

Vismodegib bei lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom des Mittelgesichts

Jun Wang, Sabine Eichhorn, A. Laubert

HNO-Klinik, Katholisches Krankenhaus Hagen gGmbH, Universität Witten / Herdecke

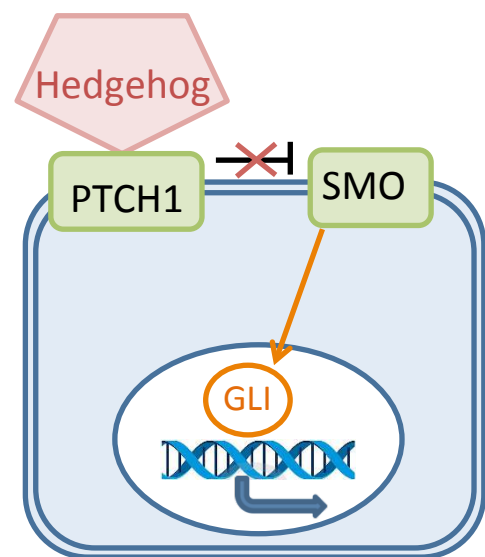


Bild a

Hedgehog-Signalweg:

Das Hedgehog-Protein bindet an den Rezeptor PTCH1. Dadurch wird die hemmende Wirkung von PTCH1 auf den Transmembranrezeptor Smoothed (SMO) aufgehoben. SMO kann GLI-assoziierte-Onkogene aktivieren, welche in den Zellkern diffundieren und dort die Genexpression regulieren.

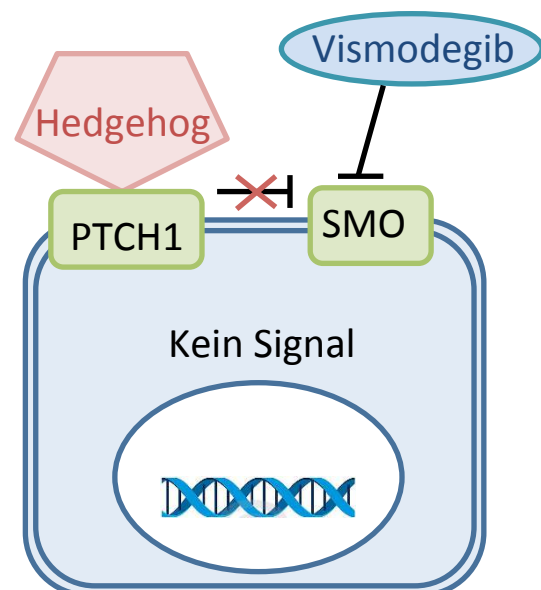


Bild b

Wirkungsmechanismus von Vismodegib:

Vismodegib bindet sich spezifisch an den SMO. Dadurch wird die Expression der Hedgehog-Zielgene unterdrückt.

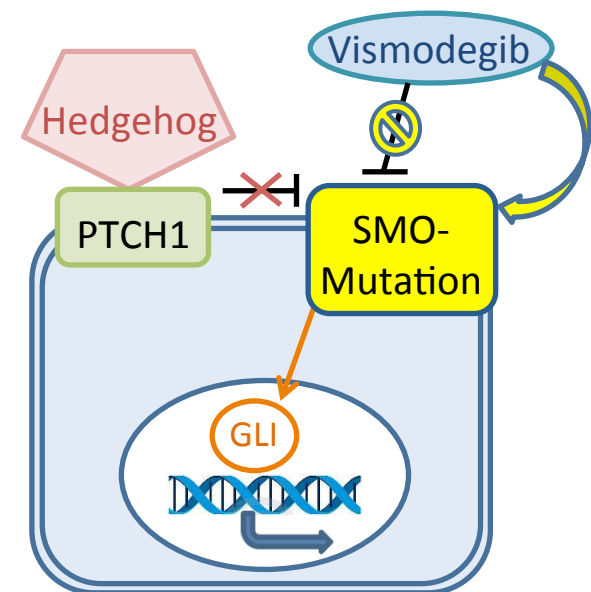


Bild c

SMO-Mutationen und die Therapieresistenz:

Durch die SMO-Mutationen kann sich Vismodegib nicht mehr an den SMO binden. Es führt möglicherweise zu einer Therapieresistenz u./o. einem Rezidiv. Über verschiedene SMO-Mutationen wurden bereits mehrfach berichtet. Wie hoch die Rezidivrate nach einer vermutlichen Komplettremission unter Vismodegib-Therapie ist, ist noch unklar.

Einleitung:

Das Basalzellkarzinom wächst lokal destruierend, kann im fortgeschrittenen Stadium in Knochen und in Sinnesorgane eindringen, je nach Lokalisation stark entstellend und lebensbedrohlich sein. Vismodegib ist ein Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (Bild a und b). Es wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom sowie lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei dem eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist.

Kasuistik und Ergebnis:

Der 63-jährige Patient wurde seit 2005 wegen eines Basalzellkarzinoms im Bereich der linken Augenlider und des Nasenrückens mehrfach operiert. Ende 2013 kam es zu einem ausgedehnten Rezidiv mit Infiltration der Orbita und Schädelbasis (Bild 1). Der Patient erhielt eine Therapie mit Vismodegib, darunter zeigte es sich ein gutes Ansprechen. Radiologisch und histologisch war kein Resttumor mehr nachweisbar. Mitte 2014 konnte leider erneut ein Rezidiv nachgewiesen werden (Bild 2). Histologisch zeigten sich Infiltrate eines z. T. adenoiden, z. T. nodulär zystischen Basalzellkarzinoms mit erhöhter Proliferationsfraktion, was für eine zunehmende Aggressivität des Basalzellkarzinoms spricht. Daher wurde ein Exenteratio orbitae durchgeführt (Bild 3). Seitdem ist der Patient tumorfrei. Er wird zur Zeit epithetisch versorgt.

Schlussfolgerung:

Die Therapie mit Vismodegib hat initial ein gutes Ansprechen bei unserem Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom gezeigt. Unklar ist, inwieweit Vismodegib zu einer Genmutation des Basalzellkarzinoms sowie Therapieresistenz führte (Bild c). Dafür werden weitere Studien benötigt.

Literatur:

- Sharpe HJ, Pau G, Dijkgraaf GJ, et al. **Genomic analysis of smoothened inhibitor resistance in Basal cell carcinoma.** Cancer Cell. 2015 Mar 9;27(3):327-41. doi: 10.1016/j.ccell. 2015. 02. 001.
- Pricl S, Cortelazzi B, Dal Col V, et al. **Smoothed (SMO) receptor mutations dictate resistance to vismodegib in basal cell carcinoma.** Mol Oncol. 2015 Feb;9(2):389-97. doi: 10.1016/j.molonc. 2014. 09. 003. Epub 2014 Sep 26
- Yauch RL, Dijkgraaf GJ, Alicke B, et al. **Smoothed mutation confers resistance to a Hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma.** Science. 2009 Oct 23;326(5952):572-4. doi: 10.1126/science. 1179386. Epub 2009 Sep 2

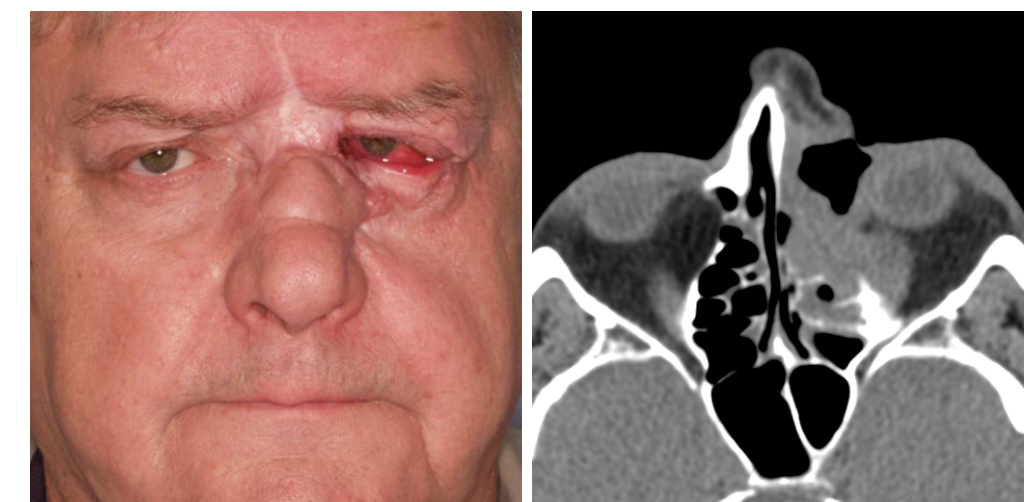


Bild 1 Karzinomrezidiv mit Infiltration der Periorbita und der Schädelbasis 11/2013

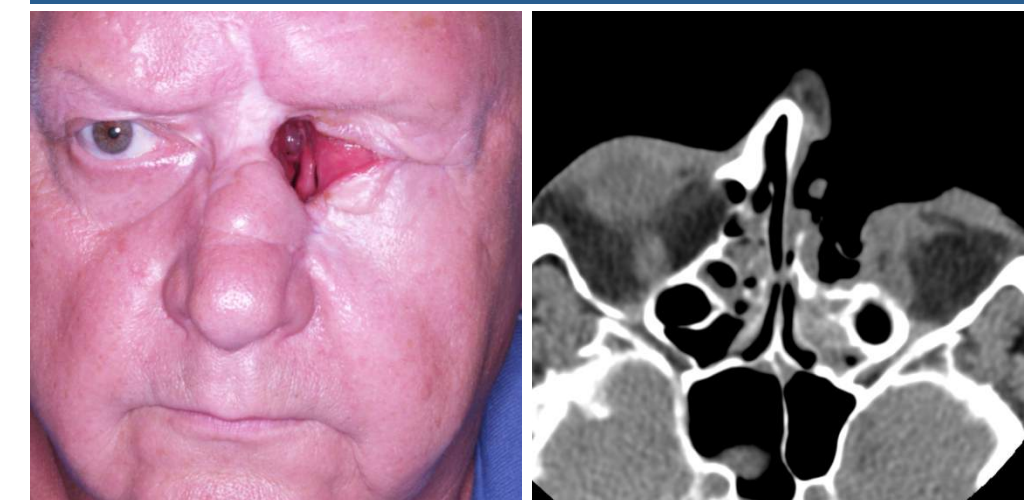


Bild 2 Karzinomrezidiv nach der Vismodegib-Therapie sowie nach der Enukleation des linken Bulbus 07/2014

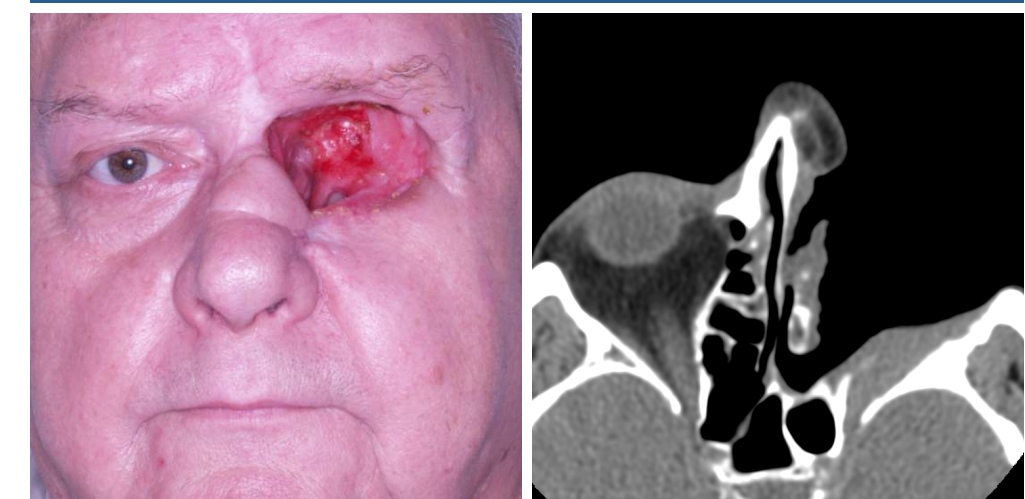


Bild 3 Bisher Tumorfreiheit nach der Exenteratio orbitae sowie Pansinusrevision in 08/2014

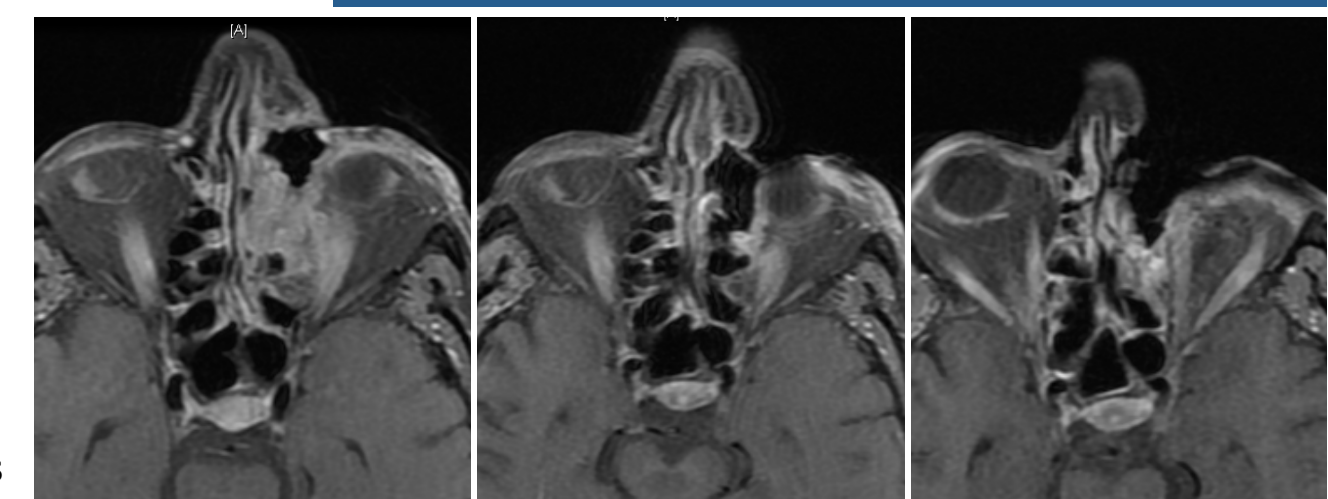


Bild 4 MRT-Untersuchung vor, während und bei Beendigung der Vismodegib-Therapie