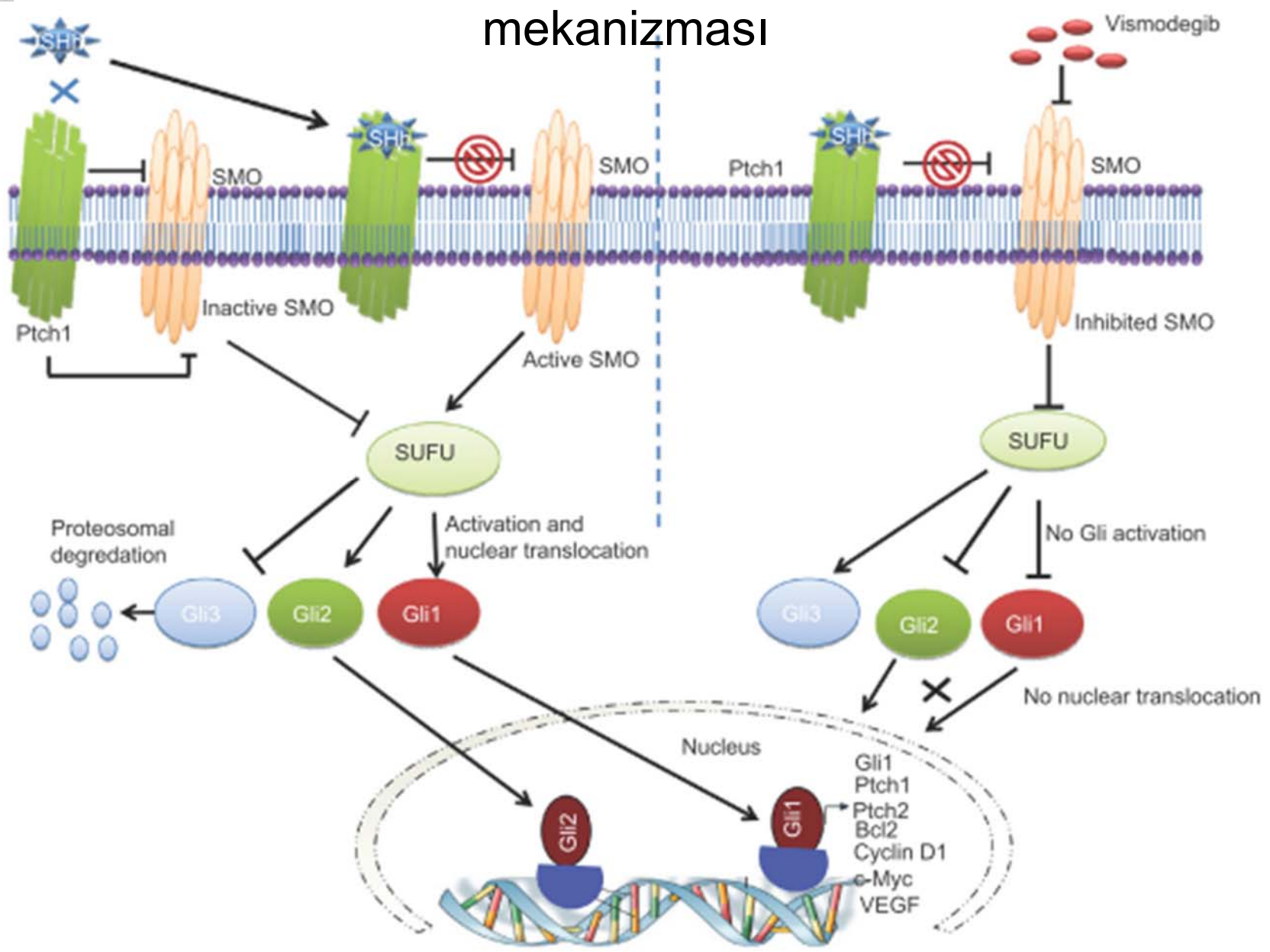
- Benzimidazol yapısında
- İnsanlarda ilk kez 2008 yılında kullanılmış
- 2012'de FDA onayı:

Metastatik veya lokal şiddetli BCC

Lokal şiddetli BCC

- ≥ 10 mm en az 1 lezyon
- Cerrahi tedavinin uygun olmadığı düşünülen durumlar
Daha önce en az 2 kez cerrahi uygulanmış ve nüks gelişmiş ise
Etkin rezeksiyon mümkün değil ise
Cerrahi sonrası morbidite veya deformite gelişeceği düşünüüyorsa

Vismodegib etki mekanizması



Vismodegib (Erivedge®)

- 150 mg/gün, tek doz, PO
- Gli-1 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiş
- Faz I çalışma-68 hasta
 - Metastatik BCC'de %50
 - Şiddetli lokal BCC'de %60
 - Toplamda %58

kısmi ya da
tam yanıt

Vismodegib

- Faz II çalışma-104 hasta
 - Metastatik BCC'de %30 yanıt
 - Şiddetli lokal BCC'de %43 yanıt
 - Metastatik BCC'de %18 progresyon

N Engl J Med 2012; 366:2171-9

Vismodegib

- Faz II çalışma
- BHNS'lu 41 hasta

	VISMODEGIB	PLASEBO
Yeni BCC oluşumu	2/yıl	29/yıl
BCC büyüklüğünde azalma	%65	%11

N Engl J Med 2012; 366:2180-8

Vismodegib-Yan etkiler

- **Teratojen** → Kadınlarda/Erkeklerde kontrasepsiyon
- Kas krampları %70
- Saç dökülmesi %60
- Tat almada bozukluk %55
- Kilo kaybı %50
- Halsizlik %40
- Bulantı %30
- Diare %30
- Amenore %30

Smo inhibitörleri ile ilgili **SORULAR**

- Diğer tedavi yöntemleriyle kombine kullanım ile etkinlik arttırılabilir mi? Nüks oranları azaltılabilir mi?
- Uzun dönem etkileri, survey üzerine etkileri nasıl?
- Tedaviye yanıt alınıp alınamayacağını önceden belirleyebileceğimiz klinik yada histopatolojik göstergeler var mı?
- Uzun dönem yan etkileri var mı?
- BCC tiplerine göre farklı yanıtlar var mı?
- Klinik düzelme elde edilince ilacın kesilmesi güvenli mi?
- Cerrahi sınırlar pozitif geldiğinde bu ilaçları kullanabilir miyiz?

Smo inhibitörleri ile ilgili **SORUNLAR**

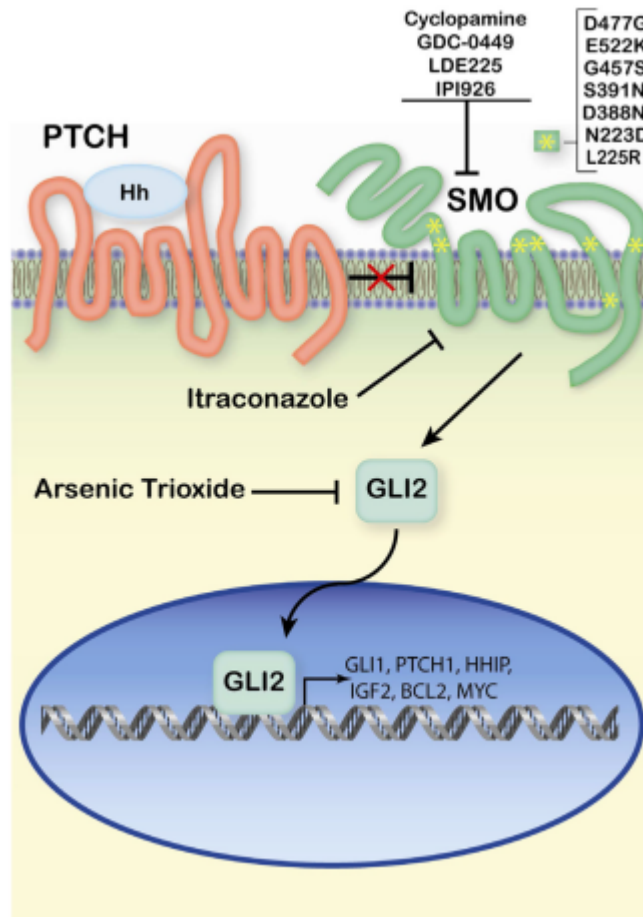
- Vismodegib kesildikten sonra tümörde yeniden büyüme
 - Vismodegib ile tümörü küçült → cerrahi
- Vismodegib kullanımı sırasında
 - İki hastada keratoakantom
 - Üç hastada SCC gelişimi

Smo inhibitörleri ile ilgili

SORUNLAR

- Sporadik şiddetli/metastatik BCC'lerde %50 yanıt
- Vismodegib tedavisinde ort. 56. haftada olguların %20'sinde ilaca direnç
 - Direnç gelişiminde P13K yolağı etkili
 - İkinci jenerasyon Smo inhibitörleri üzerinde çalışmalar

Itraconazole and arsenic trioxide inhibit hedgehog pathway activation and tumor growth associated with acquired resistance to smoothed antagonists



- Itrakonazol ve arsenik de Hedgehog yolak inhibisyonu
- Diğer Smo inhibitörlerine dirençli tümörlerde etkili



Tedavi-Güncel

- Hedgehog yolak inhibitörleri
- **EGFR antagonisti (Setuksimab)**

Setuksimab (Erbitux®)

- Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) antagonisti

EGFR aktivasyonu



Hücre içi tirozin kinaz otofosforilasyonu



Hücre siklusunda hızlanma

Anjiogenezde artış

Apoptozda azalma

Research Paper

Cetuximab in Refractory Skin Cancer Treatment

Sini J Kalapurakal¹, James Malone^{4,6}, K. Thomas Robbins^{4,6}, Lucinda Buescher⁵, John Godwin^{2,6}, Krishna Rao^{2,3,6} ✉

Table 1: Patient characteristics.

Characteristics	All patients	Basal cell carcinoma	Squamous cell carcinoma
Number of patients	8	4	4
Median age	79 (38-89)	84 (45-87)	71.5 (38-89)
History of Gorlin syndrome	3	3	0

BCC'de

%50 tam yanıt

%50 kısmi yanıt

İlaç kesilince olguların tümünde
nüks

Özet

- Patogenezde Hedgehog yolağının aktivasyonu önemli
- Hedefe odaklı tedaviler gündemde
- Vismodegib ilk FDA onaylı Smo inhibitörü
 - Etkinlik sınırlı
 - Yan etkiler fazla
 - Direnç gelişimi
- Yeni Hedgehog yolak inhibitörleri geliştirilme aşamasında