Fortgeschrittenes Basalzellkarzinom

Aktuelles zur Therapie mit Hedgehog-Inhibitoren

Über aktuelle Aspekte der Hedgehog-Inhibitor-Therapie fortgeschrittener Basalzellkarzinome sprach Prof. Reinhard Dummer, Universitätsspital Zürich, an einem Satellitensymposium von Sun Pharma im Rahmen des 28. Deutschen Hautkrebskongresses in Stuttgart.

Obschon Basalzellkarzinome als UV-abhängige Tumoren die höchste Mutationslast aller Tumoren aufweisen und im Basaliom-Mikromilieu zahlreiche Antigene vorhanden sind, sei die Anwendung von Immuntherapien nicht einfach, so der Referent. Wahrscheinlich liege dies daran, dass sich Basaliome gegen Immunzellen schützen können. Wenn es gelingt, durch den Einsatz von Hedgehog-Inhibitoren die Immunprotektion im Mikromilieu aufzuheben, könnte in Zukunft die Kombination von Hedgehog-Inhibitoren mit Immuntherapeutika eine grosse Rolle spielen.

Bedeutung des Hedgehog-Signalübertragungsweges

Der Hedgehog-Signalübertragungsweg ist bei der Entstehung und Proliferation von Basalzellkarzinomen nicht der einzige, aber der primär entscheidende Signalweg. Im Rahmen von Resistenzentwicklungen gegen Hedgehog-Inhibitoren können alternative Signalübertragungswege den blockierten Hedgehog-Signalweg kompensieren. Zu abnormer Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs kommt es durch inaktivierende Mutationen der Bremse (des Transmembran-Rezeptorproteins Smoothened, ein als Signalwegsaktivator wirkendes Transmembranprotein, hemmt) oder durch aktivierende Mutationen nachgeschalteter Moleküle. Damit der Signalübertragungsweg aktiv funktionieren kann, bildet sich ein primäres Zilium als kleine Ausstülpung an der Zellmembran. Hier findet in einer Zellorganelle die Signalübertragung statt, wobei Moleküle wie in einem Aufzug auf und ab geschoben werden. Die primären Zilien verschwinden, wenn Patienten mit Hedgehog-Inhibitoren behandelt werden. Das Verschwinden kann histologisch nachgewiesen wer-

Pharmakokinetische Unterschiede zwischen den Hedgehog-Inhibitoren

Als erster klinisch eingesetzter Hedgehog-Inhibitor weist Vismodegib (Erivedge®) ungewöhnliche pharmakokinetische Eigenschaften auf. Bei Dosissteigerung über 150 mg nimmt der Serumspiegel des biologisch wirksamen, freien Vismodegib wegen sehr hoher Plasmaproteinbindung nicht mehr zu. Weil deshalb mit Vismodegib keine Dosissteigerung ab 150 mg möglich ist, bestehe ein Bedürfnis nach weiteren Hedgehog-Inhibitoren, so der Referent.

Bei Sonidegib (Odomzo®) gibt es diese Limitierung aufgrund der Pharmakokinetik nicht. In der BOLT-Studie erhielten Patienten mit lokal fortgeschrittenem (nicht kurativ chirurgisch oder mit Bestrahlung behandelbarem) oder mit metastasiertem Basalzellkarzinom einmal täglich entweder 200 mg oder 800 mg Sonidegib (1). In der höheren Dosierung supprimiert Sonidegib den Signalweg stärker als in der niedrigeren Dosierung. Weil die objektive Ansprechrate in beiden Dosierungen ähnlich war bei deutlich besserer Verträglichkeit der niedrigeren Dosierung, beträgt die empfohlene Dosierung in der klinischen Praxis 200 mg einmal täglich peroral. Die Behandlung soll fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen feststellbar ist und keine inakzeptable Toxizität auftritt

Inzwischen liegen Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sonidegib bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 38,2 Monaten vor (2). Bei unabhängiger, zentraler Beurteilung erreichte Sonidegib in der zugelassenen Dosierung von 200 mg bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom eine objektive Ansprechrate von 56,1 Prozent. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 26,1 Monate und die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate 93,2 Prozent (2). Häufige Nebenwirkungen von Hedgehog-Inhibitoren sind zum Beispiel Muskelspasmen, Alopezie, Dysgeusie (Geschmacksstörung), Müdigkeit, Nausea oder Gewichtsverlust.

Alfred Lienhard

Referenzen:

- Migden MR et al.: Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised. double-blind phase 2 trial. Lancet Oncol 2015: 16: 716-728.
- Lear JT et al.: Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 372–381.

SZD 2/2019 31