

## ONCOLOGIE

# Lokaal uitgebreid faciaal basaalcelcarcinoom met verrassende respons op R-CHOP

M.C. Urgert<sup>1</sup>, M. Nijland<sup>2</sup>, H.C.de Vijlder<sup>3</sup>, G.F.H. Diercks<sup>4</sup>, A.K.L. Reyners<sup>5</sup>, J.B. Terra<sup>6</sup>

- <sup>1</sup> Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, UMC Groningen
- <sup>2</sup> Hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Groningen
- <sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Isala klinieken Zwolle
- <sup>4</sup> Patholoog, afdeling Pathologie, UMC Groningen
- <sup>5</sup> Internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, UMC Groningen
- <sup>6</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Groningen

**Correspondentieadres:**

Merel C. Urgert  
 Universitair Medisch Centrum Groningen  
 Afdeling Dermatologie  
 Hanzeplein 1  
 9700 RB Groningen  
 E-mail: m.c.urgert@umcg.nl

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 59-jarige vrouw werd naar ons verwezen vanuit een perifeer ziekenhuis in verband met een sinds twintig jaar aanwezig, verwaarloosd, lokaal uitgebreid, faciaal basaalcelcarcinoom (BCC), met de vraag of er een indicatie was voor het starten van vismodegib. Patiënte gaf aan dat ze uit angst niet eerder een dokter had durven bezoeken, maar nu zelf inzag dat de situatie onhoudbaar was geworden.

### Dermatologisch onderzoek

Wij zagen een 12 x 16 cm sclerodermiforme plaque met teleangiëctastieën op wangen, neus en glabella, deels los van de onderlaag. Er was sprake van destructie van het kraakbeen van de neus en een riekende geur. Beide ogen toonden een ectropion met erosies (figuur 1A). In de hals beiderzijds werden vergrote lymfeklieren gepalpeerd.

### Aanvullend onderzoek

1. Histopathologisch onderzoek gelaat: velden van

atypische basaloïde cellen met randpalissadering, vorming van retractiespleten en desmoplastische stromareactie (figuur 2A). Tumorcellen kleuren positief voor BerEP4, tevens toonde Ki-67 immunokleuring een hoge proliferatie-index (figuur 2B).

2. Lymfklierpunctie hals lateraal links: granuloma-teuze ontsteking; geen maligniteit.
3. CT-hoofd/hals/thorax: irregulair aspect van oppervlakkige wekedelendefecten wang, lippen en nasaal, passend bij het histologisch aange-toonde BCC. Tevens een groot ruimte-innemend proces links in de orofarynx met een maximale doorsnede van 4,5 cm.
4. Histopathologisch onderzoek tonsil: diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), stadium II, IPI-score 0.
5. PET-CT-scan: lymfoomactiviteit in de orofarynx, sinus sferoidale links en ipsilateraal in de hals links.

### Diagnose

Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), stadium II, IPI-score 0, bij een patiënte met een lokaal uitgebreid faciaal BCC.

### Beleid en beloop

Vanwege de diagnose DLBCL werd behandeling met R-CHOP, bestaande uit een combinatie van rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednisolon, in acht cycli via de hematoloog gestart en werd de behandeling van het lokaal uitgebreid BCC uitgesteld. Vanwege het risico op superinfecties en neutropenie rondom de R-CHOP-kuren werd patiënte behandeld met *granulocyte-colony-stimulating factor* (GCS-F) en antibiotica. De behandeling verliep ongecompliceerd. Enkele weken na het einde van de behandeling toonde een PET-CT-scan een complete metabole remissie van het DLBCL en duidelijk verminderde opname van fluorodeoxyglucose (FDG) van het BCC. Bij poliklinische revisie werd een opvallende verbetering gezien van het BCC met afwezigheid van infiltratie van wangen, neus en

glabella. Het ectropion was klinisch verbeterd en patiënte had geen klachten meer van jeuk of branderigheid in de ogen (figuur 1B). Diverse biopten voor histopathologisch onderzoek van de wangen beiderzijds toonden geen aanwezigheid van het BCC (figuur 2C). Vanwege de goede klinische respons van het lokaal uitgebreid faciaal BCC op de behandeling met R-CHOP voor het DLBCL, werd een afwachtend beleid gevoerd. Gedurende negen maanden was er sprake van een stabiel huidbeeld van het gezicht, zonder uitbreiding. Na negen maanden was er een toename van de sclerodermiforme plaques diffuus verspreid over het gelaat (figuur 1C). Gezien chirurgie of radiotherapie in curatieve opzet niet haalbaar was, werd besloten te starten met vismodegib 150 mg 1dd. Na zes maanden behandeling was er sprake van een partiële respons. Er waren echter hinderlijke bijwerkingen van smaakverlies, spierkrampen, haaruitval en tintelingen. In overleg met patiënte werd besloten de behandeling te staken. Bij de laatste controle, dertien maanden na het staken van vismodegib, is er sprake van stabiele ziekte (figuur 1D).

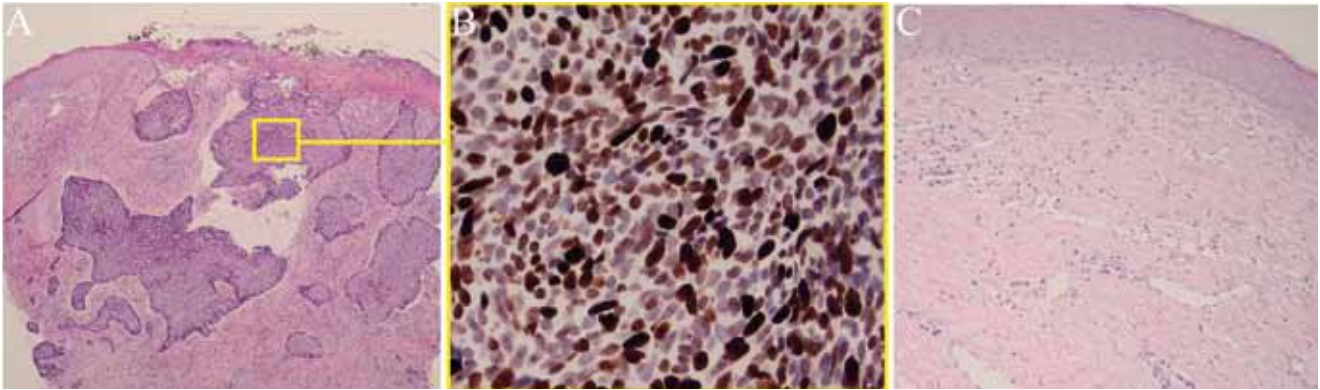
**BESPREKING**

De indrukwekkende verbetering van een lokaal uitgebreid faciaal BCC na therapie met systemische R-CHOP voor een DLBCL is niet eerder beschreven. Van prednisolon en rituximab is geen oncolytisch effect bij BCC's beschreven. Enkele casereports over vincristine in combinatie met andere chemotherapeutica laten geen effect zien.<sup>1,2</sup> Cyclofosfamide en doxorubicine zijn, in combinatie met cisplatine of carboplatine, eerder gebruikt met wisselend effect.<sup>1-9</sup> Zo werd bij doxorubicine in combinatie met cisplatine bij acht van de zeventien patiënten (waarvan zestien met lokaal uitgebreid en een patiënt met gemetastaseerd BCC) een complete respons gezien, bij vier patiënten een partiële respons en bij vier patiënten geen respons.<sup>3</sup> Cyclofosfamide is een pro-drug van 4-hydroxy-cyclofosfamide en aldofosfamide. De oncolytische werking berust op alkylering van het DNA met waarschijnlijk een effect op de G<sub>2</sub>- of S-fase van de celcyclus. Doxorubicine is een anthracycline antibioticum met oncolytische werking door verstoring van het mitoseproces. Tevens wordt de nucleïnezuursynthese (DNA, RNA) geremd.<sup>10</sup> Het is aannemelijk dat de combinatie van cyclofosfamide en doxorubicine verantwoordelijk is voor de regressie van het lokaal uitgebreid BCC in onze casus. Behandeling van een lokaal uitgebreid en/of gemetastaseerd BCC met chemotherapie is niet nieuw: eerdere reviews laten effectiviteit zien van chemotherapie op basis van platinaverbindingen (cisplatine dan wel carboplatine). Zo beschreven Moeholt et al. 46 patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC, waarbij 17 van de 46 patiënten (37%) complete respons en 21 patiënten (46%) partiële respons lieten zien. De tijd tot progressie varieerde van 9 tot meer dan 60 maanden na staken van behandeling.<sup>2</sup> Bij onze patiënt werd 9 maanden na staken van de behandeling met R-CHOP progressie



Figuur 1A. Uitgebreid BCC gelaat voor behandeling met R-CHOP. 1B. Klinische regressie BCC gelaat na behandeling met R-CHOP. 1C. Toename BCC gelaat 9 maanden na staken R-CHOP. Figuur 1D. Stabiele ziekte 13 maanden na het staken van de behandeling met vismodegib.

van het BCC gezien. Bij een groep van 20 patiënten beschreven in de literatuur met een gemetastaseerd BCC die werden behandeld met chemotherapie, werden 16 (80%) patiënten behandeld met cisplatine dan wel carboplatine, waarvan 12 patiënten in combinatie met ander chemotherapeuticum (onder andere doxorubicine, vincristine, bleomycine, methotrexaat, 5-Fluorouracil, cyclofosfamide, rituximab).<sup>1</sup> Zeven patiënten lieten goede respons zien met complete respons of stabiele ziekte, de meerderheid van patiënten toonde echter een recidief, progressie of geen respons. Chemotherapeutische behandelingen zonder platinaverbindingen, waaronder monotherapie met cyclofosfamide zijn weinig tot niet effectief.<sup>4</sup> Gezien het bijwerkingenprofiel en het ontbreken van grote gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van de behandeling van lokaal uitgebreide en gemetastaseerde BCC's met chemotherapie, is dit geen eerstekeusbehandeling. Tevens zijn de eerder beschreven chemotherapeutica geen doelgerichte systemische behandeling van het BCC. Sinds 2014



Figuur 2A. Velden atypische basaalcellen met randpallasidering, vorming van retractiespleten en desmoplastische stromareactie. 2B. Ki-immunokleuring met hoge proliferatie-index. 2C. Fibrotisch weefsel en lymfoplasmocellulair infiltraat zonder BCC na behandeling met R-CHOP.

is *targeted therapy* beschikbaar, waarbij vismodegib in Nederland is geregistreerd voor volwassen patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC, of een combinatie van beide, dat ongeschikt is voor operatief ingrijpen of radiotherapie. Vismodegib, een synthetisch kleinmolecuulremmer, remt het *smoothened* transmembraaneiwit (SMO), waardoor de Hedgehog-signaalroute wordt geblokkeerd. Deze Hedgehog-signaalroute heeft een sleutelfunctie door regulatie van celgroei en -differentiatie. Vrijwel elk BCC toont genetische veranderingen in deze signaalroute, waardoor ongecontroleerde deling in basale cellen plaatsvindt. Door mutaties in onder andere SMO kan overactivatie plaatsvinden waardoor verschillende tumoren, waaronder BCC's ontstaan. In een multicenter, open-labelstudie onder 499 patiënten met ofwel een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC werd de veiligheid en effectiviteit van vismodegib onderzocht.<sup>11</sup> Van de patiënten met een lokaal uitgebreid BCC toonden 153 complete respons (34%), 149 partiële respons (33%) en bij 118 was er sprake van stabiele ziekte (27%). Van de patiënten met gemetastaseerd BCC was dit respectievelijk 2 (7%), 9 (31%) en 10 patiënten (34%). Vrijwel alle patiënten ervaren bijwerkingen, met name spierkrampen, smaakverlies en haarverlies. Bijwerkingen treden voornamelijk op bij langdurige behandeling en zijn meestal reversibel, echter leiden frequent tot staken van de behandeling.<sup>12</sup> De gemiddelde duur van respons na behandeling met vismodegib is 24 maanden bij een lokaal uitgebreid BCC en 13 maanden bij gemetastaseerd BCC.<sup>11</sup> Een deel van de patiënten reageert echter niet op behandeling met vismodegib. Mogelijk hebben deze carcinomen een ander genetisch profiel. Activerende SMO-mutaties, mogelijk pre-existent aanwezig, die voorkómen dat vismodegib kan binden, liggen ten grondslag aan de zogenoemde secundaire resistentie. Een andere mogelijkheid is dat mutaties tijdens de behandeling kunnen ontstaan. Deze resistentie vormt een regelmatig voorkomend probleem.<sup>12</sup>

Concluderend toont deze casus een patiënte met een lokaal uitgebreid faciaal BCC met een indrukwekkende respons op behandeling met R-CHOP in verband met een diffuus grootcellig B-cellymfoom,

mogelijk op basis van de effectiviteit van de combinatie cyclofosfamide en doxorubicine. Voor lokaal uitgebreide of gemetastaseerde BCC's die ongeschikt zijn voor chirurgische behandeling of radiotherapie is vismodegib eerstekeusbehandeling. Echter, indien geen of onvoldoende respons op vismodegib, zou chemotherapie in individuele gevallen na zorgvuldige overwegingen ingezet kunnen worden.

## LITERATUUR

1. McCusker M, Basset-Seguín N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014;50:774-83.
2. Woods RL, Stewart JF. Metastatic basal cell carcinoma: report of a case responding to chemotherapy. *Postgrad Med J* 1980;56:272-3.
3. Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, Hansen O. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma—a review of the literature. *Acta Oncol* 1996;35:677-82.
4. Pfeiffer P, Hansen O, Rose C. Systemic cytotoxic therapy of basal cell carcinoma. A review of the literature. *Eur J Cancer* 1990;26:73-7.
5. Chawla SP, Benjamin RS, Ayala AG, Carrasco CH, Hong WK, Martin RG. Advanced basal cell carcinoma and successful treatment with chemotherapy. *J Surg Oncol* 1989;40:68-72.
6. Costanza ME, Dayal Y, Binder S, Nathanson L. Metastatic basal cell carcinoma: review, report of a case, and chemotherapy. *Cancer* 1974;34:230-5.
7. Guthrie TH, Porubsky ES. Successful systemic chemotherapy of advanced squamous and basal cell carcinoma of the skin with cis-diamminedichloroplatinum III and doxorubicin. *Laryngoscope* 1982;92:1298-9.
8. Guthrie TH, Jr, McElveen LJ, Porubsky ES, Harmon JD. Cisplatin and doxorubicin. An effective chemotherapy combination in the treatment of advanced basal cell and squamous carcinoma of the skin. *Cancer* 1985;55:1629-32.
9. Guthrie TH, Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1990;8:342-6.
10. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Boussard

- T, McLeod H, Klein TE, et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:440-6.
11. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno 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;16:729-36.
12. Reinders M, Terra J, Reyners A, Aarts M, de Haas E, Mosterd K. Vismodegib voor gevorderd basaalcelcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:D187.

### SAMENVATTING

Hoogrisicobasaalcelcarcinoom (BCC) in het gelaat wordt doorgaans chirurgisch behandeld, bij voorkeur met Mohs micrografische chirurgie. Symptomatisch gemetastaseerde of lokaal uitgebreide BCC's die ongeschikt zijn voor chirurgische behandeling of radiotherapie kunnen systemisch behandeld worden met vismodegib of sonidegib. Systemische chemotherapie met R-CHOP wordt frequent gebruikt in de behandeling van non-hodgkin B-cellymfomen. De effectiviteit van deze middelen bij de behandeling van BCC is onbekend. Deze casus toont een indrukwekkende klinische en histopathologische respons op een lokaal uitgebreid BCC in het gelaat bij een patiënt met een diffuus grootcellig B-cellymfoom behandeld met R-CHOP.

### TREFWOORDEN

basaalcelcarcinoom – R-CHOP – systemische chemotherapie – diffuus grootcellig B-cellymfoom – vismodegib

### SUMMARY

Treatment of choice for high risk basal cell carcinoma (BCC) of the face is Mohs micrographic surgery. Radiotherapy can be applied when surgery will result in cosmetic and/or functional morbidity. Patients with locally advanced or metastatic BCC can be treated with vismodegib or sonidegib. R-CHOP is used frequently in the treatment of several B-cell non-Hodgkin lymphomas, but effectiveness in the treatment of BCC is unknown. Here we present an impressive clinical and histological response of a locally advanced BCC of the face after treatment with R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma.

### KEYWORDS

basal cell carcinoma – R-CHOP – diffuse large B-cell lymphoma – systemic chemotherapy – vismodegib

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen