



De hedgehog-signaalroute in basaalcelcarcinoom

B.J.A. Verkouteren¹, K. Mosterd²

Het gevorderd basaalcelcarcinoom (BCC) is een lokaal uitgebreid BCC dat in zeldzame gevallen ook kan metastaseren. Bij deze soms zeer destructieve tumor is lokale therapie niet meer mogelijk of wenselijk door verlies van functie van bepaalde organen. Ook voor patiënten met het basaalcelnaevussyndroom (BCNS) is lokale therapie niet altijd de beste optie vanwege de grote hoeveelheid BCC's. In dit artikel beschrijven wij de rol van de hedgehog-signaalroute en het belang van genetisch onderzoek hiernaar voor de diagnostiek en behandeling van BCC's in beide patiëntengroepen.

BCNS EN DE HEDGEHOG-SIGNAALROUTE

BCNS, ook wel bekend als gorlinsyndroom, is een zeldzame autosomaal dominante aandoening, die zich onder andere kenmerkt door veel BCC's, waarvan de eerste zich vaak al voor de leeftijd van twintig jaar ontwikkelt, odontogene keratocysten van de kaak en palmoplantaire pits (tabel). [1] In circa 85% van de BCNS-patiënten is een kiembaanmutatie in het *patched-1* (*PTCH1*)-gen de oorzaak van het syndroom en minder vaak is er sprake van een kiembaanmutatie in suppressor van fused homologo (*SUFU*). [1] Het *PTCH1*-gen codeert voor een transmembraan glycoproteïne dat deel uitmaakt van de hedgehog-signaalroute. De hedgehog-signaalroute bestaat uit het

PTCH1-eiwit dat *smoothened* (SMO) remt. [2] Als SMO niet geremd wordt, valt de remming op *SUFU* weg en daardoor ook de remming op glijoomgeassocieerde oncogenen, die zorgen voor de transcriptie van target genen. [2] Daarnaast zijn er patiënten met kenmerken van BCNS waarbij geen kiembaanmutatie gevonden wordt. Een deel van deze patiënten heeft een postzygotische mutatie in het *PTCH1*-gen leidend tot een mozaïek BCNS, wat alleen kan worden aangetoond door genetisch onderzoek te doen op de tumoren. [3] Ook in 85% van de sporadische BCC's ligt een afwijking in de hedgehog-signaalroute ten grondslag aan het ontstaan van het BCC. [4] De hedgehog-signaalroute bracht dus mogelijkheden voor onderzoek naar nieuwe, doelgerichte therapieën.

Tabel. Diagnostische criteria BCNS.

Major criteria	Minor criteria
BCC voor het 20 ^e levensjaar of excessief aantal BCC's voor de hoeveelheid zonexpositie en/of leeftijd	Specifieke skeletmalformaties en radiologische afwijkingen (vertebrale afwijkingen, kyfoscoliose, korte 4 ^e metacarpalen, postaxiale polydactylie)
Odontogene kaakcysten voor het 20 ^e levensjaar	Ribanomalieën
Palmaire en/of plantaire pits	Macrocefalie
Lamellaire calcificatie van de falx cerebri	Cheilo(palato)schisis
Medulloblastoom (desmoplastische variant)	Ovariële fibromen en/of cardiale fibromen
Eerstegraadsfamielid met BCNS	Lymfomesenteriale cysten Oogafwijkingen (strabismus, hypertelorisme, congenitaal cataract, glaucoom, coloboom)

De diagnose BCNS wordt gesteld op basis van: 1 major criterium en een bevestigde genetische mutatie (*PTCH1* of *SUFU*), 2 major criteria, of 1 major en 2 minor criteria.

VISMODEGIB

Rond 2007 is vismodegib ontwikkeld, een orale antagonist van de SMO-receptor en daarmee het eerste medicament dat direct ingrijpt op de hedgehog-signaalroute. [5] Doordat SMO zich downstream van *PTCH1* bevindt, zullen waarschijnlijk alleen tumoren op basis van een *PTCH1*-mutatie gevoelig zijn voor de SMO-inhibitie van vismodegib. Sinds 2012 is vismodegib geregistreerd voor de behandeling van lokaal uitgebreid en gemetastaseerd (gevorderd) BCC. Behandeling met vismodegib is geïndiceerd als ingeschat wordt dat chirurgie of radiotherapie onvoldoende effectief is of op bezwaren stuit. [6] Registratie is, door prioriteit als eerste molecuul in zijn klasse, enkel gebaseerd op de resultaten van de niet-gerandomiseerde fase 2-ERIVANCE-studie. [7] Na registratie is er een grote, niet-vergelijkende, open-labelstudie geweest naar de veiligheid en effectiviteit van vismodegib, de STEVIE-studie. De 1215 geïncludeerde patiënten toonden een responsratio van 69%. [8] Helaas blijkt vismodegib in de praktijk niet ideaal te zijn vanwege twee belangrijke nadelen: het bijwerkingenprofiel en de ontwikkeling van resistentie. Sinds de goedkeuring van vismodegib zijn er in Nederland circa 80 patiënten mee behandeld (ongepubliceerde data).

¹ Basisarts, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, MUMC+, Maastricht



BIJWERKINGEN EN SCHEMA'S

In de STEVIE-studie stopte 32% van de patiënten met vismodegib-behandeling in verband met bijwerkingen. [8] De meest voorkomende bijwerkingen zijn spierkrampen, smaakverlies, gewichtsverlies en haaruitval. [8] Van alle patiënten die behandeld zijn met vismodegib ervaart 98% ten minste één bijwerking. [8] De MIKIE-studie vergeleek daarom verschillende doseringsschema's. [9] In een populatie van patiënten met \geq zes BCC's werden respectievelijk acht en twaalf weken vismodegib-behandeling afgewisseld met acht weken placebo-behandeling. De effectiviteit was respectievelijk 54% en 63%, maar de ernst en hoeveelheid bijwerkingen verschilden niet van de STEVIE-studie. [8,9] Een doseringsschema is met name voor de levenslange behandeling van BCNS-patiënten van belang. In Nederland worden slechts enkele BCNS-patiënten met een alternatief behandelingschema behandeld, wat hen chirurgische behandeling van BCC's bespaart en de bijwerkingen acceptabel maakt. Voor de meeste BCNS-patiënten geeft een dergelijke behandeling overigens te veel bijwerkingen en zeker voor jonge patiënten is er een sterke behoefte aan nieuwe therapieën. Momenteel wordt de effectiviteit van een topicale *hedgehog*-signaalrouteremmer onderzocht in BCNS-patiënten, met de hoop op een goede balans tussen de effectiviteit en de tolerantie op lange termijn (NCT03703310).

RESISTENTIE EN GENETISCH ONDERZOEK

Bij de meeste patiënten die vismodegib-therapie gebruiken ontstaat er een tweede probleem: resistentie voor vismodegib. Resistentie wordt vooral gezien bij gevorderde BCC's en minder bij BCNS-patiënten, omdat hun BCC's genomisch stabiel zijn. [10] In 50% van de gevallen veroorzaakt een activerende

SMO-mutatie resistentie voor vismodegib. [11] Genetische analyse naar zo'n resistentieveroorzakende mutatie wordt in sommige centra al verricht. [12] Deze analyse is met de komst van moleculaire inversieprobes relatief snel en goedkoop (circa € 150,-) uit te voeren, wat kan opwegen tegen een dure behandeling (1 maand vismodegib kost circa € 5000,-) met mogelijk onvoldoende respons. [12] De waarde hiervan is in de dagelijkse praktijk echter nog onvoldoende onderzocht. In de ERIVANCE-studie was de mediane duur van de respons 7,6 maanden. [7] Vaak is er dus alsnog andere therapie noodzakelijk. Verschillende combinaties worden momenteel onderzocht, waaronder vismodegib voorafgaand aan radiotherapie (NCT01835626) en immunotherapie in combinatie met of na progressie onder vismodegib (NCT0312636/NCT02690948).

CONCLUSIES

De *hedgehog*-signaalroute heeft ons veel inzicht verschaft in de pathologie van BCC's en BCNS-patiënten. Klinische studies naar vismodegib lieten veelbelovende resultaten zien voor zowel gevorderde BCC's als BCNS-patiënten. Helaas wordt behandeling met vismodegib relatief snel gestaakt door bijwerkingen of resistentie van de tumor. Genetisch onderzoek kan mogelijk een rol gaan spelen als prognostische marker in de therapie. Echter, nieuwe ontwikkelingen zijn nodig om gevorderde BCC's en BCNS-patiënten met veel tumoren effectief te kunnen blijven behandelen.

LITERATUUR

1. John AM, Schwartz RA. Basal cell naevus syndrome: an update on genetics and treatment. *Br J Dermatol* 2016;174(1):68-76.
2. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008;8(10):743-54.
3. Reinders M, Cosgun B, Gijzen LMC, et al. Genetic profiling of basal cell carcinomas detects postzygotic mosaicism in basal cell naevus syndrome. *Br J Dermatol* 2019;181(3):587-91.
4. Bonilla X, Parmentier L, King B, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2016;48(4):398-406.
5. Axelson M, Liu K, Jiang X, 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):2289-93.
6. NVDV. Evidence-based richtlijn basaalcelcarcinoom. 2015.
7. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366(23):2171-9.
8. Basset-Seguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, 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.
9. Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A, 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.
10. Chiang A, Jaju PD, Batra P, et al. Genomic stability in syndromic basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2018;138(5):1044-51.
11. Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, et al. Smoothed variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2015;27(3):342-53.
12. Verkouteren BJA, Wakkee M, van Geel M, et al. Molecular testing in metastatic basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2019.

SAMENVATTING

De *hedgehog*-signaalroute, bestaande uit onder andere *patched 1* (PTCH1) en *smoothened* (SMO), speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van basaalcelcarcinomen (BCC's). Sinds 2012 is vismodegib, een *hedgehog*-signaalrouteremmer, geregistreerd voor behandeling van gevorderd BCC. Het wordt daarnaast ook off-label gebruikt voor behandeling van BCC's van patiënten met het basaalcelnaevussyndroom (BCNS). Dit syndroom wordt veroorzaakt door een kiembaan- of postzygotische mutatie in het *PTCH1*-gen, waardoor BCNS-patiënten al vanaf jonge leeftijd vele BCC's ontwikkelen. Hoewel de respons op vismodegib in klinische studies hoog was, werden er ook veel bijwerkingen gemeld. Hierdoor is vismodegib niet ideaal voor BCNS-patiënten, bij wie levenslange behandeling noodzakelijk is. Inmiddels is ook gebleken dat gevorderde BCC's van niet-BCNS-patiënten vaak resistent worden voor vismodegib. Deze resistentie wordt veroorzaakt door activerende mutaties in het *SMO*-gen. Genetisch onderzoek hiernaar kan relevant zijn voor (prognose van) de therapie. Desalniettemin zijn er nieuwe therapeutische ontwikkelingen nodig voor beide patiëntgroepen.

TREFWOORDEN

Hedgehog-signaalroute – vismodegib – basaalcelcarcinoom – basaalcelnaevussyndroom

SUMMARY

The hedgehog pathway, consisting partly of patched-1 (PTCH1) and smoothened (SMO), is essential in the development of basal cell carcinomas (BCCs). In 2012 vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, registered for the treatment of advanced BCCs (aBCCs). In daily practice, vismodegib is also used for patients with basal cell nevus syndrome (BCNS). This syndrome is caused by a germline or postzygotic mutation in PTCH1, and is therefore characterized by the early development of multiple BCCs. Although response rates to vismodegib is high, patients reported a many side effects. Due to these side effects, vismodegib is not ideal for the lifelong treatment of BCCs in BCNS-patients. Furthermore, a lot of aBCCs in non-BCNS patients develop resistance to vismodegib, which is caused by activating *SMO* mutations. Genetic analysis of the *SMO* gene can be relevant for the therapeutic prognosis. Nevertheless, new therapeutic developments are needed for aBCC and BCNS patients.

KEYWORDS

hedgehog pathway – vismodegib – basal cell carcinoma – basal cell nevus syndrome

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling
Klara Mosterd heeft geparticipeerd in een internationale adviesraadbijeenkomst over topicale *hedgehog*-inhibitie met patidegib (Leo Pharma) en ontvangt financiële vergoeding voor het uitvoeren van een internationale multicenter trial met patidegib bij BCNS-patiënten. In het verleden heeft zij geparticipeerd in adviesraden over vismodegib en sonidegib.

CORRESPONDENTIEADRES

Klara Mosterd

E-mail: k.mosterd@mumc.nl