

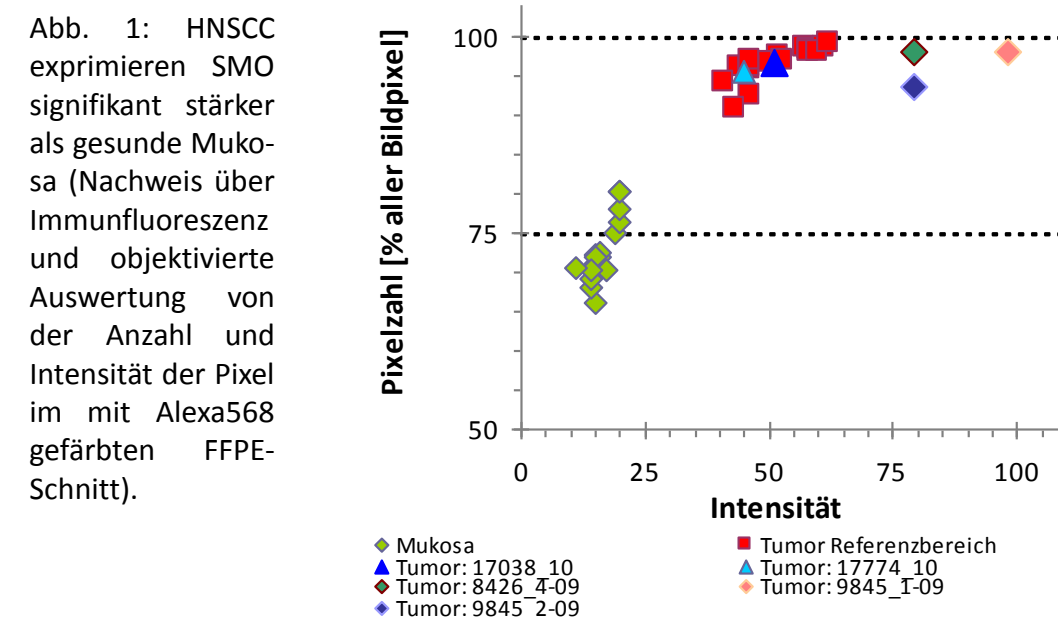
# Effekt von Vismodegib (Erivedge®) in Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC)

Mozet C, Günther G, Liebig H, Dietz A, Kolb M, Reiche A, Boehm A, Wichmann G

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig,  
Liebigstr. 10-14, 04103 Leipzig

## Hintergrund

Der reaktivierte Hedgehog-Signalweg (HhP) begünstigt die Tumorentstehung und vermittelt Resistenzmechanismen. Durch eigene Vorarbeiten<sup>[1]</sup> konnte die Überexpression von Proteinen des HhP und insbesondere SMO auch in Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC) nachgewiesen werden (Abb. 1). Mit der Zulassung eines ersten HhP-Blockers für inoperable Basalzellkarzinome interessiert uns der Effekt von Vismodegib auf das Wachstum von HNSCC besonders auch in Kombination mit Cetuximab (E) und Chemotherapeutika.



## Methoden

Im FLAVINO-Assay wurden Biopsate von 43 HNSCC *ex vivo* auf den Effekt einer HhP-Blockade mit Vismodegib in seriellen Konzentrationen (von 2,5 bis 40 µM) getestet. Neben den Effekten auf die Koloniebildung von Vismodegib allein wurden seine Effekte in Kombination mit E, Cisplatin (P) und Docetaxel (T) sowie deren binären und ternären Kombinationen untersucht.

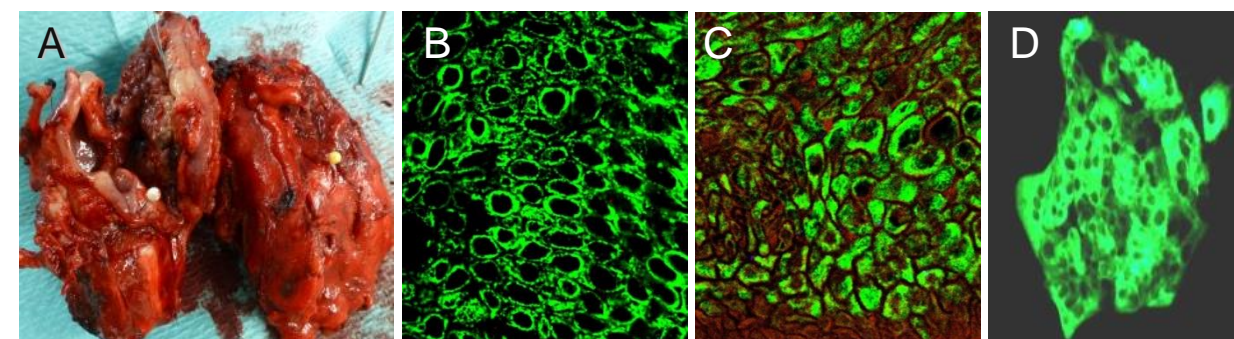


Abb. 2: Kopf-Hals-Tumor (A), pan-Zytokeratin-Immunfluoreszenzfärbung von histologischen Schnitten (B, C) und *ex-vivo* Zellkolonie (D), Nachweis von SMO über Rotfluoreszenz Alexa568-konjugierter Anti-SMO-Antikörper (C)

## Ergebnisse

Für die Ermittlung aller Effekte auf die Koloniebildung waren 12 Proben fluoreszenzmikroskopisch evaluierbar. Vismodegib hemmt die Koloniebildung von HNSCC oberhalb 20 µM und zeigt in darunterliegenden Konzentrationen hormetische Effekte (signifikant erhöhte Koloniebildung, Abb. 3).

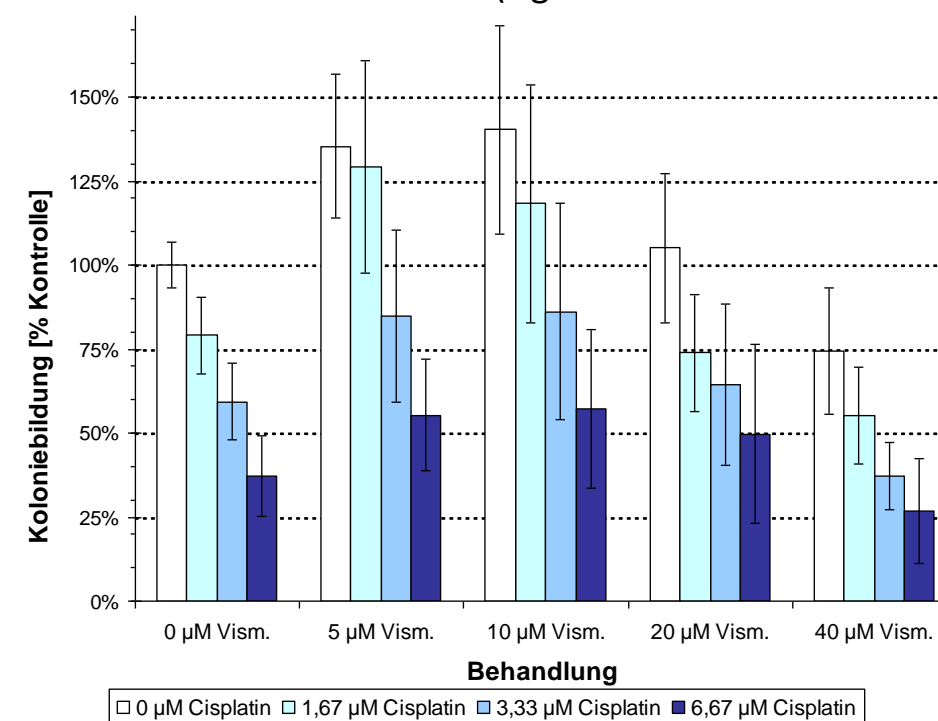
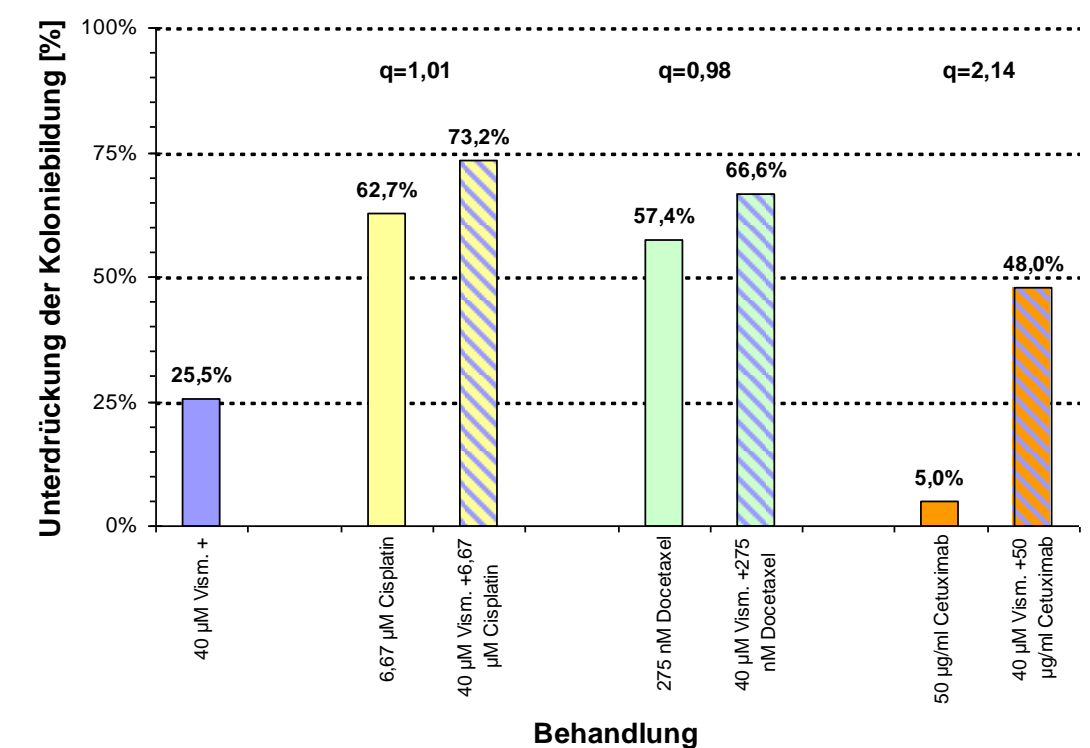


Abb. 3: Kombiniertes Effekt von Vismodegib und Cisplatin auf die Koloniebildung von 12 HNSCC *ex-vivo* (Mittelwert und 95% Konfidenzintervall)

Gemeinsam mit E, P und T ergab sich bei niedrigen Vismodegib-Konzentrationen eine heterogene Response der HNSCC und überwiegend antagonistische Wirkung auf die Koloniebildung. Eine additive Wirksamkeitssteigerung wurde dagegen im Zusammenwirken von 40 µM Vismodegib mit E, P und T sowie mit TP, TE, PE und TPE errechnet (Abb. 4).

Abb. 4: Kombiniertes Effekt von 40 µM Vismodegib und Cisplatin, Docetaxel und Cetuximab. HNSCC reagieren bei Blockade von SMO auf die eingesetzten Konzentrationen der Therapeutika mit signifikant stärkerer Wirksamkeit. Die q-Werte [2,3] belegen additiv verstärkte Wirksamkeit in binärer Kombination von Vismodegib mit P und T sowie Synergismus mit E.



## Schlussfolgerung

Vismodegib in höheren Konzentrationen hemmt das Wachstum von HNSCC *ex vivo*, während niedrige Vismodegib-Konzentrationen es stimulieren. In Kombination mit P, TP und TPE ist die Response der Patienten auf HhP-Hemmung heterogen, zeigt aber überwiegend einen additiv verstärkten koloniebildungssinhibierenden Effekt.

- [1] Dimitrova K, Stoehr M, Dehghani F, Dietz A, Wichmann G, Bertolini J, Mozet C. Overexpression of the Hedgehog signalling pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Onkologie*. 2013; 36(5):279-86. doi: 10.1159/000350322. Epub 2013 Mar 28.
- [2] Mozet C, Stoehr M, Dimitrova K, Dietz A, Wichmann G. Hedgehog targeting by cyclopamine suppresses head and neck squamous cell carcinoma and enhances chemotherapeutic effects. *Anticancer Res*. 2013 Jun; 33(6):2415-24.
- [3] Stoehr M, Mozet C, Boehm A, Aigner A, Dietz A, Wichmann G. Simvastatin suppresses head and neck squamous cell carcinoma *ex vivo* and enhances the cytostatic effects of chemotherapeutics. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 Apr; 73(4):827-37. doi: 10.1007/s00280-014-2412-1. Epub 2014 Feb 23.

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Medizinische Fakultät

Kontakt: Dr. Gunnar Wichmann  
HNO-Forschungslabor  
University of Leipzig, Germany  
Adresse: Liebigstr. 21;  
D-04103 Leipzig, Germany  
E-Mail: gunnar.wichmann@medizin.uni-leipzig.de

Die Studie wurde durch Roche (EPG 268406-G) unterstützt.



Universitätsklinikum  
Leipzig  
Medizin ist unsere Berufung.

COCHLEA IMPLANTAT  
ZENTRUM LEIPZIG