

ONCOLOGIE

Resistentie voor vismodegib bij de behandeling van het basaalcelcarcinoom

M.G.H.C. Reinders¹, K. Mosterd¹

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

M.G.H.C. Reinders

E-mail: marieke.reinders@mumc.nl

De hedgehog (Hh)-signaaltransductieroute is van belang in de embryogenese en is daarna betrokken bij stamcelonderhoud en weefselhomeostase. Extracellulaire Hh-eiwitten fungeren als ligand voor het Patched1 (PTCH1)-transmembraaneiwit, een tumorsuppressoreiwit dat het oncogene Smoothed (SMO)-eiwit remt. Ongecontroleerde activatie van de Hh-signaltransductieroute ligt ten grondslag aan de ontwikkeling van verschillende soorten kankers, waaronder het basaalcelcarcinoom.¹

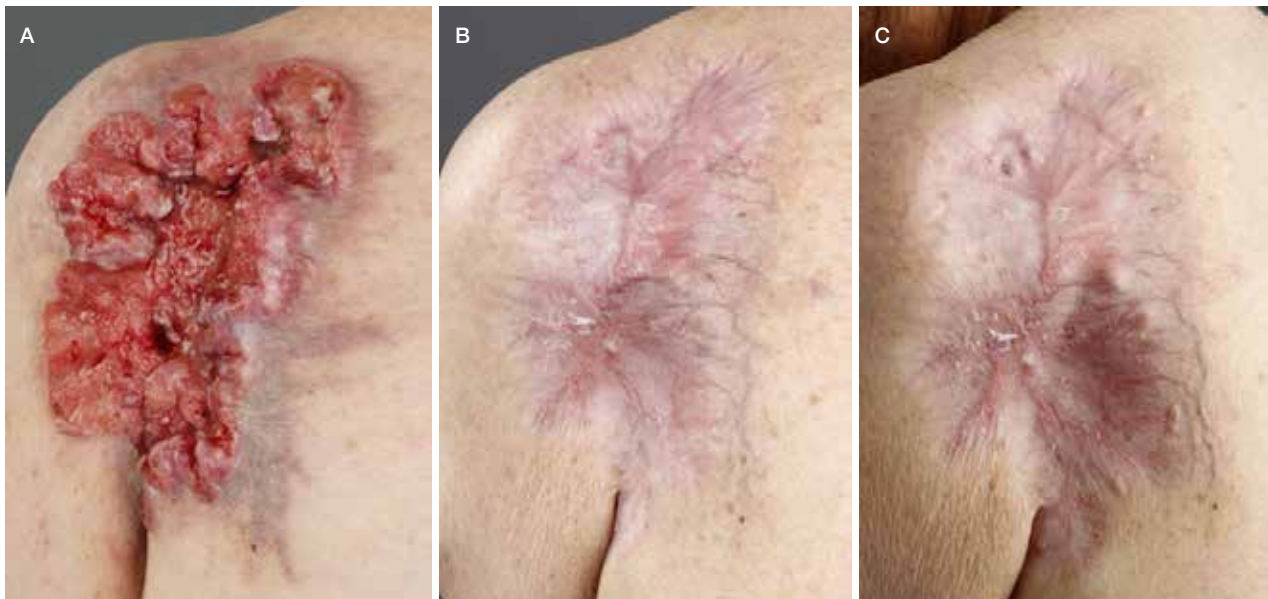
BASAALCEL CARCINOOM EN VISMODEGIB

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland. Het grootste gedeelte van de sporadische BCC's heeft mutaties in het *PTCH1*-gen en daarnaast heeft ongeveer 10% activerende mutaties in SMO, die beide leiden tot een verhoogde activiteit van de Hh-signaltransductieroute.^{2,3} Het merendeel van de BCC's is eenvoudig curatief te behandelen. Langer bestaande onbehandelde tumoren kunnen leiden tot een zogenoemd lokaal uitgebreid BCC. Curatieve behandeling met chirurgie of radiotherapie is bij deze tumoren soms technisch niet meer mogelijk of heeft grote functionele gevolgen. De komst van doelgerichte systemische therapie met Hh-signaltransductieremmers heeft gezorgd voor nieuwe mogelijkheden in de behandeling van deze vergevorderde BCC's. In Nederland is nu vijf jaar ervaring met de Hh-remmer vismodegib. In eerste instantie werd dit middel enkel gegeven in studieverband, maar sinds 2014 is vismodegib in Nederland geregistreerd voor volwassen patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC, of een combinatie van beide, dat geschikt is voor opera-

tief ingrijpen of radiotherapie. Het aantal patiënten dat in ons land jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met een Hh-remmer is klein. In 2015 werden in totaal 25 patiënten behandeld voor de indicatie BCC. Vanuit de Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie is een forum opgericht, waarin vanuit ieder academisch centrum een dermatoloog participeert, met het doel een platform te creëren voor overleg en kwaliteitsbewaking rondom behandeling met vismodegib.

EFFECTIVITEIT

De werking van vismodegib berust op binding aan het SMO-eiwit, waardoor de Hh-signaltransductieroute geremd wordt. Omdat BCC's worden gekenmerkt door een verhoogde activiteit van de Hh-route ten gevolge van *PTCH1*-mutaties, is vismodegib in eerste instantie bij de meeste tumoren effectief. De STEVIE-studie is het grootste onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van vismodegib. Hierin worden patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC behandeld met vismodegib.⁴ Er heeft inmiddels een interim-analyse plaatsgevonden. Op het moment van analyse waren 499 patiënten gedurende minimaal 1 jaar gevolgd. Van de patiënten met lokaal uitgebreid BCC was de beste respons ergens gemeten tijdens de behandelperiode bij 34% een complete respons, bij 33% een partiële respons en bij 27% stabiele ziekte. Bij 2% van de patiënten was de best gemeten respons progressieve ziekte. Uiteindelijk wordt de therapie gestaakt vanwege progressieve ziekte bij 14% van de patiënten. De mediane progressievrije ziekteduur was 23 maanden. De effectiviteit van vismodegib bij gemetastaseerd BCC ligt lager. Of een patiënt wel of geen basaalcelnaevussyndroom (BCNS) heeft, maakt niet uit voor de effectiviteit van vismodegib bij het lokaal uitgebreid BCC.⁵ Voor de behandeling van de multipole tumoren bij patiënten met BCNS is vismodegib ook effectief. Bestaande tumoren gaan in regressie en er worden minder nieuwe tumoren gevormd.^{6,7} Bijwerkingen komen frequent voor en zijn bij ongeveer 40% van de patiënten een reden



Figuur 1A. Lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom linker schouderregio. 1B. Complete klinische respons na 16 weken behandeling met vismodegib. 1C. Multifocaal recidief tijdens behandeling met vismodegib met als onderliggende oorzaak mutaties in SMO. Bron: Brinkhuizen T, Reinders MG et al.¹¹

om de therapie te staken. Bij patiënten met BCNS stopt zelfs meer dan de helft van de patiënten de therapie vanwege bijwerkingen.^{6,7} Een opvallend fenomeen is, dat na staken van vismodegib de meeste tumoren op dezelfde plaats terugkomen.⁷

RESISTENTIE

Het is onbekend hoe groot de kans op vismodegib-resistentie exact is bij de behandeling van het BCC. Bij een follow-up van 1 tot 2 jaar zijn er percentages van 14 tot 20% in de literatuur gemeld.^{4,8} Resistentie wordt veroorzaakt door genetische veranderingen in de Hh-siginaaltransductieroute downstream van PTCH1. Mutaties in SMO liggen het vaakst ten grondslag aan deze zogenoemde secundaire resistentie.^{9,10} Waarschijnlijk zijn deze mutaties pre-existent aanwezig in de tumor. Tijdens behandeling met vismodegib ontstaat er een selectievoordeel voor deze cellen. De mutaties zorgen er over het algemeen voor dat de bindingsplaats voor vismodegib op het targeteiwit geblokkeerd wordt of verandert. Ook bij een patiënte uit het MUMC vonden wij SMO-mutaties in haar tumoren als oorzaak voor de resistentie die zij ontwikkelde tijdens behandeling met vismodegib (figuur 1).¹¹

In de multipole BCC's bij patiënten met BCNS treedt minder vaak resistentie voor vismodegib op, dan in de lokaal uitgebreide BCC. Wanneer er wel resistentie optreedt, ligt een vergelijkbaar mechanisme eraan ten grondslag. Ook bij deze patiënten ligt de oorzaak in SMO-mutaties.⁷

Om de ontwikkeling van resistentie voor vismodegib bij behandeling van BCC's te voorkomen of te vertragen zijn verschillende strategieën mogelijk. Intermitterende doseringsschema's zijn in studieverband onderzocht bij patiënten met multipole BCC's. Deze worden in de praktijk al toegepast,

omdat ze de toxiciteit van de behandeling verlagen.¹² Het is nog niet bekend of intermitterende therapie ook de kans op resistentie verkleint. Een andere mogelijkheid om de kans op resistentie te verkleinen is het combineren van verschillende therapieën. Kandidaten voor combinatietherapie met vismodegib zijn bijvoorbeeld EGFR-remmers, PI3K-remmers of immunotherapie. Deze middelen grijpen op een andere plaats aan in de Hh-siginaaltransductieroute.¹³

CONCLUSIE

De komst van Hh-siginaaltransductieremmers heeft ons een nieuwe optie gegeven bij de behandeling van lokaal uitgebreide BCC's. Bijwerkingen komen echter frequent voor en zijn een reden om therapie te staken. Daarnaast treedt tijdens de behandeling regelmatig resistentie op en komen de tumoren terug na het staken van de therapie. Het is daarom van belang om chirurgie en radiotherapie nadrukkelijk te overwegen, ook als deze in eerste instantie geen optie lijken. Een multidisciplinair (hoofd-hals) team, waaraan in ieder geval een (hoofd-hals)chirurg, radiotherapeut, plastisch chirurg, dermatoloog en medisch oncoloog deelnemen, is hiervoor de juiste plek. In de toekomst kunnen hopelijk nieuwe strategieën worden ingezet om behandeling van het BCC met Hh-siginaaltransductieremmers te optimaliseren.

LITERATUUR

1. Wu F, Zhang Y, Sun B, McMahon AP, Wang Y. Hedgehog Signaling: From Basic Biology to Cancer Therapy. *Cell Chem Biol* 2017;24:252-80.
2. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008;8:743-54.

3. Reifjenberger J, Wolter M, Knobbe CB, Kohler B, Schonicke A, Scharwachter C, et al. Somatic mutations in the *PTCH*, *SMOH*, *SUFUH* and *TP53* genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2005;152:43-51.
4. 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.
5. Chang AL, Arron ST, Migden MR, Solomon JA, Yoo S, Day BM, et al. Safety and efficacy of vismodegib in patients with basal cell carcinoma nevus syndrome: pooled analysis of two trials. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:120.
6. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *New Eng J Med* 2012;366:2180-8.
7. 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;17:1720-31.
8. Chang ALS, Oro AE. Initial assessment of tumor regrowth after vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2012;148:1324-5.
9. Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, Li JR, Kim G, Rezaee M, et al. Smoothed variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2015;27:342-53.
10. Sharpe HJ, Pau G, Dijkgraaf GJ, Basset-Seguín N, Modrusan Z, Januario T, et al. Genomic analysis of smoothed inhibitor resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2015;27:327-41.
11. Brinkhuizen T, Reinders MG, van Geel M, Hendriksen AJ, Paulussen AD, Winnepenninckx VJ, et al. Acquired resistance to the Hedgehog pathway inhibitor vismodegib due to smoothed mutations in treatment of locally advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1005-8.
12. 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;18:404-12.
13. Dreier J, Dummer R, Felderer L, Nageli M, Gobbi S, Kunstfeld R. Emerging drugs and combination strategies for basal cell carcinoma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014;19:353-65.

SAMENVATTING

De komst van hedgehog-sigtaaltransductieremmers, zoals vismodegib, heeft gezorgd voor nieuwe mogelijkheden in de behandeling van het lokaal uitgebreid en/of gemetastaseerd basaalcelcarcinoom dat ongeschikt is voor operatief ingrijpen of radiotherapie. Bijwerkingen komen echter relatief vaak voor en zijn frequent een reden om de therapie te staken. Daarnaast is het optreden van resistentie een veelvoorkomend probleem. In de toekomst zouden combinaties van verschillende therapieën kunnen worden ingezet, om de kans op resistentie te verkleinen.

TREFWOORDEN

vismodegib – basaalcelcarcinoom – resistentie

SUMMARY

The hedgehog pathway inhibitor vismodegib provides a new treatment option for metastasized and locally advanced basal cell carcinoma for which surgical excision or radiotherapy is contraindicated. However, adverse events frequently lead to discontinuation of therapy and development of tumor resistance is quite common. In the future, combination therapy could reduce the occurrence of tumor resistance.

KEYWORDS

vismodegib – basal cell carcinoma – tumor resistance

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen