

## Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen Basalzellkarzinoms - erste klinische Erfahrungen mit Vismodegib (Erivedge®)

Müller S, Traxdorf M, Bohr C, Iro H

### Einleitung:

Basalzellkarzinome (BCCs) stellen den größten Anteil maligner Hauttumore in Europa [1], Australien [1;2] und Amerika [3] dar. Die Aggressivität dieser semimaligen Tumore besteht in der lokalen Invasivität und Destruktion [4]. Goldstandard ist die operative in sano Resektion des Tumors. Als Alternative steht hier neben der Operation auch die Strahlentherapie (RT) zur Verfügung. Lokal destruierende Verfahren (Elektrodesikkation, Kürettage, Kryotherapie, Lasertherapie, photodynamische Therapie) sowie Behandlungen mit Imiquimod und 5- Fluoruracil spielen bei der Therapie eine eher untergeordnete Rolle, da sie mit einer erhöhten Rezidivneigung vergesellschaftet sind [5]. Für Patienten, bei denen nach einer ausgedehnten Resektion oder RT mit ästhetischen oder funktionellen Einbußen gerechnet werden muss, besteht mit der oralen Gabe von Vismodegib eine neue Therapieoption. Vismodegib hemmt die überaktive Signalgebung im Sonic- Hedgehog- Signalweg selektiv. Dieser gilt als ein zentraler molekularer Mechanismus bei der Entwicklung des Basalzellkarzinoms [6].



Bild 1: 2. Rezidiv (3/2008)



Bild 2: nach R0 Resektion des 2. Rezidivs (4/2008)

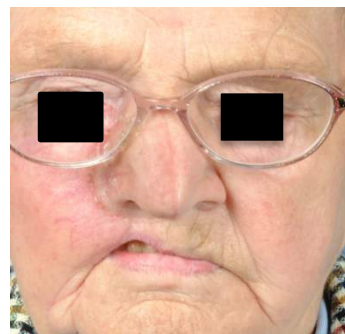


Bild 3: Defektversorgung mit Epithese (3/2012)

### Fallvorstellung:

Wir berichten über eine 86-jährige Patientin mit **Erstdiagnose** eines **sklerodermiformen BCCs** am Vestibulum nasi rechts im Jahre **2003** nach in sano Resektion.

Es folgten **multiple Rezidive** in den Jahren **2005, 2008, 2011 und 2012** mit jeweiliger in sano Resektion. Die plastische Defektrekonstruktion erfolgte über die Jahre mit verschiedenen, lokalen Verschiebetechniken (**bilobed flap, Wangenrotationslappen, Abbé- und Wangenrotationslappen**) sowie einer zusätzlichen **Epithesenversorgung**.

Im Rahmen der regelmäßigen Nachsorge konnte im März **2014** erneut ein **ausgedehntes, multilokuläres Rezidiv** im Gesichtsbereich (Wange rechts, Nasenabhang rechts, Septum basal rechts, Oberlippe rechtsseitig, Nasenboden rechts) histologisch gesichert werden.

Zu diesem Zeitpunkt stand die **Patientin einer erneuten operativen Versorgung im Sinne einer radikalen R0 Resektion sowie einer Radiatio ablehnend** gegenüber.

Wir empfehlen daher einen **Therapieversuch mit Vismodegib oral 150mg (1x/täglich)**.



Bild 4: 4. Rezidiv, R0. (11/2012)



Bild 5: 5. Rezidiv vor Vismodegibtherapie (2/2014)



Bild 6: nach 7 Monaten Therapie mit Vismodegib (09/2014)

Die Patientin wurde daraufhin ab 03/2014 mit dem Präparat behandelt. Bereits innerhalb der ersten 3 Monate, aber auch in den 4 Folgemonaten war unter der Therapie mit Vismodegib klinisch eine **deutliche Größenregredienz des Tumors** festzustellen.

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen** beschränkten sich während der Behandlungszeit auf **Müdigkeit und Hypogeusie** für einige Stunden nach der Medikamenteneinnahme. 10 Monate nach Therapiestart mit Vismodegib gab die Patientin jedoch **Haar- und Appetitverlust mit resultierendem Gewichtsverlust** (4-5 kg) an, worauf die Therapie mit Vismodegib ab dem **14.01.2015 pausiert** wurde. Andere beschriebene Nebenwirkungen wie Muskelspasmen, Augenbeschwerden, Übelkeit oder Anämie traten nicht auf. Die potentielle Teratogenität tritt aufgrund des Alters der Patientin in den Hintergrund. Der lokale Befund zeigte sich **nach Absetzen von Vismodegib zunächst stabil**. Da sich **nach 10 Wochen eine leichte Progredienz** des Befundes zeigte und die beschriebenen Nebenwirkungen komplett regredient waren,



Bild 7: 2 Wochen Einnahmepause nach 10 Monaten Vismodegib (1/2015)

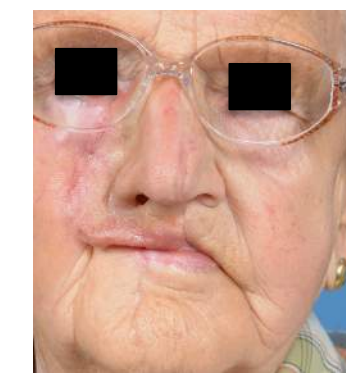


Bild 8: neue Epithesenanpassung bei vergrößertem Defekt (1/2015)



Bild 9: leichte Progredienz nach 10 Wochen Therapiepause (3/2015)

wurde die **Therapie mit Vismodegib oral 150mg (1x/ täglich)** am 27.03.2015 **wieder aufgenommen**.

### Diskussion:

Aufgrund der hohen Rezidivrate und des lokal destruktiven Wachstums der BCCs ist eine in sano Resektion ohne funktionelle oder ästhetische Einbußen nicht immer möglich oder von Patientenseite gewünscht. Aus diesem Grund steht seit 2012 mit Vismodegib eine neue Therapiealternative zur Verfügung [4].

Studien und Kasuistiken zeigen eine effektive Behandlung durch die orale Einnahme von 150mg Vismodegib täglich [4;7;8]. Selbst bei orbitaler und periorbitaler Ausbreitung des Tumors konnte ein Ansprechen gezeigt werden [9]. Dennoch wird auch unter Therapie mit Vismodegib eine Rezidivrate von 21,4% beschrieben [10]. Zudem wird in einer Kasuistik eine Resistenz gegenüber Vismodegib aufgezeigt [11].

Genauere Daten über Wirksamkeit, Rezidivraten, Nebenwirkungsprofil und Langzeitfolgen sollten durch weitere Studien und längere Laufzeiten erreicht werden.

**Schlussfolgerung:** Die ambulante, orale Chemotherapie mit Vismodegib stellt bei primär inoperablen, nicht-strahlentherapierbaren, lokal fortgeschrittenen BCCs im Bereich der Gesichtswichteile eine therapeutische Alternative zur lokalen Tumorkontrolle dar. Bei Lebensqualität einschränkenden Nebenwirkungen ist eine Pausierung der Medikation mit Vismodegib vertretbar. Regelmäßige, klinische Kontrollen des Lokalbefundes werden empfohlen, um im Falle des Tumorprogress die orale Chemotherapie entsprechend wieder fortsetzen zu können. Generelle Angabe zu Therapie- und Pausierungsintervallen können aktuell noch nicht gemacht werden.

### Quellen

[1] Telfer NR et al., Guidelines for the management of basal cell carcinoma, The British Journal of Dermatology, 2008. [2] Gilbody et al., What causes basal cell carcinoma to be the commonest cancer?, Aust J Public Health 1994. [3] Von Hoff et al., Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma, New England Journal Med 2009. [4] Amin S et al, Mechanisms and Efficacy of Vismodegib in the Treatment of Basal Cell Carcinoma, Discovery medicine 2013. [5] AWMF- Leitlinie BCC 2013 [6] Dlugosz AA et al, Following the hedgehog to new cancer therapies, 2009 N Engl J Med. 2009. [7] Ally MS et al., An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma, Am Acad Dermatol. 2014. [8] Bayers S et al, Treatment of margin positive basal cell carcinoma with vismodegib: case report and consideration of treatment options and their implications, J Drugs Dermatol. 2013. [9] Demirci H et al, Efficacy of Vismodegib (Erivedge) for Basal Cell Carcinoma Involving the Orbit and Periocular Area, Ophthal Plast Reconstr Surg. 2015. [10] Chang AL et al., Surgical excision after neoadjuvant therapy with vismodegib for a locally advanced basal cell carcinoma and resistant basal carcinomas in Gorlin syndrome, JAMA Dermatol 2013. [11] Brinkhuizen T et al., Acquired resistance to the Hedgehog pathway inhibitor vismodegib due to smoothed mutations in treatment of locally advanced basal cell carcinoma, 8 J Am Acad Dermatol. 2014.