



Vismodegib behandeling bij locally advanced basaalcelcarcinoom

A.N. Shifai¹, T.V.M. Bruijn², M.W. Bekkenk³, L.A. van der Velden⁴, B. Zupan-Kajcovski⁵, Y.S. Elshot⁶

CASUS

Een 80-jarige vrouw werd verwezen naar de polikliniek Dermatologie van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis vanuit de polikliniek Hoofd-halschirurgie vanwege multipele basaalcelcarcinomen in het gelaat. Haar medische voorgeschiedenis vermeldde meerdere basaalcelcarcinomen die geëxcideerd waren. De huidige laesies waren al maanden tot jaren

aanwezig en vertoonden geleidelijke groei. Bij lichamelijk onderzoek werden er tien ulcererende en erosieve plaques in het gelaat waargenomen. De grootste laesie bevond zich op de mediale zijde van de rechter wang doorlopend tot de ala nasi en cutane bovenlip en was 6 x 4,5 cm (figuur 1).

Vanwege de uitgebreidheid en locaties van de laesies werd beeldvorming met MRI verricht, waarbij een cutaan en subcutaan ruimte-innemend proces ter hoogte van de rechterwang werd vastgesteld. Er waren geen aanwijzingen voor botaantasting of intra-orbitale uitbreiding.

De behandeling loopt via een gespecialiseerd, multidisciplinair spreekuur van dermatologen en hoofd-halschirurgen. Er werd gekozen voor een behandeling met vismodegib 150 mg eenmaal daags oraal. Gedurende de behandeling rapporteerde de patiënte als bijwerkingen dysgeusie en milde alopecia. Na drie maanden behandeling was er sprake van sterke remissie van de tumor op de rechterwang, echter met forse retractie van het gelaat en geringe orale incontinentie. De overige laesies waren klinisch volledig in remissie (figuur 2). Patiënte was tevreden over de behandeling en het voorlopige resultaat.

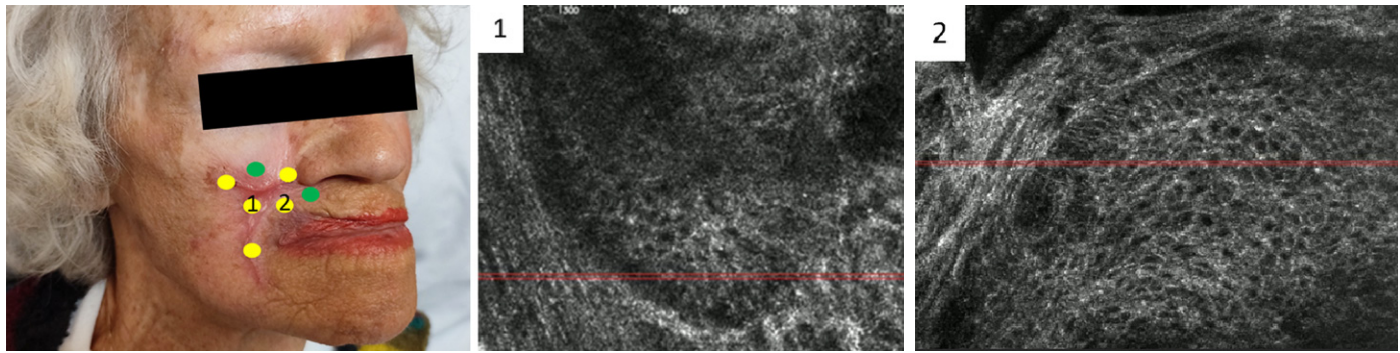


Figuur 1. Multipole basaalcelcarcinomen bij eerste klinische presentatie.



Figuur 2. Restlitteken na 3 maanden behandeling met vismodegib 1dd 150mg per os.

- ¹ Anios dermatologie, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
- ² Anios en promovendus dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC & Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
- ³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC & Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis.
- ⁴ Hoofd-hals chirurg, afdeling Hoofd-hals Oncologie en Chirurgie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
- ⁶ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC & Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis



Figuur 3. Resultaten van beoordeling via LC-OCT. De groene cirkels geven aan waar geen rest van het basaalcelcarcinoom gezien is. De gele cirkels tonen waar er wel resten van basaalcelcarcinoom zichtbaar was. Met cijfers zijn corresponderende LC-OCT beelden weergegeven.

Om te beoordelen of nog sprake was van resten van het basaalcelcarcinoom welke geëxcideerd konden worden, werd LC-OCT (Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography) ingezet. Hieruit bleek dat er rondom het litteken nog uitgebreide tumorale resten aanwezig waren (figuur 3). Gezien de verwachting dat een chirurgische excisie zou leiden tot aanzienlijke cosmetische mutilatie, werd besloten de behandeling met vismodegib voort te zetten. De laesie op de wang zal vervolgd worden met MRI-scans en eventueel LC-OCT onderzoek.

DISCUSSIE

Het basaalcelcarcinoom is de meest voorkomende vorm van huidkanker bij mensen met lichte huidtypen. [1] Deze maligniteit wordt gekarakteriseerd door een langzaam groeiend gedrag en is voornamelijk lokaal destructief. Karakteristieke moleculaire veranderingen die ten grondslag liggen aan ontwikkeling van basaalcelcarcinomen zijn inactiverende mutaties in PTCH1 (70-90%) of activerendes mutatie in SMO (20%) in de Hedgehog-pathway, of een algeheel hoge mutatie last als gevolg van UV-radiatie. [2]

De standaardbehandelingen voor basaalcelcarcinomen zijn chirurgisch. [3] Voor patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd basaalcelcarcinoom kan systemische therapie worden overwogen. Hierbij zijn de Hedgehog-pathwayremmers vismodegib en sonidegib de eerste keuze. [4] Indien sprake is van intolerantie of progressie van het basaalcelcarcinoom tijdens behandeling met Hedgehog-pathwayremmers, is Cemiplimab, een anti-PD-1 checkpoint remmer, geregistreerd als tweedelijns therapie. [5]

De effectiviteit van vismodegib is geëvalueerd in de STEVIE-studie. [6] 1119 patiënten met lokaal gevorderd basaalcelcarcinoom werden behandeld met vismodegib 150 mg eenmaal daags oraal. Een objectieve respons (i.e. regressie van de tumor) werd bereikt bij 69% van de proefpersonen. Verder werd de werkzaamheid van sonidegib onderzocht in de BOLT-studie. [7] Hierbij werden 194 patiënten met lokaal gevorderde basaalcelcarcinomen behandeld met een dagelijkse dosering van 200 mg of 800 mg sonidegib. Een objectieve respons werd waargenomen bij respectievelijk 58% en 44% van de patiënten. In beide studies werden spierspasmen, alopecia,

smaakstoornissen en misselijkheid het vaakst gerapporteerd als bijwerkingen. Bijwerkingen resulteerden in een voortijdige stop van de behandeling bij ongeveer 30% van de deelnemers. Ook retractie van de huid bij behandeling met Hedgehog-inhibitoren is beschreven. [8]

Behandeling met Hedgehog-pathwayremmers wordt beschouwd als palliatieve therapie. In de beschreven studies bedroeg de mediane duur van respons tot progressie 23-26 maanden bij lokaal gevorderd basaalcelcarcinoom. [4] Derhalve zijn er studies opgesteld om te evalueren of Hedgehog-inhibitoren als neoadjuvante behandeling ingezet kunnen worden. De achterliggende hypothese is dat de systemische behandeling de grootte van de tumor drastisch zou kunnen laten inslinken, waarna een (meer) eenvoudige, curatieve excisie kan plaatsvinden. De VISMONEO-studie, een multicenter fase 2 klinische trial, onderzocht dit behandelregime. [9] Er werden 55 patiënten met lokaal gevorderd basaalcelcarcinoom geïncludeerd. Gedurende 4-10 maanden werden ze behandeld met vismodegib 150 mg eenmaal daags oraal, totdat het maximale klinische effect was bereikt. De primaire uitkomstmaat betrof reductie van functionele en esthetische morbiditeit van de chirurgische ingreep na vismodegib-behandeling, in vergelijking met de baseline situatie. Dit omvatte bijvoorbeeld de mogelijkheid om na vismodegib behandeling te volstaan met een partiële resectie van de neusvleugel in plaats van een totale neusamputatie. Bij 80% van de patiënten bleek een minder mutilerende chirurgische procedure mogelijk na behandeling met vismodegib. Echter, bij een follow-up van drie jaar werd bij 36% van de patiënten een recidief vastgesteld. Een mogelijke verklaring voor het hoge recidiefpercentage is dat basaalcelcarcinomen niet concentrisch krimpen tijdens behandeling met Hedgehog-pathwayremmers. Dit kan leiden tot het overblijven van zogenoemde (subklinische) skip-laesies, die tijdens de chirurgische excisie onopgemerkt blijven en op termijn uitgroeien tot klinisch zichtbare basaalcelcarcinomen.

Een LC-OCT-apparaat zou mogelijk een waardevolle rol kunnen spelen bij het detecteren van klinisch onzichtbare skip-laesies tijdens chirurgische excisie. LC-OCT is een in vivo beeldvormingstechniek die real-time zowel horizontale als verticale doorsneden van de huid met cellulaire resolutie

kan weergeven. De beelden hebben een penetratiediepte van ongeveer 0,5 mm in de huid. [10] In 2021 werd een pilotstudie uitgevoerd waarbij twintig oppervlakkige basaalcelcarcinomen werden behandeld met imiquimod 5%. Na zes weken behandeling waren er drie basaalcelcarcinomen die klinisch verdwenen leken, terwijl er met het LC-OCT apparaat wel nog resten van basaalcelcarcinoom werden gedetecteerd. [11] Tot op heden zijn er geen studies uitgevoerd om te beoordelen in hoeverre LC-OCT eventuele skip-laesies kan detecteren bij patiënten die behandeld zijn met systemische therapieën zoals vismodegib en sonidegib.

CONCLUSIE

Hedgehog-remmers kunnen effectief worden ingezet voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde basaalcelcarcinomen. Bij de meerderheid van de patiënten met lokaal gevorderd basaalcelcarcinoom wordt een objectieve respons bereikt, hoewel bijwerkingen frequent optreden met als gevolg voortijdig staken van de behandeling in 30%. De mediane duur van het effect van de behandeling bedraagt ongeveer 2 jaar, waarna vaak progressie optreedt. Ten tweede biedt het gebruik van Hedgehog-remmers als neoadjuvante therapie de mogelijkheid om minder functioneel invaliderende chirurgische excisies uit te voeren, maar het leidt tot op heden vaak tot locoregionale recidieven. Het inzetten van

LC-OCT als diagnosticum zou de follow-up kunnen verbeteren en beeldvorming-gerichte chirurgie mogelijk kunnen maken.

LITERATUUR

1. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2262-9. doi: 10.1056/NEJMra044151. PMID: 16306523.
2. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(10):743-54. doi: 10.1038/nrc2503. PMID: 18813320; PMCID: PMC4457317.
3. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Bijlagedocument Richtlijn Basaalcelcarcinoom (Herziening) 2024. Definitieve versie 28-03-2024.
4. Migden M, Farberg AS, Dummer R, Squitieri N, Hanke CW. A Review of hedgehog inhibitors sonidegib and vismodegib for treatment of advanced basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(2):156-165. doi: 10.36849/JDD.5657. PMID: 33538567.
5. Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, et al. EADOTMA, EDFTMB, ESTROTMC, UEMSTMD and EADVTME. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer*. 2023;192:113254. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113254. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37604067.
6. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017;86:334-348. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.022. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29073584.
7. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, et al. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):113-125.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1226. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27067394.
8. Kahana A, Unsworth SP, Andrews CA, Chan MP, et al. Vismodegib for preservation of visual function in patients with advanced periocular basal cell carcinoma: The VISORB Trial. *Oncologist*. 2021;26(7):e1240-e1249. doi: 10.1002/onco.13820. Epub 2021 May 31. PMID: 33988881; PMCID: PMC8265335.
9. Bertrand N, Guerreschi P, Basset-Séguin N, Saiag P, et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study): Neoadjuvant vismodegib in locally advanced basal cell carcinoma. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100844. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100844. PMID: 33997740; PMCID: PMC8093898.
10. Boostani M, Bozsányi S, Suppa M, Cantisani C, et al. Novel imaging techniques for tumor margin detection in basal cell carcinoma: a systematic scoping review of FDA and EMA-approved imaging modalities. *Int J Dermatol*. 2024. doi: 10.1111/ijd.17496. Epub ahead of print. PMID: 39358676.
11. Verzi AE, Micali G, Lacarrubba F. Line-field confocal optical coherence tomography may enhance monitoring of superficial basal cell carcinoma treated with imiquimod 5% Cream: A pilot study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4913. doi: 10.3390/cancers13194913. PMID: 34638396; PMCID: PMC8507996.

SAMENVATTING

Een 80-jarige vrouw werd verwezen vanwege multipole basaalcelcarcinomen in het gelaat waarvan de grootste 6 x 4,5 cm was. Wegens de lokalisatie en uitgebreidheid werd patiënte behandeld met vismodegib eenmaal daags 150mg oraal. Hedgehog-remmers zoals vismodegib kunnen effectief worden ingezet voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde basaalcelcarcinomen. Bij de meerderheid van de patiënten wordt een objectieve respons bereikt, hoewel bijwerkingen frequent optreden met als gevolg voortijdig staken van de behandeling in 30% van de gevallen. De mediane duur van het effect van de behandeling bedraagt tot ongeveer 2 jaar, waarna vaak progressie optreedt. Het gebruik van Hedgehog-remmers als neoadjuvante therapie biedt theoretisch de mogelijkheid om minder, functioneel invaliderende excisies uit te voeren, maar het leidt tot op heden vaak tot locoregionale recidieven. Het inzetten van beeldvormende technieken zoals linefield confocale optical coherence tomography zou de kans op recidieven kunnen verminderen, echter hiervoor is meer onderzoek nodig.

TREFWOORDEN

Locally advanced basaalcelcarcinoom - Hedgehog-pathway remmers - LC-OCT

KEYWORDS

Locally advanced basal cell carcinoma - Hedgehog inhibitors - LC-OCT.

CORRESPONDENTIEADRES

Naweed Shifai

E-mail: a.shifai@nki.nl