

Martin Laimer, Johann Bauer

Polo-1-Kinase-Hemmer Rigosertib als Behandlungsmöglichkeit für das Plattenepithelkarzinom bei rezessiv dystropher Epidermolysis bullosa

Univ.-Klinik für Dermatologie und Allergologie und EB-Haus Austria, Uniklinikum der Paracelsus Medizinischen Universität Salzburg

Martin Laimer, Johann Bauer

Polo-1 kinase inhibitor rigosertib for squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa

University Clinic for Dermatology and Allergology and EB-House Austria, University Hospital of Paracelsus Medical University Salzburg

Laimer M, South AP, Mayr E, Kitzmueller S, Banner L, Alexander M, Hosler L, Yang H, Parris M, Arora M, Zimmermann G, Schweighofer-Zwink G, **Bauer JW***, Nikbakht N*. Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Associated Advanced/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Br J Dermatol*. 2025 May 29;lajaf205. doi:10.1093/bjd/ljaf205. Epub ahead of print. PMID: 40439508.

*J.W.B. and N.N. contributed equally.

Die Studie

Rigosertib, ein polo-like kinase 1 (PLK1) Inhibitor, zeigte in dieser offenen, nicht kontrollierten Phase-2-Studie ein objektives Tumorsprechen in 4 von 5 Patienten mit rezessiv-dystropher Epidermolysis bullosa (RDEB), die unter lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem bzw metastatischem und auf die Behandlung mit therapeutischem Standard refraktärem Plattenepithelkarzinom der Haut (PLECA) litten.

Die Teilnehmenden (mittleres Alter 23 Jahre) wurden über zwei parallel durchgeführte Studien in Österreich und den USA rekruiert (EudraCT No.: 2016-003832-19/NCT03786237; NCT04177498). Sie erhielten entweder Rigosertib in oraler Form (n=2; 560 mg 2×tgl. an Tag 1-21 eines 28-tägigen Zyklus für insgesamt 13 Zyklen) oder eine intravenöse Gabe (n=2; 1800 mg/24 h als kontinuierliche Infusion über 72 h an Tag 1-3 eines zunächst 14-tägigen, ab 9. Zyklus 28-tägigen Zyklus über insgesamt 52 Wochen). Ein Patient erhielt eine Kombination aus oraler und – bei subtherapeutischen pharmakokinetischen Plasmaspiegeln von Rigosertib – nachfolgend intervenöser Therapie.

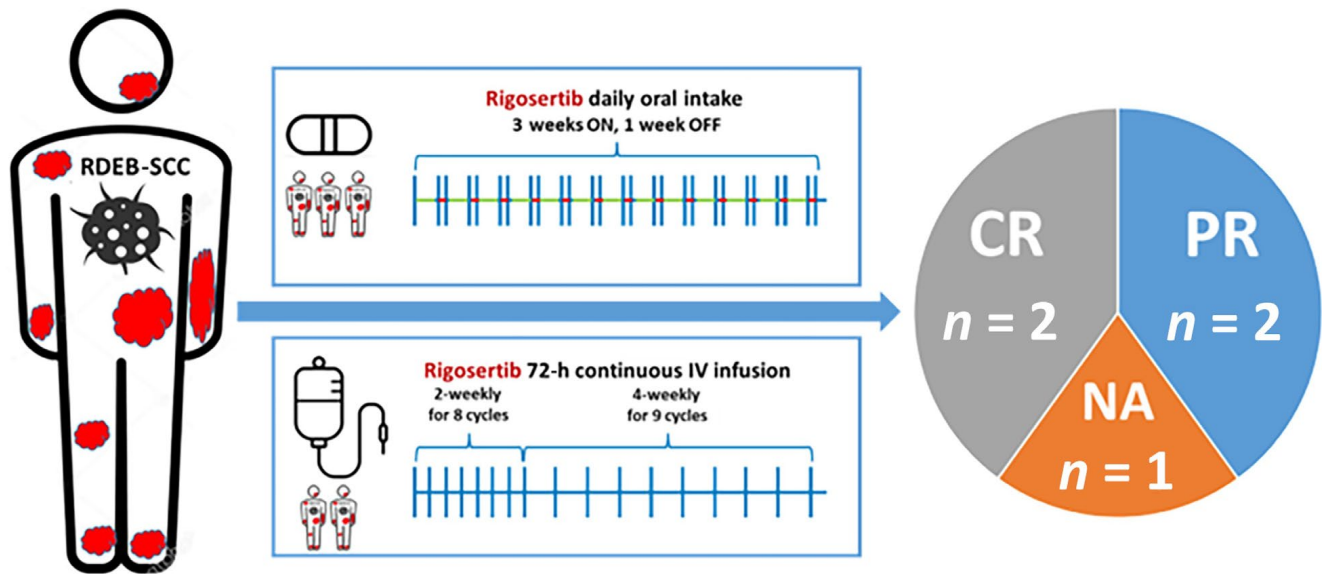
Teilnehmende wurden nach RECIST- und/oder EORTC-Kriterien sowie klinisch und histologisch evaluiert. Ein Patient beendete frühzeitig die Studie aufgrund von nicht in Zusammenhang mit der Testsubstanz stehenden RDEB-assoziierten Komplikationen und konnte somit in der protokollgemäßen Auswertung nicht berücksichtigt werden. Von jenen vier Personen, die zumindest zwei Zyklen der Therapie durchlaufen hatten, erreichten zwei ein komplettes, zwei weitere ein partielles Ansprechen. Aus der ersten Gruppe, von der alle Probanden

The study

Rigosertib, a polo-like kinase 1 (PLK1) inhibitor, showed objective tumor response in 4 out of 5 patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) who suffered from locally advanced, unresectable or metastatic squamous cell carcinoma of the skin (PLECA) that had been refractory to prior therapeutic treatment.

The participants (mean age 23 years) were recruited through two parallel studies conducted in Austria and the USA (EudraCT No.: 2016-003832-19/NCT03786237; NCT04177498). They received either oral rigosertib (n=2; 560 mg twice daily on days 1-21 of a 28-day cycle for a total of 13 cycles) or intravenous administration (n=2; 1800 mg/24 h as a continuous infusion over 72 h on days 1-3 of an initial 14-day cycle, followed by a 28-day cycle from cycle 9 onwards for a total of 52 weeks). One patient received a combination of oral and , subsequently to subtherapeutic pharmacokinetic plasma levels of rigosertib—subsequent intravenous therapy.

Participants were evaluated according to RECIST and/or EORTC criteria as well as clinically and histologically. One patient discontinued the study early due to RDEB-associated complications unrelated to the test substance and could therefore not be included in the protocol-based evaluation. Of the four individuals who had undergone at least two cycles of therapy, two achieved a complete response and two achieved a partial response. In the first group, in which all subjects completed more than



Grafische Zusammenfassung der Publikation; Graphical abstract of the publication

mehr als sechs Therapiezyklen absolvierten, entwickelte ein Patient keine weiteren Läsionen in der 15-monatigen Nachbeobachtungszeit, beim zweiten kam es erst im Verlauf dieser zu einem Lokalrezidiv. In der zweiten Gruppe trat bei einer bereits zu Studienstart von fortgeschrittener Tumorkachexie gekennzeichneten Patientin unter Therapie eine signifikante Tumornekrose auf, die mit einem frei liegenden Knochen einherging und eine Amputation der betroffenen Extremität erforderte. Im postoperativen Intervall traten dann frühzeitig insbesondere im regionalen Haut-Weichteil-Gewebe, aber auch nodal, pulmonal, peritoneal, retroperitoneal und perihepatische Metastasen auf. Der vierte Patient erreichte zwar ein partielles Ansprechen, musste jedoch aufgrund von logistisch bedingten Abweichungen vom Therapieplan die Studie beenden.

Rigosertib zeigte in der klinischen Testung ein akzeptables Sicherheitsprofil in diesem hochvulnerablen, multimorbiden Patientenkollektiv. Die meisten Nebenwirkungen betrafen urogenitale Beschwerden (toxisch-irritative Zystitis, Hämaturie), die durch Dosisanpassungen von Rigosertib und symptomatischen Maßnahmen kontrolliert werden konnten. Keinen negativen Einfluss hatte die Behandlung auf die Lebensqualität der Betroffenen.

Kommentar

RDEB ist eine seltene mechanobullöse Genodermatose. Bi-allele Nonsense-Mutationen im COL7A1-Gen führen zum vollständigen Verlust der Funktion wichtiger Strukturkomponenten der Basalmembranzzone, welche die Verankerung von Epidermis und Dermis insbesondere an Haut und Schleimhäuten gewährleisten [1]. Patienten leiden unter exzessiver Hautfragilität mit u.a. generalisierter Blasenbildung, chronischen Wunden, Infektanfälligkeit und progressiven motilitäts-einschränkend-mutilierenden Vernarbungen. Extrakutane Genexpression bedingt neben sekundären Komplikationen

six cycles of therapy, one patient developed no further lesions during the 15-month follow-up period, while the second patient experienced a local recurrence during this period. In the second group, a patient who already had advanced tumor cachexia at the start of the study experienced significant tumor necrosis during therapy, which was accompanied by exposed bone and required amputation of the affected limb. In the postoperative interval, metastases occurred early, particularly in the regional skin and soft tissue, but also in the regional lymph nodes, lungs, peritoneum, retroperitoneum, and perihepatically. The fourth patient achieved a partial response but had to discontinue the study due to logistical deviations from the treatment plan.

Rigosertib showed an acceptable safety profile in clinical testing in this highly vulnerable, multimorbid patient cohort. Most side effects were related to urogenital complaints (toxic-irritative cystitis, hematuria), which could be controlled by dose adjustments of rigosertib and symptomatic measures. The treatment had no negative impact on the quality of life of those affected.

Comment

RDEB is a rare mechanobullous genodermatosis. Bi-allelic nonsense mutations in the COL7A1 gene lead to the complete loss of function of the corresponding protein, type 7 collagen, a key structural component of the basement membrane zone, which ensure the anchoring of the epidermis and dermis, especially in the skin and mucous membranes [1]. Patients suffer from excessive skin fragility, including generalized blistering, chronic wounds, susceptibility to infection, and progressive, mobility-limiting, mutilating scarring. In addition to second-

auch systemische Primärmanifestationen an anderen epithelialisierten Geweben und Organen, die eine hohe Morbidität und Mortalität verantworten. Hervorzuheben ist die namensgebende, ausgeprägte Dystrophie aufgrund der chronisch hyperkatabolen Stoffwechsellaage. Die häufigste Ursache für vorzeitigen Tod in dieser Kohorte stellen PLECAs der Haut dar, die durch einen hochaggressiven Verlauf mit ausgeprägter lokaler Destruktion und früher Metastasierung gekennzeichnet sind [2]. Die Erstdiagnose dieser Tumorerkrankung wird im Durchschnitt bereits im Alter von 29,5 Jahren gestellt, das mittlere Überleben danach beträgt nur 2,4 Jahre [3]. Diese klinischen und prognostisch ungünstigen Charakteristika unterscheiden sich grundlegend von klassischen UV-bedingten PLECAs, was auch spezielle molekulare Signaturen hinterlegen [4,5]. Hier scheint der Verlust von Kollagen Typ 7 prädisponierend ein proinflammatorisches, profibrotisches und kanzerogenes Mikromilieu zu unterhalten, das auch zu einer PLK1-Hyperaktivität führt [6,7].

Derzeit gibt es keine zugelassene Therapie für RDEB-assoziierte SCCs und die Behandlungsstandards der nicht-EB-SCCs werden dem speziellen medizinischen Bedarf dieser Patientenpopulation nicht gerecht. Wenn chirurgische Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind, zeigen die bislang angewandten therapeutischen Zugänge (bspw. Radiotherapie und Elektrochemotherapie zur lokalen Tumorkontrolle; anti-EGFR und andere zielgerichtete Regime sowie konventionelle Chemotherapie als Systemtherapien) bei den hochmorbiditen Patienten nur ein sehr begrenztes oder kurzzeitiges Ansprechen bzw. limitierende Toxizität [8]. Checkpoint-Inhibitoren, für die als Monotherapie ein Gesamtansprechen von rund 50% bei nicht-EB-PLECAs nachgewiesen wurde, kamen bislang nur anekdotisch und mit variierender Wirksamkeit bei EB-assoziierten PLECAs zum Einsatz [9-11]. Die Mutationslast dieser Tumore ist im Vergleich zu ihren UV-bedingten Konterparts deutlich geringer, was gemeinsam mit den EB-inhärenten fibrotischen Umbauprozessen im Bindegewebe, der Induktion systemisch wirkender, chronifizierter Entzündungsreaktionen und einer Immundysregulation nach Barrieredisruption sowie verändertem Mikrobiom die Immunogenität dieser Tumore nachteilig beeinflussen kann [4].

Rigosertib hemmt als polo-like kinase-1 (PLK1) Inhibitor zelluläre, u.a. über RAS/RAF/MEK Signalwege vermittelte Wachstumssignale und induziert in präklinischen RDEB-Tumorzellmodellen selektiv deren Apoptose [12]. Das aus Anwendungsstudien bei hepatozellulärem Karzinom und Retinoblastom bekannte Nebenwirkungsprofil umfasst v.a. Fatigue, Nausea, Kopfschmerz, Blutbildveränderungen, Anstieg der Leberenzyme, gastrointestinale und urologische Beschwerden.

In der vorliegenden Studie wurde Rigosertib nun erstmals als experimentelle Anti-Tumor-Therapie bei EB-SCC eingesetzt. Der Bedarf an wirksamen Interventionen ist hierbei enorm und bislang nicht spezifisch adressiert. Die nun vorgestellten frühen Daten validieren eine fundierte präklinische Rationale. Im praktischen Alltag ist insbesondere die Flexibilität hin-

ary complications, extracutaneous gene expression also causes primary systemic manifestations in other epithelialized tissues and organs, which account for high morbidity and mortality. Of particular note is the eponymous, pronounced dystrophy due to the chronic hypercatabolic metabolic state. The most common cause of premature death in this cohort are PLECAs of the skin, which are characterized by a highly aggressive course with pronounced local destruction and early metastasis [2]. The initial diagnosis of this tumor disease is made on average at the age of 29.5 years, with a median survival of only 2.4 years thereafter [3]. These clinically and prognostically unfavorable characteristics differ fundamentally from classic, UV-induced PLECAs, an observation that is also supported by specific molecular signatures [4,5]. Here, the loss of type 7 collagen is implicated to predispose to a proinflammatory, profibrotic, and carcinogenic microenvironment, which is also associated with a PLK1 hyperactivity [6,7].

There is currently no approved therapy for RDEB-associated SCCs, and the treatment standards for non-EB SCCs do not meet the particular medical needs of this patient population. When surgical treatment options have been exhausted, the therapeutic approaches used to date (e.g., radiotherapy and electrochemotherapy for local tumor control; anti-EGFR and other targeted regimens as well as conventional chemotherapy as systemic therapies) show only a very limited and short-term response or high toxicity/poor tolerability in highly morbid patients [8]. Checkpoint inhibitors, which, as single treatment, have been shown to have an overall response rate of around 50% in non-EB PLECAs, have so far only been used anecdotally and with varying efficacy in EB-associated PLECAs [9-11]. The mutational burden of these tumors is significantly lower than that of their UV-induced counterparts, which, together with the EB-inherent fibrotic remodeling processes in the connective tissue, the induction of systemic, chronic inflammatory reactions and immune dysregulation after barrier disruption, as well as an altered microbiome, can adversely affect the immunogenicity of these tumors [4].

As a polo-like kinase-1 (PLK1) inhibitor, rigosertib inhibits cellular growth signals mediated, by RAS/RAF/MEK signaling pathways and selectively induces apoptosis in preclinical RDEB tumor cell models [12]. The side effect profile known from clinical studies in hepatocellular carcinoma and retinoblastoma mainly includes fatigue, nausea, headache, blood count changes, elevated liver enzymes, and gastrointestinal and urological complaints.

In the present study, rigosertib was used for the first time as an experimental anti-tumor therapy in EB-SCC. The need for effective interventions in this area is enormous and has not yet been specifically addressed. The early data now presented validate a sound preclinical rationale. In everyday practice, flexibility regarding the possi-

sichtlich der möglichen Administrationswege (oral/parenteral) ein wesentlicher Vorteil, da sowohl die gastrointestinale Beteiligung bei RDEB mit Dysphagie und Malabsorption als auch der eingeschränkte Venenzugang aufgrund der Wundflächen und progressiver Hautfibrosierung sowie das erhöhte Infektionsrisiko von Verweilkanülen individuelle Anpassungen in der (längerfristig intensivierten) Versorgung von EB-SCC-Patienten erfordern. Die Seltenheit der Erkrankung und sich stetig weiterentwickelnde leitlinienbasierte Therapiealgorithmen schränken die Zahl eligibler und in einem angemessenen Zeitrahmen rekrutierbarer Patienten signifikant ein. Deshalb wird die notwendige Bestätigung dieser frühen Effektivitätshinweise ebenso wie die Bestimmung deren Stellenwertes im z.B. neoadjuvanten Setting, einen internationalen, multizentrischen Validierungsansatz und entsprechende Ressourcen benötigen – Aufwendungen, die auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen oft kritisch-selektiv wirken.

Eine wesentliche Erkenntnis der Studie ist schließlich, dass die Objektivierung des Tumoransprechens durch bildgebende Verfahren einen multimodalen Zugang erfordert. Insbesondere inzipiente oder auch residuale Tumorerkrankungen lassen sich klinisch, radiographisch und auch nuklearmedizinisch nur eingeschränkt von chronisch-entzündlichen Hintergrundsignalen läsionaler Haut oder reaktiver Hypergranulationen des Wundgrundes abgrenzen, die noch dazu jeweils einer natürlichen Fluktuation unterliegen. Zudem kann es dadurch zu einer unspezifischen Aufnahme von Isotop-Markern kommen. Deshalb ist für eine bessere diagnostische Sensitivität und Spezifität eine kombinierte Bewertung von klinischen, photographischen, radiographischen (RECIST 1.1. für CT-Scans), metabolischen (EORTC-Kriterien mit SUVmax-Analyse für PET-Scans) und histologischen Befunden anzustreben. Zukünftig werden möglicherweise KI-unterstützte morphologische Analysen in Kombination mit molekularen Daten (z.B. nicht-invasiv über Abstriche gewonnene miRNA-Signaturen von Wundarealen [13]) die diagnostische Genauigkeit noch deutlich erhöhen und die Perspektive einer früheren Diagnose und damit prognoserelevant rascheren Intervention konkretisieren.

Offenlegung

Diese Studie wurde von Debra International unter Beteiligung von Debra Austria, Debra of America, Cure EB und Debra UK finanziert. Laimer, South, Bauer und Schweighofer-Zwink erhielten Beratungshonorare und Zuschüsse von Onconova (nunmehr Traws) Therapeutics, Inc., welche die Studienmedikation zur Verfügung stellte. Parris und Arora affilierten als Mitarbeiter von Onconova.

Zugehörigkeit

Beide Autoren: Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie/EB Haus Austria der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, Uniklinikum Salzburg, Campus LKH, Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Österreich

ble routes of administration (oral/parenteral) is a particular advantage, as both gastrointestinal involvement in RDEB with dysphagia and malabsorption, as well as limited venous access due to wound areas and progressive skin fibrosis, in addition to the increased risk of infection from indwelling catheters require individual adjustments in the (long-term intensive) care of EB-SCC patients. The rarity of the disease and constantly updated guideline-based treatment algorithms significantly limit the number of eligible patients who can be recruited within a reasonable time frame. Therefore, the necessary confirmation of these early data on effectiveness, as well as the determination of their significance in, for example, the neoadjuvant setting, will require corroboration in a larger, international multi-center trial and corresponding resources—expenses that are often critically selective in the field of rare diseases.

Finally, a key finding of the study is that the objectification of tumor response using imaging techniques requires a multimodal approach. In particular, incipient or residual tumor lesions can only be distinguished to a limited extent clinically, radiographically, and also metabolically from chronic inflammatory background signals of lesional skin or reactive hypergranulation of the wound bed, which are furthermore subject to natural fluctuation. In addition, the inflammatory tissue environment favours non-specific uptake of isotope markers. Therefore, for better diagnostic sensitivity and specificity, a combined evaluation of clinical, photographic, radiographic (RECIST 1.1. for CT scans), metabolic (EORTC criteria with SUVmax analysis for PET scans), and histological findings should be sought. In the future, AI-supported morphological analyses in combination with molecular data (e.g., non-invasive miRNA signatures of wound areas obtained via swabs [13]) may significantly increase diagnostic accuracy and make the prospect of earlier diagnosis and thus faster intervention relevant to prognosis a reality.

Disclosure

The study was funded by Debra International through Debra Austria, Debra of America, Cure EB, and Debra UK. Laimer, South, Bauer and Schweighofer-Zwink reported receiving consulting fees and grants from Onconova (now Traws) Therapeutics, Inc. Parris and Arora declared being employees of Onconova, which provided the study medication.

Affiliation

Both authors: University Clinic of Dermatology and Allergology/EB Haus Austria, University Hospital of the Paracelsus Medical University Salzburg, Muellner Hauptstrasse 48, 5020 Salzburg, Austria

ORCID Nummern

ML: <https://orcid.org/0000-0002-6932-0374>
 JB: <https://orcid.org/0000-0002-6085-9170>

Interessenkonflikte

ML: Forschungsunterstützung: Traws Pharma Inc/Onconova Therapeutics; Beratungshonorare: Traws Pharma Inc/Onconova Therapeutics
 JWB: Beratungshonorare: Traws Pharma Inc/Onconova Therapeutics; Chiesi Farmaceutici spa

ORCID numbers

ML: <https://orcid.org/0000-0002-6932-0374>
 JB: <https://orcid.org/0000-0002-6085-9170>

Conflict of interest

ML: Grant/Research/Clinical Trial Support: Traws Pharma Inc/Onconova Therapeutics; Consultant/Advisory Boards: Traws Pharma Inc/Onconova Therapeutics
 JWB: Consultant/Advisory Boards: Traws Pharma Inc/Onconova Therapeutics; Chiesi Farmaceutici spa

<https://doi.org/10.61783/oegdv10701>

Literatur | References

- Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol.* 2020;183:614-27.
- Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:203-11.
- Paganelli A, Giordano E, Fiorentini C, Ferrari B, Reggiani C, Garbarino F, et al. Surgical management and oncological follow-up of cutaneous squamous cell carcinomas arising in epidermolysis bullosa patients. *Int J Dermatol.* 2022;61:1171-4.
- Cho RJ, Alexandrov LB, den Breems NY, Atanasova VS, Farshchian M, Purdom E, et al. APOBEC mutation drives early-onset squamous cell carcinomas in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Sci Transl Med.* 2018;10(455).
- Ng YZ, Pourreyron C, Salas-Alanis JC, Dayal JH, Cepeda-Valdes R, Yan W, et al. Fibroblast-derived dermal matrix drives development of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cancer Res.* 2012;72:3522-34.
- South AP, Laimer M, Gueye M, Sui JY, Eichenfield LF, Mellerio JE, Nyström A. Type VII Collagen Deficiency in the Oncogenesis of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol.* 2023 Nov;143:2108.
- Filoni A, Cicco G, Cazzato G, Bosco A, Lospalluti L, Tucci M, et al. Immune Disregulation in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: A Single Pilot Study. *Life (Basel).* 2022;12(2).
- Hwang A, Kwon A, Miller CH, et al. Therapies for cutaneous squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a systematic review of 157 cases. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2024; 19:206.
- Trefzer L, Hess ME, Scholten L, Technau-Hafsi K, Meiss F, Boerries M, et al. Variable Outcome of Immunotherapy in Advanced Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Two Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv4870.
- Tang JY, Marinkovich MP, Lucas E, Gorell E, Chiou A, Lu Y, et al. A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis 6 bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:175.
- Mellerio JE, Kiritsi D, Marinkovich MP, Haro NR, Badger K, Arora M, et al. Mapping the burden of severe forms of epidermolysis bullosa - Implications for patient management. *JAAD Int.* 2023;11:224-32.
- Atanasova VS, Pourreyron C, Farshchian M, Lawler M, Brown CA, Watt SA, et al. Identification of Rigosertib for the Treatment of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Associated Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25:3384-91.
- Zauner R, Wimmer M, Atzmueller S, Proell J, Niklas N, Ablinger M, Reisenberger M, Lettner T, Illmer J, Dorfer S, Koller U, Guttman-Gruber C, Hofbauer JP, Bauer JW, Wally V. Biomarker Discovery in Rare Malignancies: Development of a miRNA Signature for RDEB-cSCC. *Cancers (Basel).* 2023 Jun 22;15:3286.