

Die Therapie des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms

Die Hedgehog-Signalweg-Hemmung

Die lokal zerstörend wachsenden Basalzellkarzinome stellen mit ihren Prädilektionsstellen in licht-exponierten Arealen (z.B. Gesicht) die häufigsten malignen Neubildungen der Haut dar. Für Patienten mit metastasierenden oder nicht operablen/zu bestrahlenden Karzinomen sowie für Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen steht mit Vismodegib ein hochspezifischer Hedgehog-Signalweg-Inhibitor zur Verfügung, durch dessen Einsatz eine deutliche Grössenreduktion der Tumoren erreicht werden kann.

ANNA I. KIRSCH, CHRISTIAN RIKLIN, CHRISTOPH U. BRAND, FABIAN J. SCHIBLER

SZO 2016; 2: 21–24.



Anna I. Kirsch

Die menschliche Haut ist von allen Organen am häufigsten von Neoplasien betroffen. Dies hat neben der Grösse des Hautorgans und dem Aufbau aus sehr verschiedenen Zelltypen vor allem mit der Exposition zu exogenen und zum Teil karzinogenen Noxen (z.B. UV-Licht) zu tun. Die meisten Hauttumore sind benigne. Einige jedoch wie das Melanom gehören zu den aggressivsten Tumoren überhaupt. Die Inzidenz der meisten Hauttumoren nimmt mit dem Alter stark zu. Gutartige Neubildungen wie seborrhoische Keratosen, solare Lentigines oder senile Angiome sind häufig und sollten als harmlose Veränderungen von malignen Tumoren unterschieden werden. Bei unklaren Fällen sollte ein Dermatologe konsultiert werden, um unnötige Eingriffe (z.B. die Exzision seborrhoischer Keratosen) oder eine Therapieverzögerung bei maligner Hauterkrankung möglichst zu vermeiden. Dank neuer Medikamente konnten in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in der Behandlung maligner Hauttumoren und ihrer Vorstufen erreicht werden.

Basalzellkarzinome

Basalzellkarzinome sind die häufigsten malignen Tumoren der menschlichen Haut und stellen bis zu 80% aller Non-Melanom-Hautkrebstypen dar (1). Die Häufigkeit steigt mit dem Alter des Patienten ungefähr linear an, meist sind Patienten ab dem 60. Lebensjahr betroffen. Prädilektionsstellen sind die chronisch lichtexponierten Areale, hier vor allem das Gesicht, aber auch Capillitium, Ohren, Hals, Dekolleté und Handrücken. Getriggert wird die Entstehung des Basalzellkarzinoms vor allem durch langjährige UV-Exposition (2), aber auch wiederholte Röntgenbestrahlungen und genetische Faktoren spielen bei der Entstehung von Basalzellkarzinomen eine nicht unbedeutende Rolle. Das Basalzellkarzinom wächst lokal zerstörend. Eine Metastasierung findet nur in den seltensten Fällen statt. Die beste Therapie des Basalzellkarzinoms ist die komplette Exzision. In speziellen Situationen, beispielsweise bei superfiziellen Basalzellkarzinomen, können auch lokale Massnahmen wie Kürettage, Kryotherapie, topisches 5-Fluorouracil, Imiquimod oder eine fotodynamische Therapie durchgeführt werden (3). Die Radiotherapie ist nach wie vor eine gute Option bei älteren (> 60 Jahren) Patienten. Bei nicht operationsfähigen Patienten respektive bei Inoperabilität des Tumors ist die Radiotherapie als Standard anzusehen (4). Therapeutische Probleme bereiten grosse, nicht operable, an schwierigen Stellen (wie etwa im Augenbereich) lokalisierte, entstellende Basalzellkarzinome oder multiple Basalzellkarzinome (z.B. beim Basalzellnävus-Syndrom). Mit Vismodegib (Erivedge®) wurde im Juni 2013 in der Schweiz ein Hedgehog-Signalweg-Inhibitor zur hochspezifischen Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms zugelassen.

ABSTRACT

Hedgehog signaling pathway inhibition in advanced basal cell carcinoma (BCC)

Large not operable, defacing or multiple BCCs cause therapeutical problems. Since June 2013, Vismodegib, a hedgehog signaling pathway inhibitor is approved for the therapy of advanced or metastasised BCC. It can be used in patients who are suffering from extended or problematically located BCC (e.g. in the face) and who are not suitable for surgery or radiotherapy, for example due to defacing results with these kind of therapies. The phase-II-study (ERIVANCE) with Vismodegib (NEJM, 2012) and its final update show a considerable diminishment regarding patients with a locally advanced BCC as well as with patients with metastases. There are several side effects, such as muscular cramps, tiredness, loss of hair, which may cause a discontinuation or an intermittent interruption of treatment. Vismodegib is embryotoxic and teratogen and should consequently not be administered during pregnancy.

Fallvignette:

Herr B., 73, mit Basalzellkarzinom am Auge

Ein 73-jähriger kaukasischer Patient stellte sich in unserer ambulanten Sprechstunde mit einem histologisch gesicherten, grossen, soliden, supraorbital und lateral des rechten Augenwinkels gelegenen Basalzellkarzinom vor. Dieses reichte von der Stirn über das Oberlid bis zum rechten Auge. Die Infiltration in die mimische Muskulatur löste eine Augenlidheberschwäche sowie ein Ektropium aus. Das Karzinom war auf dem Boden einer über 10-jährigen Verbrennungsnarbe entstanden.

Eine primäre Bildgebung mittels MRI zur weiteren Evaluation der Infiltrationstiefe des Karzinoms ergab den Befund eines flächigen ulzerierenden Tumors rechts im Oberlid und periorbital vorwiegend supratemporal mit Beteiligung der Tränendrüse, eventuell des M. rectus lateralis-Ansatzes, und kurzstreckigem unterminierendem Wachstum nach temporal und nach superior in der Ebene der mimischen Muskulatur. Die einzige Möglichkeit einer kurativen, operativen Behandlung wäre in diesem Fall eine Exenteration gewesen.

Entscheid im Tumorboard und Outcome

In unserem interdisziplinären Tumorboard entschieden wir uns, dem Patienten eine Systemtherapie mit Vismodegib vorzuschlagen mit dem Ziel einer vollständigen Remission oder einer Verkleinerung des Tumors, gegebenenfalls mit anschliessender Operation. Nach Abwägung aller Therapiemöglichkeiten stimmte der Patient der Therapie zu. Er erhält diese inzwischen seit 6 Monaten mit gutem Erfolg. Der Tumor sprach klinisch auf die Behandlung sehr gut an. Unter der Therapie kam es zu typischen, für den Patienten jedoch tolerierbaren Nebenwirkungen wie Muskelkrämpfen und leichtem Gewichtsverlust. Das Kontroll-MRI zeigte einen deutlich grössenregredienten Befund (von ca. 26 x 18 x 16 mm auf ca. 17 x 5 x 5 mm), sodass nun eine plastisch-chirurgische oder strahlentherapeutische Versorgung angegangen werden kann.



Abbildung 1: Vor Therapie mit Vismodegib



Abbildung 2: Vor Therapie mit Vismodegib



Abbildung 3: Unter Therapie mit Vismodegib



Abbildung 4: Unter Therapie mit Vismodegib

Vismodegib

Vismodegib ist die erste und derzeit einzige zielgerichtete medikamentöse Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Basalzellkarzinoms und wird oral als Hartkapsel zu 1 x 150 mg pro Tag verabreicht (5).

Es kann eingesetzt werden bei Patienten, die an grossen oder problematisch lokalisierten Basalzellkarzinomen leiden und für die eine Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen (6–8). Es kann auch bei Patienten, bei denen die wahre Grösse des Basalzellkarzinoms nach chirurgischer

oder strahlentherapeutischer Vorbehandlung weder klinisch noch mithilfe entsprechender Bildgebung abgegrenzt werden kann, verwendet werden. Zudem eignet sich der Einsatz von Vismodegib auch bei Patienten mit multiplen Basalzellkarzinomen wie zum Beispiel beim Basalzellnävus-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom) oder bei Xeroderma pigmentosum (4).

Der Hedgehog-Signalweg

Bei der Karzinogenese des Basalzellkarzinoms spielt die Hedgehog-Signalkaskade eine wesentliche Rolle insofern, als dass diese bei Erwachsenen normalerweise inaktive Kaskade bei über 90% der Patienten mit Basalzellkarzinom überaktiviert ist (9). Durch eine Reihe von fehlgeleiteten Proteininteraktionen, in den meisten Fällen zwischen dem transmembranösen Rezeptorprotein Patched-homologue-1 und dem Signalwegaktivator Smoothed (SMO), kommt es zum unkontrollierten Zellwachstum. Vismodegib bindet und hemmt das SMO-Protein (10, 11). Es handelt sich somit um einen Inhibitor der Hedgehog-Signalkaskade und hemmt gezielt das unkontrollierte Wachstum in den Basalzellkarzinomzellen (4).

Studienresultate

Die zulassungsrelevante, 2012 im «NEJM» veröffentlichte einarmige internationale multizentrische 2-Kohorten-Studie mit Vismodegib (ERIVANCE) (1, 10) konnte bei einer medianen Ansprechdauer von 7,6 Monaten sowohl bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) als auch bei Patienten mit metastasierendem Basalzellkarzinom (mBCC) ein Ansprechen in Form einer deutlichen Verkleinerung des Tumors nachweisen (12). Allerdings beruhen diese Daten nur auf einer relativ kleinen Anzahl an Patienten, und es fehlt ein Vergleichsarm. Inzwischen liegt ein finales Update (30 Monate) der pivotalen ERIVANCE-BCC-Studie vor. Im Rahmen dieses 30-Monate-Updates konnte die objektive Ansprechrate der primären Analyse bei Patienten mit laBCC und mBCC bestätigt werden. Die mediane Dauer des Ansprechens verdreifachte sich nahezu bei den Patienten mit laBCC auf 26,2 Monate und stieg bei den Patienten mit mBCC ebenfalls stark an auf 14,8 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug bei Patienten mit laBCC 12,9; bei Patienten mit mBCC 9,3 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit laBCC lag bei 93,2%, die bei Patienten mit mBCC bei 78,7%. Die 2-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit laBCC lag bei 85,5%, die bei Patienten mit mBCC bei 62,3%. Für die Patienten mit mBCC lag das Gesamtüberleben im Median bei 33,4 Monaten, für die Patienten mit laBCC war dieses noch nicht bestimmbar (da der Median nach den 30 Monaten des Updates noch nicht erreicht wurde). Das Sicherheitsprofil von Vismodegib entsprach demjenigen in der primären Analyse (13).

Im Rahmen der multizentrischen, 1227 Patienten umfassenden STEVIE-Studie (14) konnten die Ergebnisse der ERIVANCE-BCC-Studie wie etwa die Ansprechraten an Hand eines grösseren Patientengutes bestätigt werden. Die 2015 publizierte Interimanalyse mit 499 Patienten (468 laBCC, 31 mBCC) konnte bei Patienten mit laBCC eine mediane Ansprechdauer von 22,7 Monaten, bei Patienten mit mBCC eine von 10 Monaten nachweisen. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 20,2 Monate; 24,5 Monate bei Patienten mit laBCC und 13,1 Monate bei Patienten mit mBCC. 302 (66,7%) der Patienten mit laBCC zeigten ein Ansprechen auf die Vismodegib-Therapie (153 ein komplettes, 149 ein teilweises Ansprechen). 11 (37,9%) der 29 Patienten mit mBCC wiesen ebenfalls ein Ansprechen auf (2 ein komplettes, 9 ein teilweises Ansprechen). Nebenwirkungen traten bei 491 Patienten (98%) auf, bei 22% der Patienten waren die Nebenwirkungen schwerwiegend. Als häufigste Nebenwirkungen werden hier Muskelspasmen, Alopezie, Dysgeusie und Gewichtsverlust beschrieben. Während der Studie kam es zu 31 Todesfällen. Lediglich bei 2 der 31 während der Studie verstorbenen Patienten konnte ein Zusammenhang mit der Vismodegib-Therapie nicht sicher ausgeschlossen werden.

Unerwünschte Wirkungen,

Interaktionen und Kontraindikationen

Leider sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Vismodegib relativ unangenehm und können zu einem Therapieabbruch oder zumindest zur Notwendigkeit intermittierender Therapiepausen führen. Sehr häufig treten Muskelspasmen, Alopezie, verminderter Appetit, Dyspepsie, Arthralgien, Müdigkeit, Geschmacksstörungen, Übelkeit mit Diarrhö, Erbrechen und Gewichtsverlust auf. Häufig leiden die Patienten auch an Bauchschmerzen, Dehydratation, Hyponatriämie und Asthenie (15, 16).

Vismodegib ist embryotoxisch und teratogen, sodass es während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden darf. Mit dem Medikament behandelte Frauen im gebärfähigen Alter müssen doppelt verhüten und dürfen erst 2 Jahre nach Beendigung einer Therapie mit Vismodegib schwanger werden. Männer müssen während der Behandlung bis 2 Monate nach Beenden einer Vismodegibtherapie mit Kondom (am besten mit Spermiziden) verhüten und dürfen in dieser Zeit auch keinen Samen spenden (17).

Die systemische Verfügbarkeit von Vismodegib wird je nach zusätzlich gegebenem Arzneimittel erhöht oder verringert. Die Substanz kann zum Beispiel mit CYP2C9-Hemmern wie Fluconazol oder CYP-Induktoren wie Johanniskraut, Carbamazepin und Rifampicin interagieren. ▲

Dr. med. Anna I. Kirsch

(Korrespondenzadresse)
Oberärztin
Zentrum für Dermatologie und Allergologie
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern
E-Mail: anna.kirsch@luks.ch

Dr. med. Christian Riklin

Medizinische Onkologie
Tumorzentrum
Luzerner Kantonsspital

Prof. Dr. med. Christoph U. Brand

Zentrum für Dermatologie und Allergologie
Luzerner Kantonsspital

Dr. med. Fabian J. Schibler

Universitätsklinik für Dermatologie
Inselspital Bern
und
Zentrum für Dermatologie und Allergologie
Luzerner Kantonsspital

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al.: Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2171–2179.
2. Pfeifer GP, You YH, Besaratinia A.: Mutations induced by ultraviolet light. *Mutat Res.* 2005; 571 (1-2): 19–31.
3. Siddiqui MA, Perry CM, Scott LJ.: Topical methyl aminolevulinate. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5(2): 127–137.
4. Nägeli MC, Dummer R.: Vismodegib (Erivedge®). *Schweiz Med Forum* 2014; 14(13): 284–286.
5. Cirrone F, Harris CS.: Vismodegib and the hedgehog pathway: a new treatment for basal cell carcinoma. *Clin Ther.* 2012; 34(10): 2039–2050.
6. Erdem GU, Sendur MA, 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): 743–756.
7. Calzavara Pinton P, Licitra L, Peris K, Santoro A, Ascierto PA.: Vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma: indications for clinical practice. *Future Oncol.* 2015; 11(9): 1429–1435.
8. Ozgur OK, Yin V, Chou E et al.: Hedgehog Pathway Inhibition for Locally Advanced Periocular Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Nevus Syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160(2): 220–227.
9. Epstein EH.: Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 743–754.
10. 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): 927–936.
11. Keating GM.: Vismodegib: in locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. *Drugs.* 2012; 72(11): 1535–1541.
12. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD et al.: Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72(6): 1021–1026.
13. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N et al.: Long-term safety and efficacy of Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update (30-month) of the pivotal ERIVANCE BCC study. *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (suppl; abstr 9013) and Poster.
14. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R et al.: Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(6): 729–736.
15. Axelson M, Liu K, Jiang X, He K et al.: U.S. Food and Drug Administration approval: vismodegib for recurrent, locally advanced, or metastatic basal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(9): 2289–2293.
16. Proctor AE, Thompson LA, O'Bryant CL.: Vismodegib: an inhibitor of the Hedgehog signaling pathway in the treatment of basal cell carcinoma. *Ann Pharmacother.* 2014; 48(1): 99–106.
17. Fachinformation Erivedge® (www.swissmedinfo.ch).