

VISMODEGIBE NO TRATAMENTO DE PACIENTE COM CARCINOMA BASOCELULAR LOCALMENTE AVANÇADO

Ayres Cavalcanti da Cunha, Dolival Lobão, Ludmila Porfírio, Ana Beatriz Albeny Coelho, Gustavo Costa Verardino, Jorge Machado

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) Rio de Janeiro - Brasil

Palavras-chaves: vismodegibe, carcinoma basocelular avançado, via hedgehog, terapia alvo

INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular representa 80% dos cânceres de pele não melanoma. Ocorre principalmente em indivíduos de pele clara, de meia-idade até idosos, mais comum em homens. Entretanto a incidência está aumentando em mulheres, principalmente jovens. A exposição solar é o principal fator de risco, sendo a maioria das lesões localizadas na cabeça e no pescoço. O tratamento cirúrgico cura a maioria dos casos. Uma minoria, porém, pode evoluir para quadros avançados (localmente avançado e metastático), debilitantes e desfigurantes, para os quais a cirurgia e/ou radioterapia são inadequadas. Nos casos esporádicos de carcinoma basocelular, 90% apresentam mutação da via hedgehog. Para os tumores avançados, portanto, o vismodegibe, medicamento inibidor oral e seletivo da via hedgehog, oferece benefício clínico substancial. Foi aprovado em 2012 pelo FDA e em 2016, no Brasil, pela ANVISA para tratamento de carcinoma basocelular avançado cuja cirurgia e radioterapia sejam inadequadas. Ele é aprovado e disponível em mais de 60 países. Eficaz em todos subtipos histológicos de carcinoma basocelular.

JUSTIFICATIVA

Relato de paciente com resposta completa com vismodegibe para tratamento de carcinoma basocelular localmente avançado.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 64 anos, branca, casada, natural de Natal - RN, residente do RJ. A queixa principal foi de um "tumor na face". Apresentava lesão tumoral ulcerada com bordas infiltradas, de aproximadamente 10 cm, localizada na região orbitária direita, já invadindo pálpebras e se estendendo para região frontal, pré auricular, zigomática e masseteriana (Figura 1). Evolução de 8 anos, sem tratamento prévio. O diagnóstico histopatológico foi de carcinoma basocelular ulcerado com componente nodular e infiltrativo (Figura 2). A ressonância nuclear magnética mostrava invasão tumoral dos tecidos adjacentes à pele (Figuras 3: A e B). Encaminhada para avaliação pela Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço em maio de 2018, que, pela extensão da lesão, indicou exenteração orbitária. O tratamento cirúrgico levaria à cegueira total, visto que, a paciente já apresentava amaurose do olho esquerdo por glaucoma. Diante do quadro, a Seção de Dermatologia avaliou a paciente e indicou tratamento com vismodegibe. Os exames complementares solicitados antes do início da terapêutica estavam dentro dos limites de normalidade. Iniciou-se o inibidor da via de hedgehog em agosto de 2018. Os exames complementares solicitados para acompanhamento mostraram apenas aumento transitório de CPK (Tabela 1). Os efeitos adversos observados foram: perda de peso e alopecia (grau I); disgeusia e câimbra (grau II). Paciente encaminhada à Nutrição para suporte nutricional e manejo do quadro de disgeusia. Para as câimbras foi prescrito ciclobenzaprina 5 mg via oral de 8/8h, fisioterapia, exercícios de alongamento e aumento da hidratação oral. A lesão tumoral foi diminuindo progressivamente com regressão total da lesão após nove meses de tratamento (Figuras 4 e 5). Paciente permanece em acompanhamento ambulatorial, sem evidência clínica de progressão de doença e toxicidade tolerável. Mantém uso contínuo de vismodegibe 150 mg via oral, conforme preconizado em bula.



Figura 1 - Lesão tumoral ulcerada, bordas infiltradas, na região orbitária direita, invadindo pálpebras.

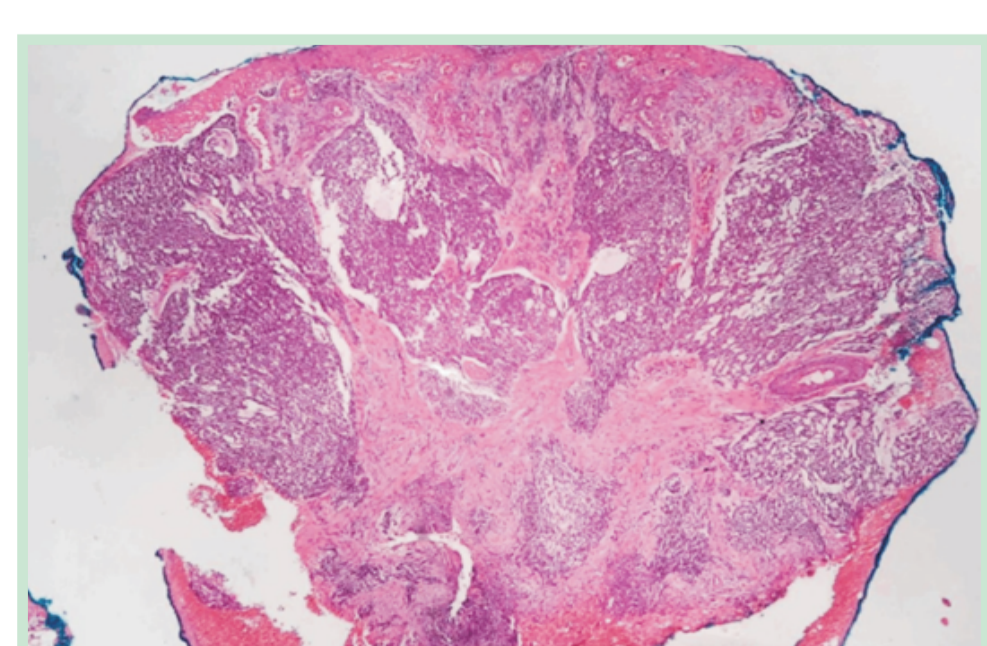


Figura 2 - Laudo histopatológico de carcinoma basocelular ulcerado com componente nodular e infiltrativo.



Figura 3 - A: Área de ulceração com infiltração das pálpebras compressão do globo ocular; B: Meio de contraste: lesão tumoral com íntimo contato com músculo reto lateral e invasão da glândula lacrimal.

| Mês | Junho | Setembro | Novembro | Janeiro |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Hemácias /l | 4.570.000 | 4.550.000 | 4.720.000 | 4.770.000 |
| Hemoglobina g/dl | 13,3 | 12,8 | 13,24 | 13,45 |
| Hematócrito % | 40,1 | 38,77 | 40,28 | 41,37 |
| Leucócitos /l | 6700 | 7380 | 7730 | 7180 |
| Plaquetas k/l | 324.000 | 308.000 | 279.000 | 282.000 |
| Cálcio mg/dl | 9,3 | 9,4 | 9,8 | 9,7 |
| Fósforo mg/dl | 3,8 | 3,8 | 4,3 | 4,5 |
| Ureia mg/dl | 33 | 25 | 31 | 41 |
| Creatinina mg/dl | 0,8 | 0,9 | 1,0 | 0,9 |
| CPK UI/l | 106 | 103 | 232 | 154 |
| TGOUI/l | 23 | 15 | 19 | 24 |
| TGP UI/l | 19 | 13 | 16 | 23 |
| Gama GT UI/l | 44 | 31 | 35 | 35 |
| FA UI/l | 79 | 70 | - | - |

Tabela 1 - Exames complementares com aumento transitório de CPK no mês de novembro de 2018.

| Eventos adversos | Mecanismo | Gravidade (1 a 5) | Manejo |
|-----------------------|--|-------------------|--|
| Disgeusia | Via Hedgehog ativa nas papilas gustativas | I e II | Acompanhamento Nutricional |
| Câimbras | Via Hedgehog ativa no músculo e Sistema Nervoso Periférico (72% dos pacientes, > à noite, membros inferiores > membros superiores, diartrose, várias vezes por semana) | I e II | Fisioterapia Hidratação Amlodipino (10 mg/dia) Ciclobenzaprina (5 mg 8/8h) (bula: 10 a 40 mg 2 a 4 x/dia) Gabapentina (600 mg 3x/dia) |
| Alopecia | Via hedgehog ativa no ciclo capilar (60% dos pacientes, pode afetar cabelos e pelos do corpo) | I e II | Minoxidil tópico (2 a 5 %) |
| Diminuição do apetite | Relacionado à disgeusia | I e II | Acompanhamento Nutricional |
| Perda de peso | Relacionado à disgeusia (alguns pacientes já mal nutridos antes de iniciar o tratamento) | I e II | Acompanhamento Nutricional |

Tabela 2 - Principais eventos adversos relacionados ao uso do vismodegibe.



Figura 4 - Visão frontal de antes e depois de nove meses de tratamento.



Figura 5 - Visão lateral de antes e depois de nove meses de tratamento.

DISCUSSÃO

A mutação relacionada à via hedgehog está presente em 90 % dos carcinomas basocelulares esporádicos. Nos casos avançados, em que a cirurgia e a radioterapia estão contra-indicadas pela grande morbidade e deformidade, o vismodegibe é a terapêutica de escolha. É um inibidor da via hedgehog, de primeira classe, oral e seletivo, utilizado continuamente na dose de 150 mg via oral. Bloqueia SMO levando a uma redução da proliferação tumoral e um aumento na apoptose. Os eventos adversos são geralmente leves à moderados (Grau I e II) e de manejo relativamente simples. Os mais comuns estão relacionados na Tabela 2. Apresentamos um caso de carcinoma basocelular avançado com resposta completa ao tratamento com vismodegibe. Os eventos adversos são auto limitados após suspensão do medicamento. Apesar da resposta completa, a medicação deverá ser mantida até que a doença progrida ou até que a paciente apresente efeito colateral intolerável. Portanto mais estudos se fazem necessário para estabelecer o tempo de permanência do uso da medicação após a involução completa do tumor.

CAAE: 71489817.8.0000.5274

REFERÊNCIAS

- Basset-Se' guin et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. European Journal of Cancer. 2017; 86: 334-348.
- U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. 2017.
- Fife, Herd, Lalondrelle et al. Managing adverse events associated with vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma. Future Oncol. 10.2217/fo-2016-0296.
- Belum V R et al. Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. Annals of Oncology 00: 1-7, 2015. doi:10.1093/annonc/mdv390.
- Dréno B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2017.
- Pinton P. et al. Vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma: indications for clinical practice. Future Oncol. 2015; 1429-1435.
- Sekulic A et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal Cell Carcinoma. The New England Journal of Medicine. 2015; 366:2171-9.
- Bula Erivedge. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>