Gevorderd basaalcelcarcinoom: de mogelijkheden van hedgehog-remmers

Anne Fledderus[1], Anna Patsea[2], Klara Mosterd[3]

Vrijwel iedere dermatoloog behandelt basaalcelcarcinomen, maar slechts een enkeling ziet een patiënt met een zodanig gevorderd basaalcelcarcinoom dat chirurgie of radiotherapie geen optie meer is. Deze patiënten kunnen verwezen worden voor behandeling met hedgehog pathway inhibitors (HHI's), een systemische therapie die in Nederland slechts bij een handvol nieuwe patiënten per jaar wordt ingezet. Wat gebeurt er nadat de patiënt is verwezen? Welke resultaten zijn te verwachten en hoe wordt omgegaan met de vaak aanzienlijke bijwerkingen? In dit artikel bespreken we de werkingsmechanismen, indicaties, effectiviteit en praktische uitdagingen van HHI-behandeling, geïllustreerd aan de hand van een patiëntencasus.

Introductie

De behandeling van een basaalcelcarcinoom (BCC) is één van de meest voorkomende werkzaamheden van de dermatoloog. [1] Zeldzamer is het echter wanneer basaalcelcarcinomen uitbreiden en 'buiten de lijntjes' groeien. Een gevorderd basaalcelcarcinoom wordt gekenmerkt door lokaal destructieve groei en kan in zeldzame gevallen metastaseren. [2] Wanneer een patiënt met een gevorderd BCC niet in aanmerking komt voor chirurgie of radiotherapie, kan de tumor systemisch behandeld worden met één van de hedgehog pathway inhibitors (Hedgehog-remmers, HHI's), vismodegib of sonidegib. [2] Naast lokaal gevorderde en gemetastaseerd BCC's, kunnen HHI's meerdere tumoren tegelijk behandelen, zoals bij patiënten met het basaalcelnaevussyndroom. [3]

Casus

Een vrouw van 67 jaar presenteerde zich op de polikliniek dermatologie in het MUMC+ met een gevorderd BCC in het gelaat. Patiënte had sinds ongeveer twintig jaar een afwijking ter hoogte van de rechter mediale ooghoek, die tien jaar later histopathologisch werd bevestigd als solide en deels micronodulair BCC (afbeelding 1). Destijds zag zij af van behandeling met Mohs-chirurgie vanwege angst voor de ingreep en de mogelijke cosmetische gevolgen. Inmiddels was sprake van uitgebreide groei naar het rechteroog met verminderd zicht, en patiënte vreesde uitbreiding naar het linkeroog (afbeelding 2). Om volledig verlies van gezichtsvermogen te voorkomen, wenste patiënte nu wel behandeling.

Bij lichamelijk onderzoek werd een uitgebreide necrotiserende tumor gezien met een diameter van circa 8 cm, gelokaliseerd



Afbeelding 1. Basaalcelcarcinoom perioculair rechts bij eerste presentatie.



Afbeelding 2. Lokaal gevorderd basaalcelcarcinoom perioculair rechts bij start Hedgehog-remmer, met een uitgebreide necrotiserende tumor.

1. Aios, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht
2. Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht
3. Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+ Comprehensive Cancer Centre, Maastricht en GROW Research Institute for Oncology and Reproduction, Maastricht University, Maastricht

over de gehele neusrug met uitbreiding naar de linker mediale ooghoek. Daarnaast was er betrokkenheid van zowel het boven- als onderooglid rechts, met verdenking van betrokkenheid van de rechter oogbol, die een glazig aspect vertoonde. Perifeer van de tumor werd een glanzende erythemateuze rand gezien, met typische arboriserende vaten bij de dermatoscopie.

MRI van het aangezicht toonde uitbreiding van de tumor naar de rechter extraconale ruimte, betrokkenheid van de rechter oogbol en uitbreiding naar de linker ooghoek, met nauwe betrokkenheid van de musculus rectus medialis beiderzijds.

Op basis van de histopathologische en radiologische bevindingen werd de diagnose cT4b solide basaalcelcarcinoom van het aangezicht gesteld, met betrokkenheid van de neus en het rechteroog, en verdenking op uitbreiding richting het linkeroog. De casus werd besproken in het multidisciplinair overleg, waarin de voorkeursbehandeling bestond uit een neusamputatie gecombineerd met een exenteratio orbitae rechts, gevolgd door postoperatieve radiotherapie, waarbij er niet kon worden gegarandeerd dat het linkeroog gespaard zou blijven. Als alternatief werd systemische behandeling met HHI's besproken. Na meerdere gesprekken met de KNO-arts, oncologisch chirurg en oncoloog koos de patiënte voor behandeling met HHI's. Voor haar was behoud van zelfstandigheid van groot belang; zij gaf aan dat zij bij volledig verlies van het gezichtsvermogen een euthanasietraject zou overwegen.



Afbeelding 3. Na acht maanden behandeling met vismodegib, forse afname van de tumor zichtbaar.

Behandeling met vismodegib 1dd150mg werd gestart waarna al na vier weken het eerste klinisch effect zichtbaar was; de tumor was aanzienlijk vlakker geworden. Op dat moment had patiënte nog geen bijwerkingen. In de daaropvolgende maanden trad een indrukwekkende tumorregressie op (afbeelding 3). De linker mediale ooghoek en linker neusvleugel waren klinisch volledig vrij van tumor. Op de neusrug resteerden slechts crustae, histologisch passend bij regressie van de tumor.
Gedurende de behandeling ontwikkelde patiënte echter geleidelijk toenemende toxiciteit, bestaande uit fors haarverlies waarvoor zij een haarwerk droeg, persisterend smaakverlies, misselijkheid en ernstige spierkrampen. Een dosisverlaging naar een schema om de twee dagen zorgde voor een gedeeltelijke afname van de bijwerkingen, maar deze bleven ondanks deze aanpassing progressief. Na acht maanden behandeling toonde een biopt geen resterende tumor, passend bij een complete respons. Gezien deze respons, in combinatie met deze cumulatieve bijwerkingen werd de behandeling met vismodegib uiteindelijk gestaakt.

In de periode na het staken van de behandeling bleef de klinische respons behouden. Een controlebiopt negen maanden na het staken toonde geen aanwijzingen voor residuele maligniteit, en radiologische evaluatie liet een beeld passend bij remissie zien. Twee jaar na staken HHI waren er nog steeds geen tekenen van recidief (afbeelding 4).



Afbeelding 4. Twee jaar na staken van vismodegib, zonder klinische aanwijzingen voor een recidief.

Beschouwing

Bij deze patiënt konden beide ogen en daarmee de visus behouden blijven, met een goed cosmetisch en functioneel resultaat. Tegelijkertijd gaf patiënte aan dat de bijwerkingen een grote impact hadden op haar kwaliteit van leven, en uiteindelijk was de cumulatieve toxiciteit de reden om de behandeling te staken. Deze combinatie van en goede tumorrespons naast een aanzienlijke behandellast is een veelvoorkomend probleem bij patiënten die behandeld worden met een HHI.

Hedgehog-signaalroute

De Hedgehog-signaalroute speelt een essentiële rol tijdens de embryonale ontwikkeling en is betrokken bij processen zoals celgroei en cel differentiatie bij de vorming van organen en botten. [4] Verstoring van deze signalering tijdens de embryonale ontwikkeling kan leiden tot congenitale afwijkingen, terwijl overactiviteit van deze signaalroute wordt geassocieerd met het ontstaan van diverse tumoren, waaronder het basaalcelcarcinoom. [4] De naam van het gen gaat terug op fruitvlieglarven met een mutatie in deze route, die een stekelig uiterlijk krijgen dat aan een egel doet denken. Een variant kreeg het voorvoegsel Sonic, naar het gelijknamige computerspel. [5]

Behandeling met hedgehog-remmers

Er zijn momenteel twee geregistreerde medicijnen die deze signaalroute remmen, vismodegib, gedoseerd 150 mg 1×/dag en sonidegib, 200 mg 1×/dag. Directe vergelijkende trials ont-

breken, maar op grond van de beschikbare studies lijken beide middelen vergelijkbaar effectief. [6,7] In de praktijk wordt vaak al na één tot twee maanden een duidelijke tumorregressie gezien. [8]

In een retrospectieve studie binnen het Nederlandse patiëntencohort werd bij lokaal gevorderde BCC's behandeld met vismodegib in 95% van de patiënten een partiële response gezien na drie maanden, en bij 34% een volledige respons na zes maanden. [8] De mediane progressie-vrij overleving bedroeg in dit cohort ongeveer 10 maanden. [8]

Juist in BCCs in het perioculair gebied, zoals bij deze patiënte, biedt behandeling met HHI's een waardevolle oogsparende optie, waarmee een exenteratio orbitae met functieverlies vaak kan worden voorkomen. [9] Recidieven na staken van de behandeling komen echter regelmatig voor en de behandeling heeft dan ook een overwegend palliatief karakter. [10] Daarnaast kan tijdens de behandeling verworven resistentie ontstaan, meestal door mutaties in andere genen van de signaalroute, zoals het smoothened (SMO)-gen, waarbij de tumor progressie vertoont ondanks continueren van de therapie. Dit bemoeilijkt het vervolgbeleid.

Vrijwel alle patiënten ontwikkelen één of meerdere bijwerkingen, waarvan spierkrampen, gewichtsverlies, vermoeidheid, alopecia, dysgeusie (smaak anders dan verwacht) of ageusie (afwezige smaak) het meest frequent voorkomen. [6,7] Bij gebruik van HHI's kunnen verhoogde creatinekinase (CK) en leverwaarden worden waargenomen, die echter zelden leiden tot klinische consequenties. Voor sonidegib wordt een CK-bepaling geadviseerd vóór aanvang en op klinische indicatie, vanwege het zeldzame risico op rabdomyolyse. [11,12] In klinische trials, was toxiciteit bij tot 30% van de patiënten de reden van staken van de behandeling. [6,13] Goede patiëntvoorlichting en actieve begeleiding zijn daarom essentieel, waarbij dosisaanpassingen tijdig ter sprake moeten komen.

Om deze reden wordt, in samenspraak met de patiënt, steeds vaker overgestapt op een flexibel doseerschema, met behandelpauzes of verlaagde doseerfrequenties. Voor vismodegib toonde het inlassen van behandelpauzes goede effectiviteit bij patiënten met multipele BCC's. [14] Voor sonidegib is een dosering om de dag on-label goedgekeurd, vanuit het uitgangspunt dat toxiciteit een belangrijke belemmering vormt voor het voortzetten van de behandeling. [12] Ook bij deze patiënte werd de dosering verlaagd naar een schema om de twee dagen vanwege cumulatieve toxiciteit. De bijwerkingen namen hierdoor slechts gedeeltelijk af en bleven progressief, waarna de behandeling alsnog werd gestaakt. Dosisaanpassing volstaat dus niet altijd om de behandeling te kunnen continueren.

Gedurende de behandeling doen zich meerdere beslismomenten voor, zoals continueren, staken, een tijdelijke pauze of alternerend doseren, waarbij herhaaldelijk interdisciplinair overleg plaatsvindt. Ook de keuze voor HHI's ten opzichte van chirurgie of radiotherapie wordt al bij de indicatiestelling multidisciplinair afgewogen. Het multidisciplinaire overlegteam bestaat onder andere uit een dermatoloog, (hoofd-hals) chirurg, plastisch chirurg, radiotherapeut, radioloog of nucleair geneeskundige, patholoog en medisch oncoloog. [2] Wanneer de tumorrespons afneemt, wordt binnen dit overleg beoordeeld of er nog aanvullende lokale behandelopties zijn, zoals radiotherapie, chirurgie, of, in andere landen, immuuncheckpointremmers. [15] Omdat behandeling met HHI's bij gevorderd BCC in de meeste gevallen een palliatief karakter heeft, wordt hiervoor in de regel pas gekozen wanneer de patiënt daadwerkelijk tumorgerelateerde klachten ontwikkelt.

Behandeling met HHI's wordt in Nederland slechts bij een beperkte groep patiënten toegepast, naar schatting 10 tot 15 patiënten per jaar. [8] Deze zeldzame behandeling wordt in Nederland door ofwel de dermatologen ofwel de medisch oncoloog uitgevoerd, en gezien het lage aantal patiënten is de individuele ervaring beperkt tot enkele behandelaren. De academische centra werken daarom landelijk samen binnen een HH-registratie-werkgroep, die gezamenlijk behandelgegevens bijhoudt in een register en een paar keer per jaar bijeenkomt om ervaringen en resultaten te bespreken.

Conclusie

HHI's hebben de behandeling van gevorderd BCC veranderd en bieden een waardevol systemisch alternatief voor patiënten voor patiënten bij wie chirurgie of radiotherapie niet haalbaar is. Bij deze patiënte werd hiermee orbita-exenteratie voorkomen en was zij twee jaar na het staken van vismodegib nog in remissie, al is langere follow-up nodig is om te beoordelen of de respons duurzaam is. De behandeling heeft een palliatief karakter en gaat gepaard met bijwerkingen die de kwaliteit van leven kunnen beïnvloeden, en bij een aanzienlijk deel van de patiënten tot staken leiden. Winst en belasting moeten herhaaldelijk met de patiënt worden afgewogen, waarbij verwachtingen over behandelduur en mogelijke recidieven worden benoemd. Tijdige verwijzing is essentieel: een BCC dat niet zonder functieverlies of mutilerende ingreep te behandelen is, verdient multidisciplinaire beoordeling voordat onomkeerbare chirurgie plaatsvindt.

Literatuur

1. *Schreuder K, Hollestein L, Nijsten TEC, Wakkee M, Louwman MWJ. A nationwide study of the incidence and trends of first and multiple basal cell carcinomas in the Netherlands and prediction of future incidence. Br J Dermatol. 2022;186(3):476-84.*
2. *Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Basaalcelcarcinoom: Richtlijndatabase; 2015 [updated 3 Juni 2024. Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/basaalcelcarcinoom/basaalcelcarcinoom_-_korte_beschrijving.html.*
3. *Tang JY, Ally MS, Chanana AM, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Lindgren JA, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(12):1720-31.*
4. *Zhang Y, Beachy PA. Cellular and molecular mechanisms of Hedgehog signalling. Nat Rev Mol Cell Biol. 2023;24(9):668-87.*
5. *Riddle RD, Johnson RL, Laufer E, Tabin C. Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. Cell. 1993;75(7):1401-16.*

Leerpunten

- Gevorderd basaalcelcarcinoom (BCC) is zeldzaam en wordt gekenmerkt door lokaal vergevorderde destructieve groei die niet (meer) in aanmerking komt voor chirurgie of radiotherapie. Gevorderd BCC kan in zeldzame gevallen metastaseren.
- Hedgehog pathway inhibitors (HHI's) bieden een behandelmogelijkheid bij patiënten met gevorderd BCC of met meerdere BCC's, zoals bij het basaalcelnaevussyndroom. De behandeling heeft echter een palliatief karakter en na staken van de behandeling recidiveert het BCC over het algemeen. Daarnaast treedt vaak resistentie op tijdens de behandeling.
- Bijwerkingen zijn een belangrijke beperkende factor in de behandeling met HHI's. Bij toenemende toxiciteit kan worden gekozen voor een behandelpauze of een verlaagde doseerfrequentie.
- De behandeling van vergevorderd BCC vraagt om een multidisciplinaire aanpak en wordt in Nederland geconcentreerd uitgevoerd in gespecialiseerde centra die onderling hun ervaringen delen.

Trefwoorden

Basaalcelcarcinoom – oncologie - hedgehog-remmer – vismodegib – sonidegib - perioculair

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Prof. dr. Mosterd ontving consultancy- of sprekersvergoedingen van Pierre Fabre, Janssen-Cilag en Almirall, en een onderzoeksbeurs van Sun Pharma, los van het hier gepresenteerde werk. De overige auteurs verklaren geen belangenverstrengeling te hebben.

6. *Dummer R, Guminksi A, Gutzmer R, Lear JT, Lewis KD, Chang ALS, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. Br J Dermatol. 2020;182(6):1369-78.*
7. *Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. BMC Cancer. 2017;17(1):332.*
8. *Verkouteren BJA, Wakkee M, Reyners AKL, Nelemans P, Aarts MJB, Racz E, et al. Eight years of experience with vismodegib for advanced and multiple basal cell carcinoma patients in the Netherlands: a retrospective cohort study. Br J Cancer. 2021;124(7):1199-206.*
9. *Sagiv O, Ding S, Ferrarotto R, Glisson B, Altan M, Johnson F, et al. Impact of food and drug administration approval of vismodegib on prevalence of orbital exenteration as a necessary surgical treatment for locally advanced periocular basal cell carcinoma. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2019;35(4):350-3.*
10. *Eiger-Moscovich M, Reich E, Tauber G, Berliner O, Priel A, Ben Simon G, et al. Efficacy of vismodegib for the treatment of orbital and advanced periocular basal cell carcinoma. Am J Ophthalmol. 2019;207:62-70.*
11. *Massella Patsea AAL, Verkouteren BJA, Mosterd K. Transforming outcomes in advanced basal cell carcinoma: The evolving role of systemic therapy. Am J Clin Dermatol. 2026;27(4):765-77.*
12. *European Medicines Agency. Odomzo: EPAR – Product information 2025 [updated 17 November 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/odomzo.*
13. *Basset-Seguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dreno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. Eur J Cancer. 2017;86:334-48.*
14. *Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille 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;18(3):404-12.*
15. *Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, Bastholt L, Seguin NB, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. Eur J Cancer. 2023;192:113254.*

Correspondentieadres

Anne Fledderus

E-mail: anne.fledderus@mumc.nl