

**Diplomarbeit**

***Klinische Merkmale und Ansprechen auf Therapie mit  
Vismodegib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem  
Basalzellkarzinom – Eine retrospektive Studie***

**Eingereicht von**

**Nadja Pichler**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

**an der**

**Medizinischen Universität Graz**

**ausgeführt an der**

**Univ.- Klinik für Dermatologie und Venerologie**

**unter der Anleitung von Betreuerin**

**Priv.-Doz.in Dr.in med. univ. Iris Zalaudek**

Graz, 06.04.2017

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.04.2017

Nadja Pichler eh

## **Danksagung**

Der größte Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Zalaudek Iris. Liebe Frau Dr. Zalaudek vielen, vielen Dank für Ihre tatkräftige Unterstützung, das rasche Beantworten auftretender Fragen und die Zeit und Mühe, die Sie in die Korrektur meiner Diplomarbeit investiert haben. Ihre Engagement und Ihre Freude am wissenschaftlichen Arbeiten waren sehr motivierend. Danke!

Ein großer Dank gilt meiner Familie, Mama, Papa, David, Oma und ein ganz besonderes Danke an Philip. Ohne euch hätte ich es nie so weit gebracht. Danke das ihr immer ein offenes Ohr für mich hattet und für eure Unterstützung.

Danke auch an Viktoria und Antonia für eure Unterstützung bei meiner Diplomarbeit.

# **Abstract**

## **Introduction**

The treatment of locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) requires a complex management, as surgery or radiotherapy are often not suitable or associated with significant morbidities. Systemic therapy with the Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib offers a new approach for treating laBCC.

## **Methods**

In this retrospective study, we analyzed relevant clinical data and response to therapy with Vismodegib of consecutive patients with laBCC, who were treated between 01.January 2011 to 01.October 2016 at the Department for Dermatology of the Medical University Graz.

## **Results**

A total of 20 patients (50% female) were treated with Vismodegib during the study period. The average therapy duration with Vismodegib was 7.7 months (min- max: 1 -22 months; SD: 5.0 months). Post treatment, 10% (2 cases) achieved a complete remission (CR), 55% (11 cases) partial remission (PR), 5% (1 case) stable disease (SD) and 25% (5 cases) showed progressive disease (PD). Adverse effects such as dysgeusia, muscle spasms, alopecia and changes in laboratory values (in most cases of no clinical relevance and asymptotic) occurred in 18 patients (90%). Management of adverse effects included in 4 cases (20%) interruption of treatment, in 8 cases (40%) dose reduction and in 3 cases (15%), to minimise possible adverse effects, the dose was pre-cautiously reduced. Only in 1 patient, persistent adverse effects lead to a definitive treatment discontinuation.

## **Conclusion**

In line with current literature, Vismodegib has a positive effect on the course of the disease but is associated with a high frequency of adverse effects, which commonly result in treatment discontinuation. Our analysis suggests that dose adjustments could alleviate the side effects.

In spite of frequently reported adverse effect, therapy with Vismodegib constitutes a promising alternative treatment option for patients with laBCC. Preceding the treatment in depth consultations, exploring the benefits and risks as well as dose adaptations during treatment are necessary. This is to ensure patient compliance and adherence to the treatment, in order to prevent premature termination of it.

# Zusammenfassung

## Einleitung

Bei der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen (laBCC) ist in vielen Fällen ein komplexes Behandlungskonzept nötig, da eine chirurgische oder strahlentherapeutische Therapie oftmals nicht geeignet ist. Die systemische Therapie mit dem Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib bietet für diese laBCC einen neuen Therapieansatz.

## Methoden

In dieser Studie wurden retrospektiv die klinischen Merkmale sowie das Ansprechen auf eine Therapie mit Vismodegib bei PatientInnen mit laBCC, die zwischen 01. Jänner 2011 und 01. Oktober 2016 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, der medizinischen Universität Graz, behandelt wurden, analysiert.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 20 PatientInnen (50% Frauen) mit Vismodegib behandelt. Die mittlere Therapiedauer von Vismodegib betrug 7.7 Monate (Min- Max: 1 -22 Monate; SD: 5.0 Monate). In 10% (2 Fällen) kam es nach Therapieende zu einer totalen Remission (CR), in 55% (11 Fällen) zu einer partiellen Remission (PR), in 5% (1 Fall) zu einer stabilen Erkrankung (SD) und in 25% (5 Fälle) zu einer Progression (PD). Bei insgesamt 18 PatientInnen (90%) traten während der Behandlung mit Vismodegib Nebenwirkungen wie Dysgeusie, Krämpfe, Alopezie sowie Laborveränderungen, die jedoch in den meisten Fällen keine klinische Relevanz hatten und asymptotisch waren, auf. Maßnahmen im Nebenwirkungs-Management waren in 4 Fällen (20%) Therapiepausen, in 8 Fällen (40%) eine Dosisreduktion und in 3 Fällen (15%) wurde zur Vermeidung von schweren Nebenwirkungen eine prophylaktische Dosisanpassung durchgeführt. In einem Fall musste die Therapie auf Grund persistierender Nebenwirkungen abgebrochen werden.

## **Diskussion**

In der Mehrzahl der Fälle hatte die Therapie mit Vismodegib einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf, dies deckt sich mit den Ergebnissen aus veröffentlichten Studien. Nebenwirkungen waren ein häufiger Grund für eine Therapieunterbrechung. Mit Hilfe von Dosisanpassungen konnten in 3 von 3 Fällen das Auftreten von schweren Nebenwirkungen vermieden und in 4 von 8 Fällen konnte eine Linderung der Beschwerden erzielt werden. Eine Therapie mit Vismodegib stellt trotz der häufig auftretenden Nebenwirkungen eine vielversprechende Therapieoption für PatientenInnen mit laBCC dar. Um die Compliance der PatientenInnen und deren Therapieadhärenz zu gewährleisten und einen vorzeitigen Therapieabbruch zu verhindern, ist jedoch eine detaillierte Aufklärungen über Vorteil und Nachteile der Therapie vor Behandlungsbeginn bzw. eine Dosisanpassung nötig.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	iii
Abstract .....	iv
Zusammenfassung .....	vi
Inhaltsverzeichnis .....	viii
Abkürzungsverzeichnis und Glossar .....	xi
Tabellenverzeichnis .....	xiii
Abbildungsverzeichnis .....	xiv
1 Einleitung .....	1
2 Grundlagen .....	2
2.1 Epidemiologie .....	2
2.2 Lokalisation .....	2
2.3 Ätiologie .....	3
2.4 Morphologie .....	4
Klinische Einteilung .....	4
Histologie .....	7
2.5 Hochrisiko BCC .....	8
2.6 Fortgeschrittenes BCC (aBCC) .....	9
Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (laBCC) .....	9
Metastasiertes Basalzellkarzinom (mBCC) .....	10
2.7 Gorlin-Goltz-Syndrom .....	10
2.8 Diagnostik .....	11
Prognostische Faktoren .....	12
2.9 Therapie .....	13
2.10 Hedgehog Pathway Inhibitoren (HPIs) .....	15
Hedgehog Pathway .....	15

Vismodegib .....	16
3 Methoden .....	23
3.1 Studiendesgin .....	23
3.2 Beobachtungszeitraum.....	23
3.3 Einschlusskriterien .....	23
3.4 Ausschlusskriterien .....	23
3.5 Studienziele.....	23
3.6 Datenerfassung.....	24
3.7 Datenanalyse .....	26
3.8 Ethische Aspekte .....	27
4 Ergebnisse .....	28
4.1 Lokalisationsmuster und BCC Subtypen .....	29
4.2 Therapie bei Erstdiagnose .....	31
4.3 Therapieansprechen auf Vismodegib.....	32
Therapieansprechen in Gegenüberstellung mit den Lokalisationsmuster .....	33
Therapieansprechen der klinische Subtypen von BCC .....	34
Gegenüberstellung des Therapieansprechens bei Männern und Frauen .....	34
4.4 Therapieverlauf .....	35
Gründe für das Therapie-Ende.....	36
4.5 Dosisanpassung.....	37
Gründe für Dosisanpassung.....	37
4.6 Nebenwirkungen .....	38
4.7 Laborveränderungen .....	40
4.8 Anschlusstherapie nach Ende von Vismodegib .....	43
4.9 BCC Status bei der letzten Follow-Up Untersuchung.....	45
BCC Status in Gegenüberstellung mit den Lokalisationsmustern .....	45

BCC Status der klinische Subtypen von BCC .....	47
Gegenüberstellung des BCC Status von Männern und Frauen .....	47
4.10 Rezidive nach Therapieende von Vismodegib .....	48
4.11 Resistenz .....	48
4.12 Metastasen und SCC .....	48
4.13 Gorlin- Goltz-Syndrom .....	49
4.14 Einfluss von Vortherapie auf Therapieansprechen von Vismodegib ....	49
4.15 Einfluss der Therapiedauer mit Vismodegib auf Therapieansprechen .	51
5 Diskussion .....	52
6 Literaturverzeichnis .....	59
7 Anhang.....	71
7.1 Ethikvotum .....	71

## **Abkürzungsverzeichnis und Glossar**

aBCC – advanced Basal Cell Carcinoma/fortgeschrittenes Basalzellkarzinom

AK – Aktinische Keratose

ALT – Alanin-Aminotransferase

AST – Aspartat-Aminotransferase

BCC – Basal Cell Carcinoma/Basalzellkarzinom

BNS – Basalzell-Nävus Syndrom

bzw. – beziehungsweise

CK – Creatin-Kinase

cm – Zentimeter

CR – complete remission/komplette Remission

CUP – Cancer of Unknown Primary/Karzinom mit unklarem Primum

EMA – The European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

FEARS – Adverse Event Reporting System

GFR – Glomeruläre Filtrationsrate

GGT – Gamma-Glutamyl-Transferase

Gy – Gray

Hh – Hedgehog

HPI – Hedgehog Pathway Inhibitor

HPIs – Hedgehog Pathway Inhibitoren

H-Zonen – Hochrisikozonen

laBCC – locally advanced Basal Cell Carcinoma/lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom

LDH – Laktatdehydrogenase

Max – Maximum

mBCC – metastatic Basal Cell Carcinoma/metastasiertes Basalzellkarzinom

mg – Milligramm

Min – Minimum

MM – malignes Melanom

Mohs – mikroskopisch kontrollierte Operation zur Behandlung von Hautkrebs, benannt nach Frederic E. Mohs (1910-2002)

NMSC – Non Melanoma Skin Cancer/nicht melanozytärer Hautkrebs

P – Wahrscheinlichkeit

p.o. – per os

PC – Personal Computer

PDT – photodynamische Therapie

PR – partial remission/partielle Remission

PR – progressive disease progressive Erkrankung

PTICH 1 – Protein patched homolog 1

PTICH 2 – Protein patched homolog 2

SCC – Squamous Cell Carcinoma/Plattenepithel Karzinom

SD – stable disease/stabile Erkrankung

SD – Standardabweichung

SMO – smoothend protein (membranständiges Protein des Hedgehog Pathway)

SUFU – suppressor of fused homolog (Protein des Hedgehog Pathway)

system. Therapie – systemische Therapie

z.B. – zum Beispiel

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Empfehlung zur operativen Therapie des BCC (mit histologischer Kontrolle) in Bezug auf Tumortyp, Lokalisation und Rezidivrisiko – modifiziert von S2k-Leitlinie „032/021: Basalzellkarzinom“ .....	13
Tabelle 2 – Therapiealternativen zur operativen Therapie (ohne histologische Kontrolle) – modifiziert von S2k-Leitlinie „032/021: Basalzellkarzinom“ .....	14
Tabelle 3 - Vismodegib: Dosisanpassung, Therapieerfolg und Grund für Dosisanpassung.....	37
Tabelle 4 – Veränderungen der Leberenzyme bei der gesamten Kohorte, bei Männern und bei Frauen während der Therapie mit Vismodegib.....	41
Tabelle 5 – Veränderung der Nierenparameter bei der gesamten Kohorte, bei Männern und bei Frauen während der Therapie mit Vismodegib.....	42
Tabelle 6- Elektrolytveränderungen, CK und LDH Erhöhungen und sonstige Laborveränderungen bei der gesamten Kohorte, bei Männern und bei Frauen während der Therapie mit Vismodegib.....	42
Tabelle 7 – Überblick über BCC Rezidive nach Therapieende mit Vismodegib ...	48
Tabelle 8 – Vergleich wichtiger Zielgrößen unserer Arbeit mit den Daten aus 5 publizierten Studien.....	52

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – noduläres BCC periokulär .....	4	
Abbildung 2 – Ulcus terebrans	Abbildung 3 – Ulcus rodens .....	6
Abbildung 4 – multiple BCC am Stamm/Unterbauch.....	9	
Abbildung 5 – Hh Pathway und Vismodegib modifiziert nach Vismodegib - Rudin 2012 und American Association for Cancer Research 2012 .....	16	
Abbildung 6 – Prozentueller Anteil der BCC Subtypen.....	29	
Abbildung 7 – Gegenüberstellung der BCC Subtypen bei Männern und Frauen .	29	
Abbildung 8 – Lokalisationsmuster der BCC Subtypen .....	30	
Abbildung 9 – Gegenüberstellung der Lokalisationsmuster von BCC bei Männern und Frauen.....	30	
Abbildung 10 – Prozentueller Anteil der unterschiedlichen Therapien bei Erstdiagnose .....	31	
Abbildung 11 – Prozentuelle Anteile des Therapieansprechens nach Ende des letzten Vismodegib Zyklus.....	32	
Abbildung 12 – Gegenüberstellung des Therapieansprechens mit den verschiedenen Lokalisationen der BCC nach Ende des letzten Vismodegib Zyklus .....	33	
Abbildung 13 – multiple BCC vor Vismodegib Therapie.....	33	
Abbildung 14 – PR bei multiplen BCC nach Therapieende von Vismodegib.....	33	
Abbildung 15 – Gegenüberstellung des Therapieansprechens mit den verschiedenen BCC Subtypen nach Ende des letzten Vismodegib Zyklus .....	34	
Abbildung 16 – Gegenüberstellung des Therapieansprechens bei Männer und Frauen nach Endes des letzten Vismodegib Zyklus.....	34	
Abbildung 17 – Prozentuelle Darstellung des Therapieverlaufes .....	35	
Abbildung 18 – Darstellung der Gründe für Therapieende in Relation zu der Anzahl der PatientInnen, bei denen es zu einem Therapiestopp kam.....	36	
Abbildung 19 – Prozentueller Anteil der Gründe für eine Dosisanpassung .....	38	

Abbildung 20 – Häufigkeit der aufgetreten Nebenwirkungen während der Therapie mit Vismodegib.....	39
Abbildung 21 – Gegenüberstellung der aufgetretenen Nebenwirkungen während der Therapie mit Vismodegib bei Männern und Frauen .....	39
Abbildung 22 – Aufgetretene Laborveränderungen während der Therapie mit Vismodegib.....	40
Abbildung 23 – Gegenüberstellung der aufgetretenen Laborveränderungen während der Therapie mit Vismodegib bei Männern und Frauen.....	40
Abbildung 24 – Prozentueller Anteil der Anschlusstherapie nach Ende von Vismodegib Therapie .....	43
Abbildung 25 – BCC Status nach Anschlusstherapie zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung.....	44
Abbildung 26 – BCC Status zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung	45
Abbildung 27 – BCC Status zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung in Gegenüberstellung mit den verschiedenen Lokalisationen der BCC.....	46
Abbildung 28 – Ulcus rodens/terebrans vor Therapie mit Vismodegib .....	46
Abbildung 29 – Ulcus rodens/terebrans nach einem Monat Therapie mit Vismodegib.....	46
Abbildung 30 – Zustand nach R0 Resektion und Spalthauttransplantation .....	46
Abbildung 31 – BCC Status zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung in Gegenüberstellung mit den BCC Subtypen.....	47
Abbildung 32 – Gegenüberstellung des BCC Status bei Männer und Frauen zum Zeitpunkt der letzter Follow-Up Untersuchung .....	47
Abbildung 33 – Therapieansprechen in Relation zur Therapiedauer nach dem letzten Vismodegib Zyklus.....	51

# 1 Einleitung

Das Basalzellkarzinom (BCC) ist ein lokal destruktiv wachsender, niedrigmaligner Tumor mit basaloider Differenzierung, das eine Metastasierungswahrscheinlichkeit von unter 0.1% aufweist. (1) In den meisten Fällen kann eine vollständige Heilung mittels etablierter therapeutischer Methoden wie Chirurgie oder Strahlentherapie erzielt werden. Bei weniger als 1%-10% aller Basalzellkarzinome kann es jedoch zur Entwicklung eines lokal fortgeschritten Basalzellkarzinom (im Englischen auch als locally advanced = laBCC bezeichnet) und in 0.0028%-0.05% zu metastasierenden Basalzellkarzinom (mBCC) kommen. (2–6) In diesem Fall wird ein komplexes Behandlungskonzept benötigt, da eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung auf Grund der Lokalisation, Anzahl und/oder der Größe der Läsion oder wegen anderer Kontraindikationen, nicht mehr geeignet ist. (2–6)

Für diese laBCC bietet die systemische Therapie mit Hedgehog Pathway Inhibitoren (HPIs) wie Vismodegib einen neuen Therapieansatz.

In dieser retrospektiven Studie wurden die klinischen Merkmale von PatientInnen mit laBCC, die an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz behandelt wurden und deren Ansprechen auf eine systemische Therapie mit einem HPI (Vismodegib) analysiert.

Von wesentlicher klinischer Relevanz sind dabei die Lokalisation des Tumors, die histologischen Merkmale und etwaige Vortherapien, sowie das klinische Ansprechen des Tumors auf die Therapie. Bei letzterer Fragestellung wurden vor allem auch Dauer der Therapie, Therapieverlauf, Notwendigkeit einer Dosisanpassung, Nebenwirkungen sowie Laborbefunde der PatientInnen beurteilt und analysiert. Weiters wird aufgezeigt ob und wenn ja, wie viele PatientInnen mit alleiniger Vismodegib Therapie eine vollständige Remission aufwiesen, oder wie oft nach einer lokalen Remission eine chirurgische Exzision oder Radiotherapie der Residuen durchgeführt werden musste. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, in wie vielen Fällen und in welchen Zeitraum nach Therapieende es zu Rezidiven kam und ob Resistenzen aufgetreten sind.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Epidemiologie

Das BCC ist weltweit der häufigste maligne Tumor der hellhäutigen Bevölkerung. (7–10) Bei der weißen Bevölkerung treten BCC im Gegensatz zur dunkelhäutigen Bevölkerung ca. 10 mal häufiger auf. (11) Mit einem Anteil von 80% an nicht melanozytärerem Hautkrebs (NMSC) ist das BCC weltweit nicht nur die häufigste maligne Neoplasie, sondern auch die häufigste Form von Hautkrebs (9,12)

Die Inzidenz schwankt von 44.6 -128 pro 100.000 Einwohnern in Europa. (13,14). In Deutschland beträgt sie über 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern. (15) BBC treten vor allem im höheren Alter auf. (1) Es gibt einen beinahe linearen Zusammenhang zwischen steigendem Alter und Inzidenz. (11) Das Durchschnittsalter beträgt 60 Jahre. (11,15)

Studien belegen, dass sich die Inzidenz in den letzten 30 Jahren verdoppelt bis verdreifacht hat, wobei auch ein Anstieg bei der jüngeren Bevölkerung (<40ig Jährigen) beobachtet werden konnte. (7,8,10,16) Als mögliche Ursachen für diesen Anstieg werden eine höhere Lebenserwartung und vermehrte Sonnenexposition angeführt. (13,17) Neben diesen Faktoren, zeigt sich auch eine deutliche Assoziation zwischen der Häufigkeit des BCC und hellem Hauttyp. Weiters gibt es einen Zusammenhang zwischen Berufsgruppen, die einer erhöhten UV-Belastung ausgesetzt sind, sowie dem Wohnort (Nord-Süd Gefälle). (11)

BBC betrifft beide Geschlechter, jedoch tritt das BBC bei Männer doppelt so häufig auf als bei Frauen. (11)

### 2.2 Lokalisation

Vermutlich entwickeln sich BCC aus pluripotenten Zellen der Basalschicht und treten somit nur an Haarfollikel tragend Körperstellen auf. Sie treten nie an Körperstellen wie Lippen, Handflächen und Fußsohlen auf, da sich an diesen Arealen keine Haarfollikel befinden. (1,11)

Da BCC sowohl an Hautarealen mit chronischer Sonnenexposition als auch an Lokalisationen, die keiner oder nur geringen chronischen UV-Belastung ausgesetzt sind, vorkommen, wird eine UV-Bestrahlung als alleinige Ursache in

der Pathogenese in Frage gestellt. Studien belegen, dass sich BCC an sonnenexponierten Stellen wie dem Kopf/Hals morphologisch von BCC an intermittierend UV-exponierten Stellen wie am Stamm unterscheiden. (18,19)

Prädilektionsstellen für knotige BCC (ca. 80% der Fälle) sind vor allem die Kopf/Hals Region. (15) Am Stamm finden sich hingegen häufiger BCC vom multizentrischen oder superfiziellen Typ. (7,20,21). BCC mit hohem Risiko des destruktiven Wachstums oder Rezidivs finden sich besonders häufig in den sogenannten Hochrisikozonen (H-Zonen) des Gesichts (Nase, Orbital-, und der Präaurikulärregion). (1,11)

### 2.3 Ätiologie

Zu den wichtigsten ätiologischen Faktoren zählen eine genetische Disposition mit heller Hautpigmentierung, sowie die kumulative UV-Exposition der Haut. (15,22) Vor allem eine erhöhte UV-Exposition der Haut in frühen Lebensphasen, scheint bei der Entwicklung von BCC eine wichtigere Rolle, als chronische UV-Belastung zu spielen. (12,23) Weiters wird ein Zusammenhang mit einer vermehrten Nutzung von Solarien und der Entstehung von BCC bei der jüngeren Bevölkerung beobachtet. (12,24,25) BCC können bei genetischen Erbkrankheiten wie dem Gorlin-Goltz-Syndrom (Basalzellnävus Syndrom, BNS), Xeroderma pigmentosum oder Albinismus auftreten. Zusätzliche können Arsenexposition, langfristige Immunsuppression, straffes Narbengewebe und Nävi sebacei als Risikofaktoren genannt werden. (15,22) Belastung durch ionisierende Strahlung (z.B. nach Strahlentherapie) spielt ebenfalls eine Rolle in der Entwicklung von BCC. (12,26,27)

Bei sporadisch auftretenden BCC liegt oft eine somatische Mutation beider Allele des PTCH-1 oder PTCH-2 Gens vor. Bei einer Keimbahnmutation eines PTCH-1 Gens kommt es zur um Auftreten eines BNS. (11)

## 2.4 Morphologie

### Klinische Einteilung

Es werden verschieden klinische Subtypen von BCC unterschieden.

#### **2.4.1.1 Noduläres BCC**

Das noduläre (syn.: solides) BCC ist der häufigste Subtyp. Es tritt vor allem im Kopf/Hals Bereich auf und imponiert klinisch als hautfärbig bis rötlicher, oftmals ulzerierte Papel oder Knoten mit deutlicher Gefäßzeichnung. Weitaus seltener ist die Lokalisation am Stamm. In diesem Fall findet man typischerweise eine flache, erhabene, gelblich-rötliche Papel, die von einem perlschnurartigen Randsaum umgeben ist. (15,28)



Abbildung 1 – noduläres BCC periokulär

#### **2.4.1.2 Pigmentiertes BCC**

Während BCC bei hellhäutigen Personen typischerweise nicht pigmentiert sind, können BCC bei dunklen Hauttypen oftmals Pigmentierung zeigen. Klinisch erscheinen diese Tumoren oftmals als blaue Knoten oder braune Plaques. Die Abgrenzung von einem Melanom kann dann schwierig sein. Abhängig vom histologischen Subtyp findet man dermatoskopisch entweder grau-blaue Schollen, Streifen oder Punkte. (28)

### **2.4.1.3 Zystisches BCC**

Das zystische BCC kommt seltener als das noduläre BCC vor. Charakteristisch ist eine transluzente, zystisch durchschimmernde teilweise fluktuierende Beschaffenheit. Beim Anstechen kann es zum Austritt einer serösen Flüssigkeit kommen. Dieser Subtyp entwickelt sich aus mukösen Degenerationen, in seltenen Fällen auch aus sebo-glandulärer Differenzierungen. (28)

### **2.4.1.4 Superfizielles BCC**

Das superfizielle BCC (syn.: Rumpfhautbasalzellkarzinom) besteht aus erythematösen Herden, die als flächige erythematöse Plaques imponieren und im oder etwas unter dem Hautniveau liegen. Das Wachstum ist leicht infiltrierend, polyzyklisch und an den Rändern findet sich oft ein Saum aus Basaliomknötchen. Es befinden sich meist multiple BCC am Rumpf und es besteht eine Verwechslungsgefahr mit Psoriasisherden. (15,28) Eine Sonderform ist das Fibroepitheliom (syn.: Pinkus-Tumor), es ähnelt mit dem exophytischen Wachstum seborrhischen Warzen und ist vor allem in der Leisten- und Axillarregion lokalisiert. (28)

### **2.4.1.5 Sklerosierendes BCC**

Das sklerosierende BCC ist der seltenste Subtyp und ist am häufigstem im Gesicht lokalisiert. Es zeichnet sich durch flache im Hautniveau liegende Herde, die durch eine derbe sklerodermiforme Infiltration und Schrumpfung an Narbengewebe erinnern, aus. Basaliomknötchen und Teleangiektasien treten kaum auf. Das infiltrative Wachstum ist durch zahlreichen verästelten Zellsträngen und eine exzessive fibrotische Stromareaktion gekennzeichnet. Dieser BCC Typ neigt bei knapper Exzision zu Rezidiven. (15,28)

#### **2.4.1.6 Exulzeriertes BCC**

Bei den ulzerierenden Läsionen unterscheidet man zwischen dem oberflächlich „abgrasenden“ *Ulcus rodens* und den in die Tiefe infiltrierenden *Ulcus terebrans*. Eine Infiltration von tiefen Gewebeschichten kann durch Arrosion von großen Gefäßen zu schwerwiegenden Komplikationen bis zum Tod führen. Oberflächliche Erosionen treten auch bei kleinen BCC häufig auch. Ulzerationen entwickeln sich jedoch über einen längeren Zeitraum (Monate – Jahre) und werden von den PatientInnen meistens als nicht heilende Wunden wahrgenommen. Die Läsionen sind schmerzlos, nässend und krustig. An den teilweise steil abfallenden Rändern, der Schüsselförmigen Ulzera, befinden sich häufig Basaliomknötchen. (15,28)



*Abbildung 2 – Ulcus terebrans*



*Abbildung 3 – Ulcus rodens*

Frankreich ist das einzige europäische Land, das in den Guidelines für die Therapie von BCC, eine klinische und histologische Einteilung gemacht hat. Klinisch werden die BCC in den französischen Guidelines nur in noduläres superfizielles und sklerosierendes (morpheiformes) BCC eingeteilt. (29) Auf die histologische Einteilung aus den französischen Guidelines wird im nächsten Abschnitt eingegangen.

## Histologie

In der Literatur findet sich keine einheitliche Einteilung der histologischen Varianten von BCC.

In den französischen Guidelines wird zwischen 4 histologischen Subtypen unterschieden. Dazu zählen das noduläre BCC, das superfizielle, das infiltrative BCC und das sklerosierende (morpheiforme) BCC. Weiters werden zwei spezielle histologische Formen beschrieben. Das metatypische BCC, welches eine spinozelluläre Differenzierung aufweist und das gemischte Karzinom welches eine Kombination von BCC und spinozellulärem Karzinom ist. (29)

Die Einteilung von Crowson et. al. unterscheidet zwischen undifferenzierten und differenzierten Basalzellkarzinomen, sowie zwischen aggressiven und indolenten Wachstumsformen. (19)

### **2.4.1.7 Undifferenzierte BCC**

Zu den indolenten Wachstumsformen zählen das **superfizielle** sowie das **noduläre BCC**. Zu den aggressiven Wachstumsformen (auch Hochrisiko BCC genannt) werden das **infiltrative, multifokale, metatypische** und das **morpheiforme** oder **sklerosierende BCC** gerechnet. (18,19)

### **2.4.1.8 Differenzierte BCC**

BCC können eine Reihe von spezifischen Differenzierungen aufweisen, die in der Regel keinen Einfluss auf die Prognose haben. (19,30)

Zu den differenzierten BCC laut Crowson zählen unter anderem:

- Keratotisches BCC
- Infundibulär-zystisches BCC
- Folikuläres BCC
- Fibroepitheliom Pinkus
- Pleomorphes BCC
- BCC mit Schweißdrüsen Differenzierung
- BCC mit Talgdrüsen Differenzierung

In der retrospektiven Studie „Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma“ von Sexton et al. aus dem Jahr 1990 wurden 1039 Neoplasien zu 21% als noduläre, zu 17.4% als superfizielle, zu 14.5% als mikronoduläre, zu 7.4% als infiltrative und zu 1.1% als morpheiforme BCC klassifiziert. (19,31)

Bestimmte histologische Subtypen treten vermehrt an gewissen Körperstellen auf. (29,32) Eine große Kohortenstudie (N=13,457), die nur drei verschiedene Subtypen untersuchte, zeigte, dass superfizielle BCC vermehrt bei Männern am Stamm auftreten und noduläre und morpheiforme BCC vor allem bei Frauen im Gesicht lokalisiert sind. (29)

## 2.5 Hochrisiko BCC

Hochrisiko BCC sind durch ein aggressives infiltratives Wachstum und hohe Rezidivraten nach der Erstbehandlung gekennzeichnet. (33,34) Zu den klinischen Einflussfaktoren bei Hochrisiko BCC zählen die Größe, die Lokalisation, der histologische Subtyp, refraktäre Tumoren und Radiotherapie in der Krankengeschichte. (34)

Hochrisiko BCC weisen oft Ulzerationen und schlecht begrenzte Ränder auf. (19,34) Eine Tumorgöße von über 1cm für Kopf und Hals Tumoren und von über 2cm in anderen Körperregionen zählt zu den Hochrisiko-Faktoren. (33,34)

Bei der Lokalisation zählen Nase, periorale und periokuläre Haut zu den H-Zonen des Gesichts. Stirn, Wangen, Kinn, Schädel und Nacken sind als Zone mit intermediärem Risiko definiert. Zu den Zonen mit geringem Risiko gehören der Stamm und die Extremitäten. (33,34)

Aggressive histologische Subtypen sind das infiltrative, multifokale, morpheiforme und das metatypische BCC. Perineurale Infiltrationen gelten histologisch als Zeichen des aggressiven Wachstums. (29,35)

Es wird in Erwägung gezogen, dass in 30% der Fälle Kombinationen von niedrig und hoch aggressiven Subtypen wie einem nodulären BCC mit Arealen eines infiltrativem BCC vorliegen. (19,34)

## 2.6 Fortgeschrittenes BCC (aBCC)

Wie bereits zu Beginn erwähnt, kann es bei weniger als 1%-10% aller BCC zur Entwicklung eines laBCC und in 0,0028%-0,05% zu mBCC kommen. (2–6)

### Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (laBCC)

Das laBCC wächst über die Grenzen der Haut und infiltriert Muskeln, Knorpel, Knochen. Weiters kann es zu einer metastatischen Ausbreitung in Haut und Lymphknoten, die sich jedoch auf die unmittelbare Umgebung des Primum beschränkt, kommen. (12,36,37)

Da sich BCC am häufigsten im Kopf-Hals-Bereich befinden, kann ein laBCC Nase, Augen, Strukturen des Gehörgangs und Gehörknorpel, Gesichtsknochen oder das Gehirn infiltrieren und dabei beträchtliche Symptome verursachen. (34,38,39)

Dieses infiltrierende Wachstum kann zu kosmetischen und funktionellen Einschränkungen bis hin zum Seh- oder Hörverlust, Lähmung der Gehirnnerven oder zentralen neurologischen Störungen führen. (34,40–42)

Sehr große Läsionen können mit einer verzögerten oder verspäteten klinischen Erstvorstellung auf Grund von Vernachlässigung oder Gleichgültigkeit sowie psychiatrischen und anderen Komorbiditäten assoziiert sein. Weitere Faktoren, die mit der Entstehung ausgedehnter Läsionen assoziiert werden können, sind ein Mangel an medizinischer Versorgung oder limitierte finanzielle Mittel. (12,43,44).

Zu den Formen des laBCC zählen aber auch multiple BCC im Gesicht und am Stamm (oftmals > 100 BCC).



Abbildung 4 – multiple BCC am Stamm/Unterbauch

## Metastasiertes Basalzellkarzinom (mBCC)

Zu den Risikofaktoren für das Auftreten eines mBCC zählen multiple Primärtumore im Kopf-Hals-Bereich. (34,45) In 85-90% der mBCC sind primäre Tumore in diesem Areal die Ursache für die Metastasierung. (34,46) Am häufigsten findet man Metastasen in Haut, Lunge, Knochen, Leber oder eine Lymphknotenbeteiligung. (12,34,43,47) Die mediane Gesamtüberlebensrate bei mBCC beträgt 8 Monate. (34,47)

Bei laBCC und mBCC wird ein komplexes Behandlungskonzept benötigt, da eine reine chirurgische Exzision oder Radiotherapie als Behandlung auf Grund von körperlicher Beeinträchtigung oder der Lokalisation und der Größe der Läsionen sowie der Gefahr einer weiteren kosmetischen Entstellung nicht ausreichend oder nicht möglich ist. (2–6) Einen neuen Behandlungsansatz bietet die systemische Therapie mit HPIs wie Vismodegib.

## 2.7 Gorlin-Goltz-Syndrom

Das Gorlin-Goltz Syndrom (Basalzellnävus Syndrom, BNS) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, bei der es bereits in der Jugend zur Entwicklung zahlreicher BCC vor allem am Stamm und im Gesicht kommt. Das BNS wird mit anderen Neoplasien wie Medulloblastom und einem großen Spektrum von Fehlbildungen wie odontogene Kieferzysten assoziiert. Die Ursache ist eine Keimlinienmutation im PTCH-1-Gen. Durch einen „second-hit“ (z.B. Punktmutation durch UV Strahlung) am gesunden Allel kommt es dann zur Entwicklung eines BCC. Vom BNS abzugrenzen ist das Auftreten von multiplen BCC ohne die übrigen Symptome, die für eine BNS typisch wären. Gekennzeichnet sind PatientenInnen mit BNS durch einen hohen Körperwuchs, Makrozephalie mit einem großen frontookzipitalem Umfang, Stirnhöcker, Hypertelorismus (großer Augenabstand), eine breite Nase und in manchen Fällen intellektuelle Beeinträchtigung. Sehr charakteristisch für das BNS sind punktförmige Einziehungen in der Palmoplantaregion sogenannte „pits“. (11)

## 2.8 Diagnostik

Basierend auf der S3-Leitlinien „Prävention von Hautkrebs“ und in Übereinstimmung mit deutschen gesetzlichen Screeningprogrammen für Hautkrebs wird in den S2k-Leitlinie „032/021: Basalzellkarzinome“ folgende Empfehlungen für die Diagnostik von BCC herausgegeben:

Die Diagnose soll klinisch gestellt und histologisch bestätigt werden. (15) Der histologische Befund sollte neben der Diagnose den histologischen Typ, die Tiefenausdehnung sowie Angaben zu den Resektionsrändern (mikroskopisch im Gesunden/ knapp im Gesunden mit Angabe des minimalen Abstands des Tumors zum Resektionsrand/ nicht im Gesunden) beinhalten. Bei pigmentierten Läsionen kommen differenzialdiagnostisch auch Melanome in Frage, daher muss in diesen Fällen eine komplette Resektion durchgeführt werden. (15)

Ein wichtiger Punkt ist, dass bei Verdacht auf Vorliegen eines BCC das gesamte Hautorgane inspiziert werden soll, da 25-40% aller BCC in nicht lichtbelasteter Haut auftreten. Liegt ein Verdacht auf Metastasierung oder laBCC vor, sollte zusätzlich eine bildgebende Untersuchung durchgeführt werden. Bei BNS und multiplen BCC kann es nötig sein eine andere Vorgehensweise in Betracht zu ziehen. Zur Sicherung der Diagnose wird im Fall eines BNS häufig Röntgendiagnostik (z.B. Panoramaröntgen des Kiefers) durchgeführt, um knöcherne Anomalien festzustellen. Es ist aber zu beachten, die Belastung mit ionisierender Strahlung bei Patienten mit BNS so gering wie möglich zu halten. (15)

Die Dermatoskopie ist bei der Diagnose von pigmentierten und nicht-pigmentierten BCC eine hilfreiche Methode. (17) Eine retrospektive Studie von Altamura et al. über 609 BCC zeigte, dass diese Läsionen ein großes Spektrum von dermatoskopischen Merkmalen aufweisen. Es zeigte sich, dass erfahrenen Untersucher mit Hilfe von Dermatoskopie, eine verlässliche Diagnose von BCC mit einer Sensitivität von 97% stellten. Jedoch wurde ein signifikanter Unterschied in Spezifität ( $P = 0002$ ) und im positiven Vorhersagewert ( $P = 0004$ ) festgestellt. Zu den verlässlichsten Diagnoseparametern bei der Dermatoskopie zählen baumartige Teleangiektasien, blau-graue Schollen und braun-graue Streifen. Bei ausgewählten Fällen könnte die klinische Inspektion zusammen mit der

Dermatoskopie auf Grund der hohen Sensitivität aussagekräftig genug sein, um eine nicht chirurgische Therapie zu starten. (17,48)

Für BCC gilt wie für andere Hauttumoren die Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation. Da diese aber klinisch nicht anwendbar ist, sollten zur Sicherung der Therapiequalität nach der S2k-Leitlinie „032/021: Basalzellkarzinom“ folgende Angaben gemacht werden: (15)

- Klinische Tumorgröße (horizontaler Tumordurchmesser)
- Lokalisation
- Histologischer Typ
- Histologische Tiefenausdehnung
- Therapeutischer Sicherheitsabstand (bei Resektion bzw Radiation oder Kryotherapie)
- Resektionsränder mikroskopisch im Gesunden, knapp im Gesunden, nicht im Gesunden

### Prognostische Faktoren

Bestimmte Faktoren spielen eine wichtige Rolle für die Prognose von BCC. Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren zählen folgende Punkte: (17)

- **Tumorgröße** – zunehmende Größe korreliert mit einem hohen Rezidiv Risiko (17)
- **Lokalisation des Tumors** (17) – H-Zonen sind Nase, die periorale und periokuläre Haut. Stirn, Wangen, Kinn, Schädel und Nacken sind als Zonen mit intermediärem Risiko definiert. Stamm und die Extremitäten zählen zu den Zonen mit geringem Risiko. (33,34)
- **Begrenzung des Tumors** – schlecht begrenzte Läsionen haben ein erhöhtes Risiko (17)
- **Histologische Subtypen** – Aggressive Subtypen wie sklerosierende BCC, infiltrative BCC und metatypische BBC sowie aggressive histologische Merkmale wie eine perineurale Infiltration korrelieren mit einem erhöhtem Risiko (17)
- **Fehlendes Therapieansprechen** sowie **Rezidive** sind mit einem hohen Risiko assoziiert (17)

- **Immunsuppression** – die Rolle als prognostischer Faktor ist nicht klar definiert (17)

## 2.9 Therapie

Therapie der Wahl stellt eine Resektion des BCC im Gesunden mit histologischer Aufarbeitung dar. (15) Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Resektionsverfahren mit histologischer Kontrolle und die empfohlene Indikation.

*Tabelle 1 – Empfehlung zur operativen Therapie des BCC (mit histologischer Kontrolle) in Bezug auf Tumortyp, Lokalisation und Rezidivrisiko – modifiziert von S2k-Leitlinie „032/021: Basalzellkarzinom“*

Operatives und histologisches Verfahren	Empfohlene Indikation
Operation mit systematischer Randschnittkontrolle (histographische/mikrographische Chirurgie)	„Problemlokalisationen“ im Gesicht (z.B. Lider, Lippe, Nase und Ohr) in Verbindung mit Größe und histologischem Typ sowie Rezidivtumoren
Operation mit tumoradaptiertem Sicherheitsabstand und konventioneller Histologie	Kleine Tumoren in jeder Lokalisation Größere Tumoren an Stamm und Extremitäten
Horizontalexzision (Shaves-Exzision) mit konventioneller Histologie, Kürettage	Multifokale, superfizielle BCC vor allem an Stamm und Extremitäten (Rumpfhauttyp)

Die mikroskopische kontrollierte Chirurgie (Mohs) ist eine sparsame chirurgische Exzision mit 2-4 mm Sicherheitsabstand und nachvollziehbarer Markierung. Im Anschluss an die Resektion werden die lateralen und basalen Ränder des Exzidats histopathologisch beurteilt. (15,49) Durch dieses Verfahren wird auf Grund der hohen diagnostischen Sicherheit gesunde Haut geschont und nur histologisch diagnostizierte Tumordinfiltration reseziert. Mit Hilfe der Mohs ist es möglich eine topografische Zuordnung von subklinischen Ausläufern und eine gezielte Nachresektion bis zu tumorfreien Resektionsrändern durchzuführen. Da dieses Verfahren die Möglichkeit bietet, gesunde Haut zu schonen, wird es häufig auch für kleine unproblematische BCC angewandt. (15)

Für Tumoren, die nicht in sano reseziert werden können oder bei inoperablen PatientenInnen sollte ein interdisziplinäres Therapiekonzept erstellt werden. Therapie der 1. Wahl ist bei diesen PatientenInnen die Strahlentherapie. (15) Durch eine alleinige Strahlentherapie kommt es in 84-96% der Fälle zu einer

Heilung. Bei R1 und R2 Resektionen führt eine Radiotherapie zur Senkung der Rezidivrate. In der Strahlentherapie werden gesamt Dosen von 60-70Gy eingesetzt. Postoperativ werden bei R1 60Gy und bei R2 70Gy angewandt. (15,49–52)

Ist eine Radiotherapie nicht indiziert, kann alternative eine Therapie mit HPIs durchgeführt werden. Für multiple BCC, superfizielle BCC oder inoperable Patienten stellen lokal destruierende Verfahren eine alternative Behandlungsoption dar. (15)

Tabelle 2 gibt einen Überblick über alternative Behandlungsverfahren und ihre Indikation, die angewandt werden können, wenn eine chirurgische Resektion nicht möglich ist.

*Tabelle 2 – Therapiealternativen zur operativen Therapie (ohne histologische Kontrolle) – modifiziert von S2k-Leitlinie „032/021: Basalzellkarzinom“*

#### **Art der Therapie und Indikation**

Strahlentherapie bei primärer Inoperabilität, sowie nach inkompletter chirurgischer Entfernung (R1, R2), wenn Nachresektion nicht möglich ist. Kontraindiziert beim BNS (Gorlin-Goltz-Syndrom)

Kryotherapie: Kleinere oberflächliche Tumoren z.B. an den Augenlidern. Besonders bei PatientenInnen höheren Alters, bei denen eine Operation eine größere Belastung darstellt.

Immunologische Therapie mit Imiquimod, eine photodynamische Therapie (PDT) sowie lokale Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, vor allem bei superfiziellen BCC und bei BNS (Gorlin-Goltz-Syndrom)

HPIs (Vismodegib, LDE255) bei PatientenInnen mit inoperablem, nicht strahlentherapierbarem bzw. nicht erfolgreich strahlentherapiertem und/ oder metastasierendem BCC

Der Nachteil der angeführten Verfahren ist die fehlende histologische Kontrolle und eine erhöhte Rezidivrate im Vergleich zur Resektion. (15)

Bei multimorbiden und sehr alten PatientenInnen mit asymptomatischen BCC oder BCC mit geringem Risiko ist in vielen Fällen nur mehr eine palliative Therapie möglich. Um in diesen Fällen die Lebensqualität kurzfristig zu verbessern und die lokale Tumorausbreitung zu kontrollieren, kann eine Radiotherapie oder eine lokale Tumorabtragung angewandt werden. (15)

## 2.10 Hedgehog Pathway Inhibitoren (HPIs)

### Hedgehog Pathway

Der Hedgehog (Hh) Pathway spielt eine wichtige Rolle in der Embryonalentwicklung. Beim Erwachsenen ist er aber im Normalfall inaktiviert. (7,53)  
1996 wurde die erste Verbindung zwischen einer Mutation dieses Pathway und der Entstehung von BCC entdeckt. (54–56)

Der Hh Pathway wird durch eine Kaskade von primär inhibitorischen Signalen reguliert. Es gibt drei verschiedenen Liganden (Sonic, Indian und Desert Hh) die an der Zelloberfläche an PTCH1 binden. Diese Bindung führt dazu, dass PTCH1 einen Inhibitor für die Hh Kaskade freisetzt. In der Mehrheit der BCC liegt ein Mangel an PTCH1 vor. Bei Medulloblastomen wurde in 30% eine Liganden unabhängige Aktivierung von SMO (Smoothed Protein) festgestellt. Aktiviertes SMO fördert das SUFU (Suppressor of fused homolog Protein), welches Transkriptionsfaktoren der GLI Gruppe freisetzt. Diese Transkriptionsfaktoren wandern in den Nucleus, wo sie die Gentranskription beeinflussen. Es gibt verschiedene GLI Proteine, deren Funktion vom Zelltyp abhängig ist. GLI2 scheint gemeinsam mit GLI1 ein besonders starker Aktivator der Gentranskription zu sein. Im Gegensatz dazu ist GLI3 in den meisten Fällen ein Inhibitor. Die Aktivierung der Hh Kaskade und die Freisetzung von SUFU kann zu einer Degeneration von GLI3 und zur Translokation von GLI2 und GLI1 in den Nucleus führen. Diese Translokation führt zur Aktivierung der Transkription von Zielgenen wie Regulatoren des Hh Pathway GLI1 und PTCH1. (56)

Der HPI Vismodegib bindet an die extrazelluläre Domäne von SMO und verhindert so die Aktivierung der Hh Kaskade auch wenn PTCH1 nicht vorhanden ist. (56)  
Abbildung 5 stellt den Hh Pathway und den Einfluss von Vismodegib grafisch dar.

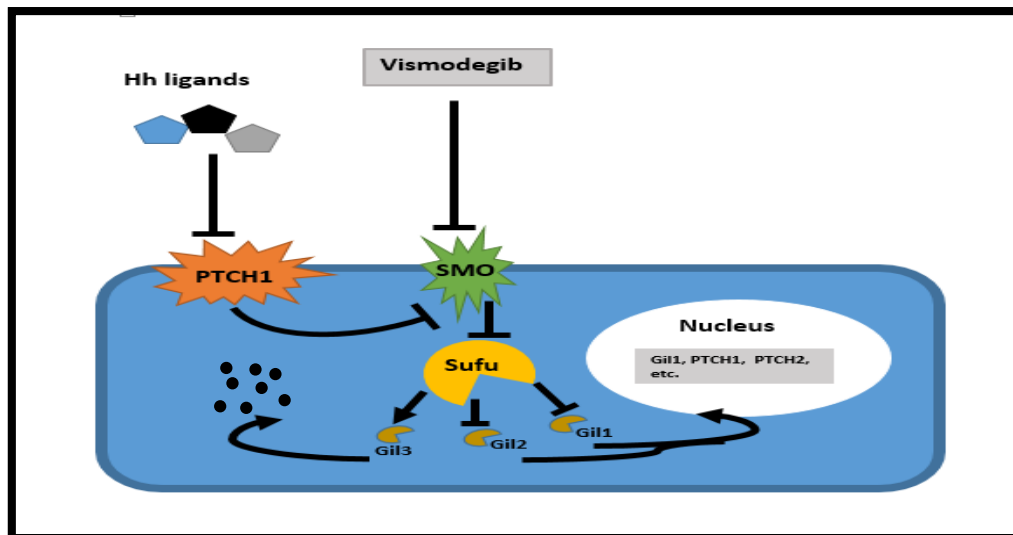


Abbildung 5 – Hh Pathway und Vismodegib modifiziert nach Vismodegib - Rudin 2012 und American Association for Cancer Research 2012

## Vismodegib

Vismodegib ist der erste von der US Food and Drug Administration (FDA) zugelassener HPI. (56) Am 30. Jänner 2012 wurde Vismodegib von der FDA auf Grund des signifikanten medizinischen Bedarfs der PatientInnen mit aBCC, nach den erfolgversprechenden Ergebnissen der Phase 2 in der klinischen Testung, frühzeitig zugelassen. (57)

### 2.10.1.1 Entwicklung

Cyclopamine, ein natürlich vorkommender HPI, wurde 2006 entdeckt. (56,58) Das in der Kornlilie vorkommende Cyclopamine führte durch die Hemmung von SMO zu einer Cyclopie (Einäugigkeit) bei neugeborenen Schafen. (13,59) Diese Entdeckung und die Kenntnis, dass der Hh Pathway in der Krebsentstehung eine bedeutende Rolle spielt, führte zu intensiver Forschung, um Derivate von Cyclopamine oder ähnlich wirkende Stoffe zu entwickeln. (56) Als erster HPI wurde das strukturell nicht mit Cyclopamine verwandte Vismodegib entwickelt. Es bindet direkt an SMO und führt so zu einer Suppression der Hh Kaskade. (56) Die beeindruckende Aktivität des HPI in der präklinischen Testung an Tiermodellen führte zur Einleitung der klinischen Phase und zur Testung dieses Moleküls an PatientInnen. (13)

In der Phase I Studie „Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors“ von LoRusso et al. aus dem Jahr 2011 wurden orale Dosierungen von 150-540mg pro Tag getestet. (60)

Die Daten zeigten bei einer mittleren Therapiedauer von 9.8 Monaten in 18 von 33 Fällen von PatientenInnen mit aBCC ein gutes Ansprechen auf die Therapie. Zwei dieser PatientenInnen wiesen eine komplette Remission und 16 eine partielle Remission auf. In den übrigen Fällen kam es bei 11 PatientenInnen zu einer stabilen Erkrankung und bei 4 PatientenInnen trotz Therapie zu einer Progression der Erkrankung. Die meisten PatientenInnen zeigten innerhalb der ersten 2 Monate ein Therapieansprechen. Bei 8 PatientenInnen mit aBCC traten Grad 3 Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Haarausfall, Hyponatriämie, Muskelkrämpfe und Vorhofflimmern auf. (13,60)

Die empfohlene Dosis für Phase II wurde basierend auf der maximal erreichbaren Plasmakonzentration und pharmakodynamischen Antwort mit 150mg täglich festgelegt. (60)

In die Phase II Studie ERIVANCE von Sekulic et al. wurden 104 PatientenInnen mit mBCC und laBCC, die nicht operabel waren oder bei denen eine Operation nicht angemessen war, eingeschlossen. Alle Patienten bekamen täglich 150mg Vismodegib per os. (61) Nach 9 Monaten betrug das Therapieansprechen bei mBCC 30% und bei laBCC 43%. (2,13) Bei mehr als 30% der PatientenInnen traten Nebenwirkungen wie Muskelkrämpfe, Dysguesie, Gewichtsverlust und Müdigkeit/Schwäche auf. In 7 Fällen kam es zum Tod. Die Todesfälle stehen laut Untersuchungen nicht in Zusammenhang mit Vismodegib. (61)

Eine unabhängige Review Kommission evaluierte den Schweregrad der Erkrankungen vor Therapiebeginn und den klinischen Nutzen nach einer Vismodegib Therapie von 71 PatientenInnen mit laBCC aus der Gruppe der ERIVANCE Studie. (2) Vor der Therapie hatten 71.4% der PatientenInnen eine schwerwiegende Erkrankung. Bei 76.2% der Fälle konnte ein klinischer Nutzen durch die Therapie nachgewiesen werden. (2,13)

2012 wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt um die Dauer des Therapieansprechens zu untersuchen. Es zeigte sich das 13 der PatientenInnen,

die keine Progression bei Studienende zeigten, noch immer am Leben waren. 6 dieser PatientenInnen wiesen über ein Jahr keine Progression auf. In 7 Fällen konnte mindestens eine Läsion, die sich verschlechterte oder eine neue Läsion seit Therapieende diagnostiziert werden. (13,62)

30 Monate nach der ERIVANCE Studie wurde eine Follow-Up Studie durchgeführt. Diese Studie bestätigte die Ergebnisse der Primärstudie. Das Therapieansprechen betrug für mBCC 48.5% und für laBCC 60.3%. Die Dauer des Therapieansprechens ist von 14.8 auf 26.2 Monate angestiegen. (13,63)

Die STEVIE Studie von Basset-Seguín et al. wurde durchgeführt um die Sicherheit von Vismodegib in einer praxisnahen Situation mit einem langen Follow-Up evaluieren zu können. Es wurden 1227 PatientenInnen eingeschlossen. Alle PatientenInnen bekamen täglich 150mg Vismodegib per os. Beim klinischen Cutoff der Studie im November 2013 bekamen 499 PatientenInnen (468 mit laBCC und 31 mit mBCC) eine Therapie Vismodegib und konnten noch weitere 12 Monate beobachtet werden. Bei 400 der PatientenInnen (80%) wurde die Behandlung abgebrochen. Gründe für den Behandlungsabbruch waren Nebenwirkungen, fortschreitende Erkrankung und der Wunsch der PatientenInnen. In 491 Fällen (98%) traten Nebenwirkungen wie Muskelkrämpfe, Alopezie, Dysgeusie, Gewichtsverlust, Asthenie, Appetitverlust, Diarrhoe, Nausea und Fatigue auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in 108 Fällen (22%) auf. Insgesamt verstarben 31 PatientenInnen, bei 21 Fällen wurde ein Zusammenhang mit den Nebenwirkungen vermutet. Eine komplette Remission trat bei 153 und eine partielle Remission bei 149 der 453 PatientenInnen mit laBCC auf. Bei den 29 PatientenInnen mit mBCC kam es in 2 Fällen zu einer kompletten Remission und in 9 Fällen zu einer partiellen Remission. (64)

Aussagen über die Überlebensrate im Zusammenhang mit Vismodegib zu treffen ist sehr schwierig, da ein BCC in der Regel nur selten zum Tod führt und im Allgemeinen langsam wächst. (13,65) Bei mBCC liegt die mittlere Gesamtüberlebenszeit bei 8 Monaten. (34,47) In der ERIVANCE Studie betrug die mittlere Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit mBCC jedoch 33.4 Monate. Im Vergleich zu historischen Daten liegt die Einjahresüberlebensrate bei PatientenInnen mit mBCC in Phase I und Phase II Studien mit Vismodegib bei

84.4%. Bei PatientInnen die keine Vismodegib Therapie bekamen betrug die Einjahresüberlebensrate 58.6%. (13,65)

Die Studie „Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with Hedgehog pathway inhibitor, Vismodegib“ von Chang et al., die 2014 publiziert wurde, bietet wichtige klinische Daten über die Effektivität und Sicherheit von Vismodegib. 119 PatientInnen mit aBCC wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten für eine mediane Zeit von 5.5 Monate 150mg Vismodegib täglich. Therapieansprechen konnte in 46.4% der Fälle von laBCC und in 30.8% der Fälle von mBCC festgestellt werden. Bei PatientInnen mit laBCC wurde ein negativer Zusammenhang mit Therapieansprechen und vorheriger systemischer Therapie festgestellt. Als häufigste Nebenwirkungen traten Muskelkrämpfe, Dysgeusie, Alopezie und Diarrhoe auf. (57)

Die Wirksamkeit von Vismodegib bei PatientInnen mit BNS wurde in einer Studie von Tang et al. getestet. (66) Dazu wurden in dieser Studie 51 Patienten randomisiert (2:1) und bekamen entweder 150mg Vismodegib täglich oder ein Placebo für 18 Monate. In der Gruppe, die mit Vismodegib therapiert wurde, war die Rate an neu aufgetreten BCC, die eine chirurgische Resektion benötigen, deutlich geringer. Weiters war auch die Größe der bereits vorhandenen BCC wesentlich kleiner als in der Placebo-Gruppe. Bei keinen der PatientInnen kam es unter Vismodegib Therapie zu einer Progression der Erkrankung. Einige wiesen sogar eine komplette Remission auf. (13,66) Die häufigsten Nebenwirkungen, die beobachtet wurden, waren Geschmacksverlust, Muskelkrämpfe und Gewichtsverlust (66). Gut 54% der Kohorte haben die Therapie mit Vismodegib auf Grund von Nebenwirkungen beendet. (13,66) In 83% der Fälle konnten bei den Biopsien von Zonen, die klinisch eine Remission des BCC aufwiesen, keine Residuen festgestellt werden. (66)

In einer Post-Hoc Analyse von 7 PatientInnen, bei denen die Therapie mit Vismodegib gestoppt wurde, traten pro Monat 0.69 neue BCC, die eine chirurgische Intervention benötigten, auf. In der Placebo-Gruppe betrug die Anzahl 2.4 pro Monat. (13,66)

In einer weiteren Studie zeigte sich, dass eine neoadjuvante Vismodegib Therapie von BCC über 3 Monate oder länger vor der chirurgischer Intervention, zu einer

Größenreduktion des Tumors führte. Dies ist vor allem für PatientenInnen mit BCC, die an kosmetisch sensitiven Zonen lokalisiert sind, von großer therapeutischer Relevanz. (13,67)

Im folgenden Review “The impact of neoadjuvant hedgehog inhibitor therapy on the surgical treatment of extensive basal cell carcinoma” von Ching et al. wurden die Daten von PatientenInnen mit aBCC, die HPIs als erste Therapie und Fälle, in denen es nach Abbruch der Therapie zur Resektion des BCC kam, eingeschlossen. Insgesamt wurden 6 PatientenInnen eingeschlossen. In 3 Fällen wurde die Therapie nach 71 Wochen abgebrochen, da der Tumor kein Therapieansprechen mehr zeigte. In den restlichen 3 Fällen wurde die Therapie nach 31 Wochen auf Grund der Nebenwirkungen abgebrochen. In allen 6 Fällen konnte nach der Therapie mit Vismodegib eine weniger invasive Operation, als vor Therapiebeginn mit dem HPI vermutet, durchgeführt werden. In 3 Fällen konnte eine Resektion von knöchernen Strukturen verhindert werden. In 4 Fällen konnten das BCC in sano reseziert werden. In den übrigen 2 Fällen wurde postoperativ eine Radiotherapie durchgeführt. Nur in einem Fall wurde ein lokales Rezidiv diagnostiziert. Die mediane Follow-Up Zeit betrug 8.23 Monate. Obwohl eine Therapie mit HPI in diesen Fällen nicht zu einer Heilung führt, konnte die Morbidität und Wahrscheinlichkeit auf eine kurative Resektion durch die Therapie erhöht werden. (67)

### **2.10.1.2 Nebenwirkungen**

Obwohl der Hh Pathway eine essentielle Rolle in der Embryonalentwicklung spielt, weisen die meisten Gewebe eine minimale Aktivität des Pathways auf. Dies führt vor allem bei längerer Einnahme von Vismodegib zum Auftreten von Nebenwirkungen. Einige der häufigsten Nebenwirkungen scheinen die gesamte Substanzklasse von HPIs zu betreffen. (56,68–70) Dazu zählen folgende Nebenwirkungen: Muskelkrämpfe, Alopezie, Dysgeusie, Nausea und Fatigue. (56) In Phase II der Zulassung für Vismodegib traten in 68% der Fälle Muskelkrämpfe, in 64% Alopezie, in 51% Dysgeusie, in 46% Gewichtsverlust und in 36% Fatigue auf. Zwischen 20 und 30% der PatientenInnen hatten Nausea, verringerten Appetit oder Diarrhö. (56) Bei allen PatientenInnen trat mindestens eine der Nebenwirkung während der Studie auf. (61) Mehr als die Hälfte der

PatientenInnen berichtet über milde bis moderate Beschwerden, die als Nebenwirkungen von Grad 1-2 eingestuft wurden. Nebenwirkungen von Grad 3-4 waren vor allem Muskelkrämpfe, Gewichtsverlust, Appetitverlust und Fatigue. Während dieser Studie verstarben 7 PatientenInnen, es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen den Todesfällen und der Einnahmen Vismodegib gefunden werden. (61)

Auch wenn die Nebenwirkungen im Allgemeinen mild bis moderat sind, kann eine chronische Belastung durch diese zu einem Therapieabbruch führen. (56) Aus diesem Grund wurde in der ERIVANCE Studie die Therapie in 12% der Fälle abgebrochen. (61) In der Studie „Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome“ von Tang et al. haben 54% der PatientenInnen die Therapie auf Grund von Nebenwirkungen abgebrochen. (66)

### **2.10.1.3 Resistenz**

BCC, die bei der Behandlung mit einem HPI eine Resistenz aufweisen, haben eine hohe Wahrscheinlichkeit auch gegen andere HPIs resistent zu sein. In einer Studie mit 9 PatientenInnen mit laBCC, die resistent gegen Vismodegib waren, wurde auch eine Resistenz gegen den HPI Sonidegib festgestellt. (71,72) Der erste dokumentierte Mechanismus für eine klinisch erworbene Resistenz gegen Vismodegib ist eine sekundäre Mutation in der extrazellulären Domäne von SMO. (56) Die genetische Analyse von Tumorbiopsien zeigte, dass Resistenzen vor allem mit SMO Mutationen und zu geringeren Ausmaß durch Mutationen von SUFU und Gain-of-function Mutationen von Gli2 assoziiert werden. (72,73) In der Studie „Smoothed variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma“ von Atwood et al. konnten in 50% (22 von 44) eine SMO Mutation in den resistenten BCC nachgewiesen werden. (72,74) Daher ist es wahrscheinlich nötig eine Kombinationstherapie, die ihren Angriffspunkt sowohl an SMO und an der nachgeordneten Kaskade des Hh Pathway hat, zu entwickeln, um der Entstehung von Resistenzen entgegenzuwirken. (56)

#### **2.10.1.4 Vismodegib und Plattenepithel Karzinom**

Es wird in einigen Berichten einen Zusammenhang zwischen der Therapie von BCC mit Vismodegib und der Entstehung von Plattenepithel Karzinomen (SCC) vermutet. (13,67,75,76) Diesen Zusammenhang nachzuweisen ist jedoch schwierig, da Patienten zur selben Zeit an BCC und SCC erkranken können. Weiters wurde in den Fällen, die mit Vismodegib therapiert wurden nur ein kleiner Teil des Tumors histologisch untersucht. Daher kann die Heterogenität des ursprünglichen Tumors nicht sicher ausgeschlossen werden. Um diese Tumore besser identifizieren zu können, ist es nötig molekulare Analysen durchzuführen. Weiter Studien werden benötigt, um den Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Vismodegib und der Entstehung von SCC genauer zu untersuchen. (13)

#### **2.10.1.5 Andere HPIs**

##### **Sonidegib**

Sonidegib ist ein weiterer HPI. Eine Phase 1 Studie zeigt, dass die maximale tolerierbare orale Dosis von Sonidegib bei 800mg täglich oder 250mg zweimal täglich liegt. Bei 18% der PatientenInnen traten bei einer höheren Dosis reversible Erhöhung der Serum Kreatinin Kinasen auf, die Grad 3-4 Nebenwirkungen entsprachen. Häufige Grad 1-2 Nebenwirkungen waren Muskelkrämpfe, Myalgie, Gastrointestinale Beschwerden, erhöhte Leberenzyme, Müdigkeit, Dysgeusie und Alopezie. (69,77)

In der BOLT Studie von Midgen et al. einer 1:2 randomisierten Phase Studie wurden zwei Dosierung (200mg und 800mg) von Sonidegib bei 194 PatientenInnen mit laBCC und 36 PatientenInnen mit mBCC verglichen. Beide Dosen zeigten antitumorale Wirkung. Jedoch wurde die niedrigere Dosis besser toleriert. (13,77) Nachdem in dieser Studie die Effektivität von Sonidegib nachgewiesen werden konnte, wurde das Präparat im Juli 2015 von der FDA für die Therapie von laBCC zugelassen. (72)

Es gibt eine Reihe andere HPIs, die sich gerade in der klinischen Testung befinden. Beispiele sind BMS-833923, Taladegib und PF-00449913. (13)

## **3 Methoden**

### 3.1 Studiendesgin

Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse.

### 3.2 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01. Jänner 2011 – 01. Oktober 2016.

### 3.3 Einschlusskriterien

PatientenInnen mit laBCC oder mBCC, die zwischen 01. Jänner 2011 – 01. Oktober 2016 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, der medizinischen Universität Graz, mit Vismodegib behandelten wurden.

### 3.4 Ausschlusskriterien

Von der Analyse der Patientendaten ausgeschlossen sind schwangere Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter, da Schwangerschaft eine absolute Kontraindikation für die Behandlung darstellt.

### 3.5 Studienziele

Ziel dieser Studie war die Erfassung der klinischen Merkmale und das Therapieansprechen von PatientInnen mit laBCC, die im Beobachtungszeitraum an der Klinik für Dermatologie und Venerologie, der Medizinischen Universität Graz, mit dem systemischen HPI Vismodegib therapiert wurden. Diese Fragestellung ist für die Optimierung der Therapie von Patienten mit laBCC relevant. Durch die Analyse der Haupt- und Nebenzielgrößen sollen neue Erkenntnisse aus den bisher durchgeführten Behandlungen gewonnen werden, die zu einer Verbesserung und individueller Optimierung der Therapie von PatientInnen mit dieser Tumorerkrankung eingesetzt werden können.

Es werden folgende Haupt- und Nebenzielgrößen analysiert.

### **Hauptzielgröße**

Therapieerfolg	Laborveränderungen
Therapieverlauf	Resistenzentwicklung
Dosisanpassung	Rezidive nach Therapieende
Nebenwirkungen	

### **Nebenzielgrößen**

Alter	Lokalisation des BCC
Alter bei erst Diagnose	Klinischer Subtyp des BCC
Geschlecht	Vorthherapie des BCC
Allergien	Anschluss therapie des BCC
Dermatologische Neoplasien in der Krankengeschichte	Therapiedauer

## 3.6 Datenerfassung

Die Daten werden aus den relevanten elektronischen Krankenakten aus Medocs (Datenverarbeitungsprogramm des LKH Graz von SAP) mit Bezug auf die Haupt- und Nebenzielgrößen herausgefiltert und in einer Microsoft Office Excel Tabelle erfasst.

Der Therapieerfolg wird in dieser Arbeit wie folgt eingeteilt:

Komplette Remission (CR)	Stabile Erkrankung (SD)
Partielle Remission (PR)	Progression (PD)

Zur Auswertung des Therapieerfolgs werden die Befunde von den Kontrolluntersuchungen nach dem letzten Zyklus mit Vismodegib und die Befunde von den letzten Follow-Up Untersuchungen herangezogen.

Die letzte Follow-Up Untersuchung ist definiert als letzte Kontrolluntersuchung an der Klinik für der Dermatologie und Venerologie, der medizinischen Universität

Graz, die im Beobachtungszeitraum von 1. Jänner 2011 - 1. Oktober 2016 durchgeführt wurde.

Beim Therapieverlauf wird erfasst, ob es eine kontinuierliche Therapie, eine on-off Therapie oder einen Therapieabbruch gab und welche Faktoren zu einem Therapiestopp oder einer on-off Therapie führten.

Wenn es im Beobachtungszeitraum zu einer Dosisanpassung kam, wird analysiert welche Gründe dazu führten und welche Effekte eine Anpassung der Dosierung auf den weiteren Therapieverlauf hatte.

Die Nebenwirkungen werden an Hand der in der Literatur am häufigsten aufgetreten Nebenwirkung in folgende Gruppen unterteilt:

Dysgeusie	Gastrointestinale Probleme
Appetitverlust	Gewichtsverlust
Muskelkrämpfe	Fatigue
Alopezie	Mehr als eine Nebenwirkung

Zusätzlich werden aufgetretene Laborveränderungen analysiert. Dazu werden die Nierenparameter (Kreatin, GFR, Harnstoff, Harnsäure), die Leberenzyme (GGT, ALT, AST), Elektrolytveränderungen, Anstieg von LDH und CK sowie sonstige auffällige Veränderungen in den Laborbefunden erfasst und Veränderungen während der Therapie mit Vismodegib, vom Ausgangswert bzw. Normwert zu Beginn der Therapie mit Vismodegib angegeben.

Weitere Fragestellungen sind, ob es zur Entwicklung von Resistenzen während Therapie mit Vismodegib oder zu Rezidiven nach Therapieende gekommen ist. Zusätzlich werden mögliche beeinflussende Faktoren aufgelistet.

Das Alter wird zum Zeitpunkt der Auswertung und bei Erstdiagnose erfasst.

Im Punkt dermatologische Neoplasien in der Krankengeschichte wird beurteilt, ob es vor dem Auftreten des zum Beobachtungszeitpunkt relevanten BCC, bereits zu einem malignen Melanom (MM), einem Basalzellkarzinom (BCC), Plattenepithel Karzinom (SCC), Aktinischer Keratose (AK), Mehrfachtumoren kam oder ob es keine dermatologischen Neoplasien in der Vorgeschichte gegeben hat.

Zusätzlich werden die Lokalisationen der BCC (Schädel, Gesichtsschädel, periokuläre Region, Ohr, Stamm, Extremitäten, Genitalien, multiple Lokalisation) erfasst.

Die BCC werden in dieser Arbeit in folgende Subtypen eingeteilt:

noduläres BCC	multifokales BCC
superfizielles BCC	Ulcus terebrans/rodens
infiltratives BCC	multiple BCC
sklerosierendes BCC	

Bei der Vortherapie wird erfasst, welche Therapie bei Erstdiagnose durchgeführt wurde. Hierbei wird zwischen Resektion, Radiotherapie, topischer Therapie und einer systemischen Therapie mit Vismodegib unterschieden.

Weiters wird dokumentiert, ob nach Therapieende mit Vismodegib eine Anschlusstherapie wie Resektion, Radiotherapie oder topische Therapie durchgeführt wurde.

Zusätzlich wird die Therapiedauer in Monaten angegeben.

### 3.7 Datenanalyse

Die Daten werden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet.

Bei numerische Daten wie Alter oder Therapiedauer werden Mittelwert, Standardabweichung, Mediane sowie Minimum und Maximum berechnet.

Bei kategorischen Daten wie Verteilung der Subtypen, Therapieerfolg oder Nebenwirkungen werden relative Häufigkeiten angewendet.

## 3.8 Ethische Aspekte

### **Nutzen/Risiko Evaluierung**

Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, ist für die betroffenen PatientenInnen, deren Daten analysiert werden, kein unmittelbarer Nutzen, aber auch kein Risiko zu verzeichnen. Der Nutzen dieser Datenanalyse steht klar im Vordergrund, da für die PatientenInnen, die bereits therapiert wurden, durch eine pseudonymisierte Datenanalyse keinerlei Nachteile und Risiken entstehen.

Jedoch können die ausgewerteten Daten für zukünftige Therapien als Informationsquelle dienen und somit zu einer Optimierung der Therapie sowie individuell besser abgestimmten Therapiestrategie führen.

### **Ethikkommission**

Für die Studie mit der EK-Nummer 28-463 ex 15/16 „Klinische Merkmale und Ansprechen auf Therapie mit Vismodegib bei PatientenInnen mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom – eine retrospektive Studie“ wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein positives Votum abgegeben. Das Votum vom 06.06.2016 ist im Anhang angefügt.

### **Datenschutz**

Alle PatientenInnen werden mit fortlaufender Nummer pseudonymisiert/codiert. Die Daten zur Auswertung werden mit diesem Code versehen und an einem PC mit Zugriffsbeschränkung gesichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen können auf diese Daten zugreifen.

## 4 Ergebnisse

Insgesamt wurden zwischen 01. Jänner 2011 und 01. Oktober 2016, 20 PatientenInnen (50% Frauen) mit dem HPI Vismodegib behandelt.

In Tabelle 1 sind die demographischen Daten und anamnestische Tumorerkrankungen sowie Allergien der Studienkohorte zusammengefasst. Die Mehrheit der PatientenInnen (85%) hatte bereits mindestens ein BCC in der Anamnese.

Tabelle 1 - Charakteristika der PatientenInnen

Charakteristika	Total	relative Häufigkeit
<b>Geschlecht</b>		
Männer	10	50%
Frauen	10	50%
<b>Alter</b>		
(Median; Min-Max)	77 (57-104)	
<b>Alter bei 1. Diagnose</b>		
(Median; Min-Max)	69 (46-103)	
<b>Allergien</b>		
vorhanden	3	15%
keine	17	85%
<b>Dermatologische Neoplasien in Krankengeschichte</b>		
Malignes Melanom (MM)	1	5%
Basalzellkarzinom (BCC)	17	85%
Plattenepithel Karzinom (SCC)	1	5%
Aktinische Keratose (AK)	4	20%
keine Neoplasien	1	5%
Mehrfachtumore	4	20%

## 4.1 Lokalisationsmuster und BCC Subtypen

Die BCC Subtypen setzten sich in der gesamten Kohorte aus nodulärem BCC, infiltrativem BCC, Ulcus terebrans oder Ulcus rodens sowie aus multiplen BCC zusammen.

In Abbildung 6 findet man die prozentuellen Anteile der BCC Subtypen bei einer gesamten Kohorte von n=20. Abbildung 7 vergleicht die BCC Subtypen bei Männern und Frauen. Ein Patient verstarb im ersten Therapiemonat. Dies ist bei der Auswertung berücksichtigt worden und bei relevanten Fragestellungen wird darauf aufmerksam gemacht.

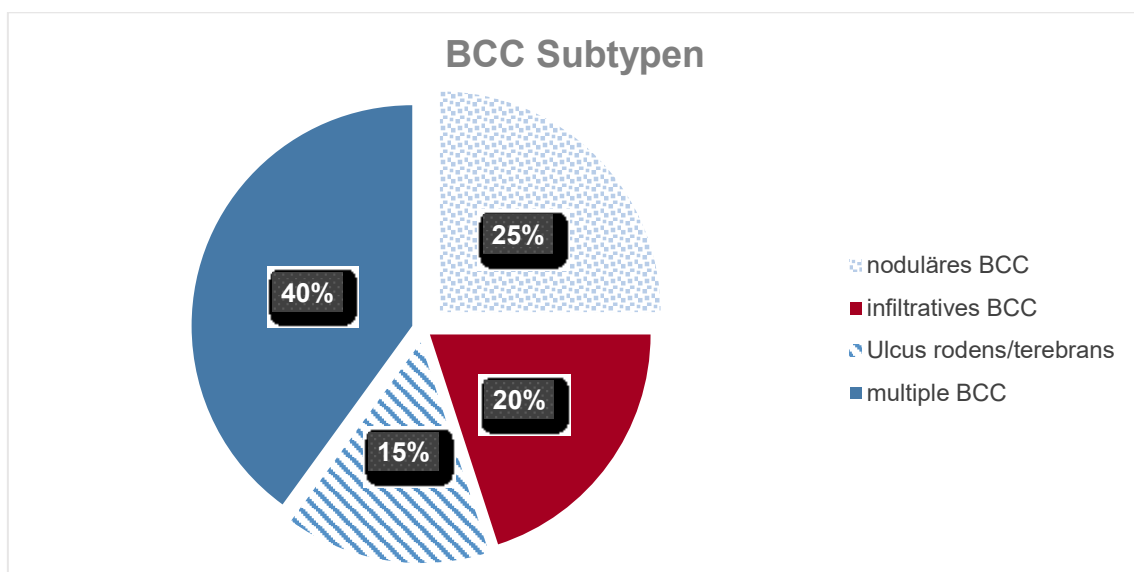


Abbildung 6 – Prozentueller Anteil der BCC Subtypen

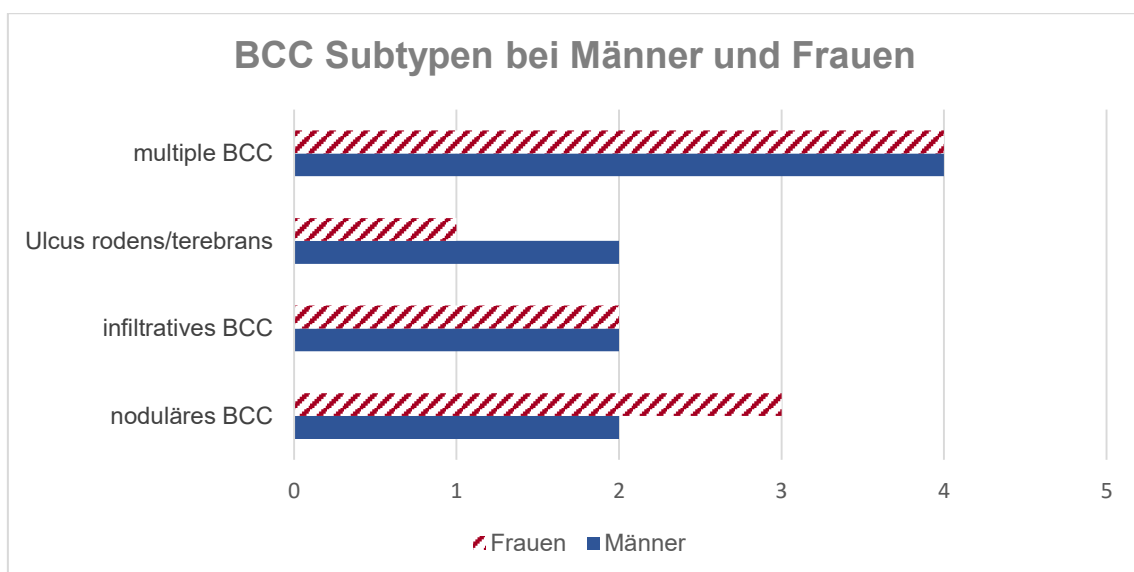


Abbildung 7 – Gegenüberstellung der BCC Subtypen bei Männern und Frauen

Die häufigsten Indikationen für die Einleitung der Therapie mit Vismodegib waren multiple BCC (n=8; 40%), gefolgt von nodulären, periokulären laBCC (n=5; 25%). Abbildung 8 gibt einen Überblick über die Lokalisationsmuster der klinischen Subtypen von BCC. In Abbildung 9 findet man einen Vergleich der Lokalisationsmuster bei Männern und Frauen. Hierbei fällt auf, dass periokuläre BCC häufiger bei Männern als bei Frauen auftraten.

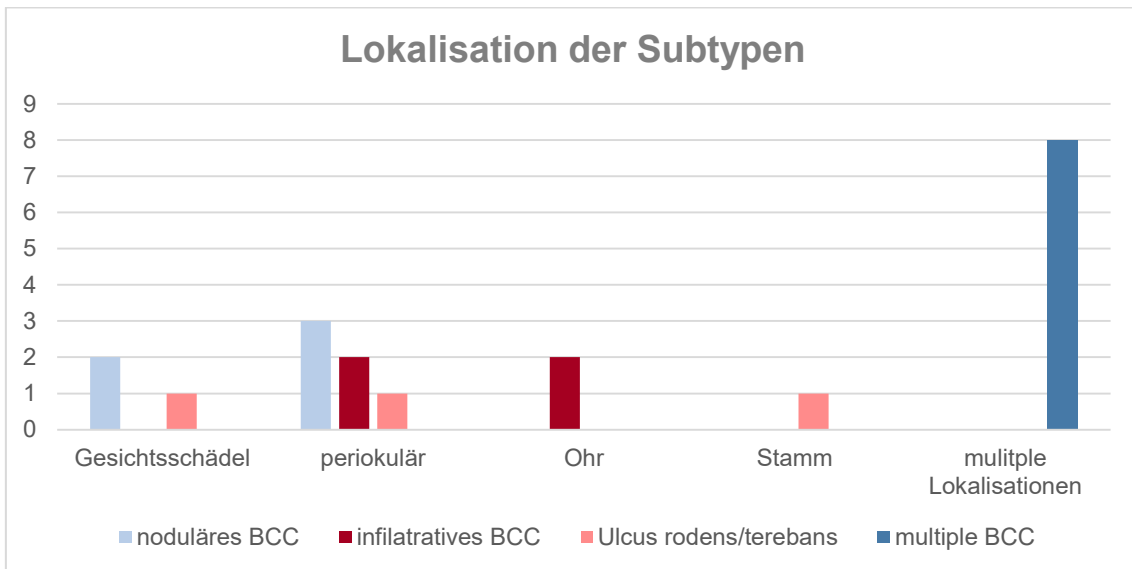


Abbildung 8 – Lokalisationsmuster der BCC Subtypen

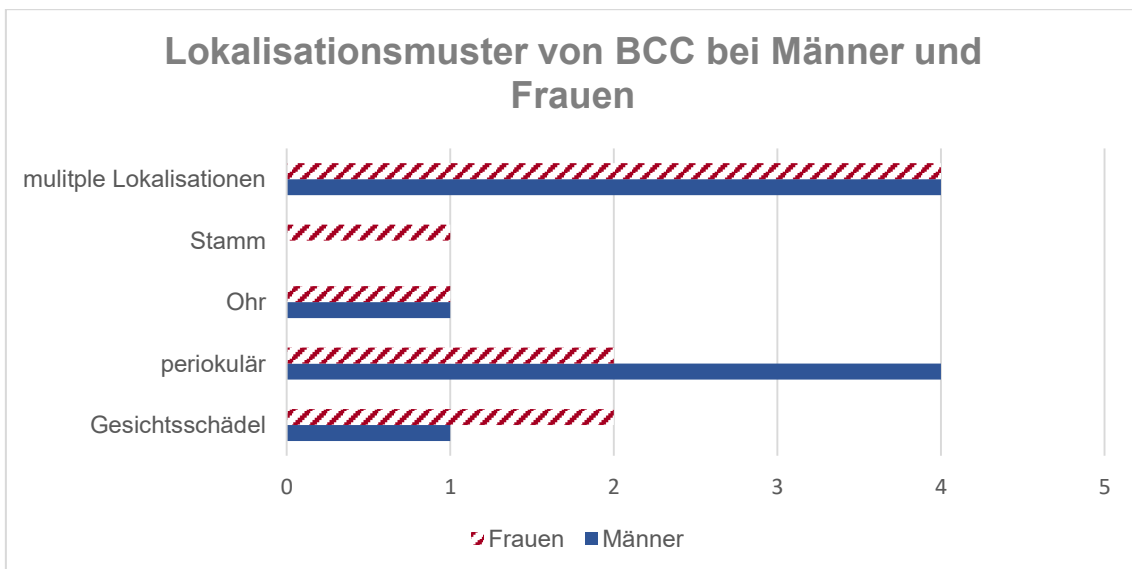


Abbildung 9 – Gegenüberstellung der Lokalisationsmuster von BCC bei Männern und Frauen

## 4.2 Therapie bei Erstdiagnose

Abbildung 10 gibt einen Überblick über die verschiedenen Therapien, die bei der Erstdiagnose angewandt wurden. Bei 10 Fällen (50%; n=20) wurde eine chirurgische Entfernung oder Resektion in Kombination mit topischer Therapie durchgeführt. Davon konnte nur bei einem BCC mit Lokalisation am Ohr eine Resektion im Gesunden erfolgen, während bei den weiteren 8 Fällen (70%; n=10) die Entfernung nicht im Gesunden erfolgte.

Bei den 8 BCC, die nicht im Gesunden entfernt wurden, waren 3 (30%) periokulär und ein BCC am Gesichtsschädel lokalisiert, in den restlichen vier Fällen (40%) waren multiple BCC vorhanden. Bei einem Fall (10%) wurde die Resektion des periokulär lokalisierten Tumors nicht an der Klinik für Dermatologie und Venerologie, der Medizinischen Universität Graz, durchgeführt. Zu dieser Resektion sind daher keine histologischen Befunde vorliegend. Bei 9 PatientInnen (45%; n=20) wurde bei Erstdiagnose, die Therapie mit Vismodegib eingeleitet.

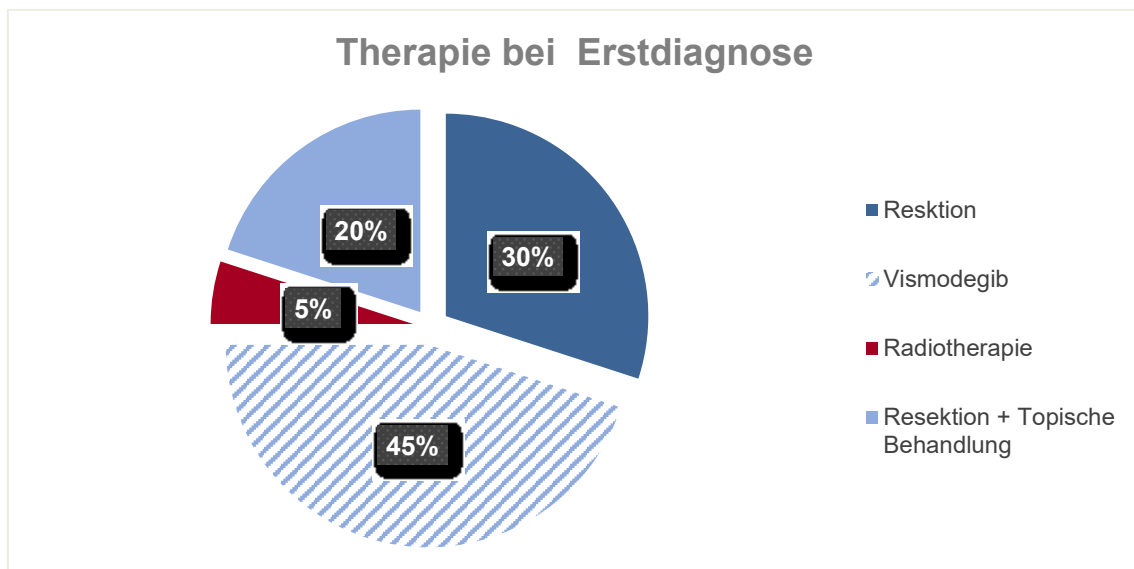


Abbildung 10 – Prozentueller Anteil der unterschiedlichen Therapien bei Erstdiagnose

### 4.3 Therapieansprechen auf Vismodegib

Die mittlere Therapiedauer von Vismodegib betrug 7.7 Monate (Min-Max: 1-22 Monate; SD: 5.0 Monate). Bei 2 PatientInnen (10%; n=20) kam es nach dem letzten Vismodegib Zyklus zu einer totalen Remission (CR), bei 11 PatientInnen (55%) zu einer partiellen Remission (PR), ein/e PatientIn (5%) wies eine stabile Erkrankung (SD) auf und fünf PatientInnen (25%) hatten eine Progression (PD). Ein Patient (5%) ist während der Therapie mit Vismodegib an Multiorganversagen verstorben, ein Zusammenhang mit der Therapie kann jedoch ausgeschlossen werden. In Abbildung 11 ist das Therapieansprechen grafisch dargestellt.

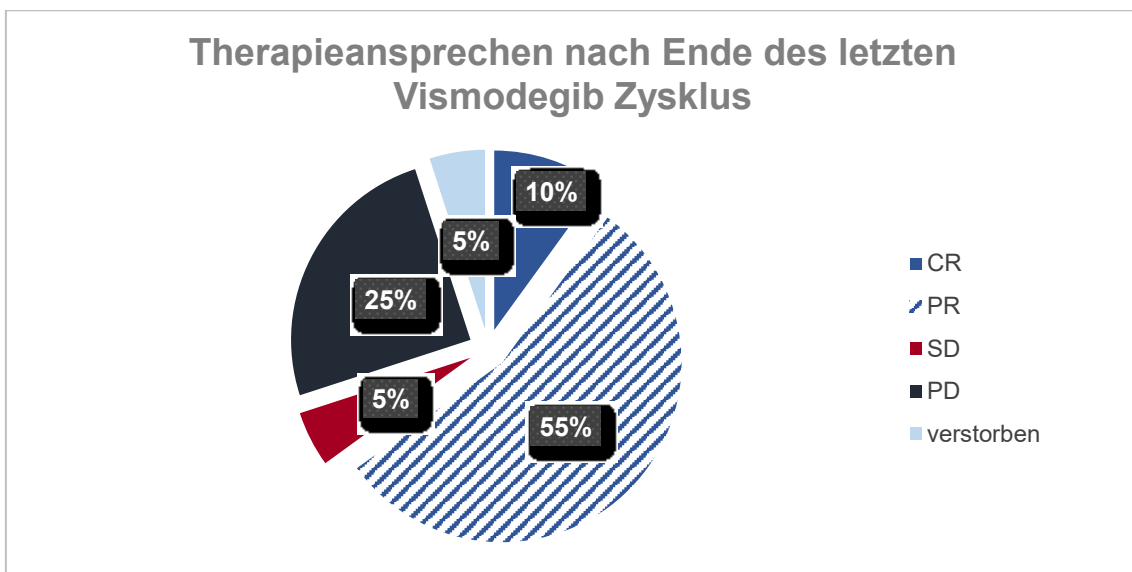


Abbildung 11 – Prozentuelle Anteile des Therapieansprechens nach Ende des letzten Vismodegib Zyklus

## Therapieansprechen in Gegenüberstellung mit den Lokalisationsmuster

In Abbildung 12 findet man eine Gegenüberstellung der unterschiedlichen Lokalisationen von BCC und des Therapieerfolgs nach dem letzten Vismodegib Zyklus sowie der letzten Follow-Up Untersuchung. Vor allem bei multiplen BCC konnte besonders häufig eine PR festgestellt werden.

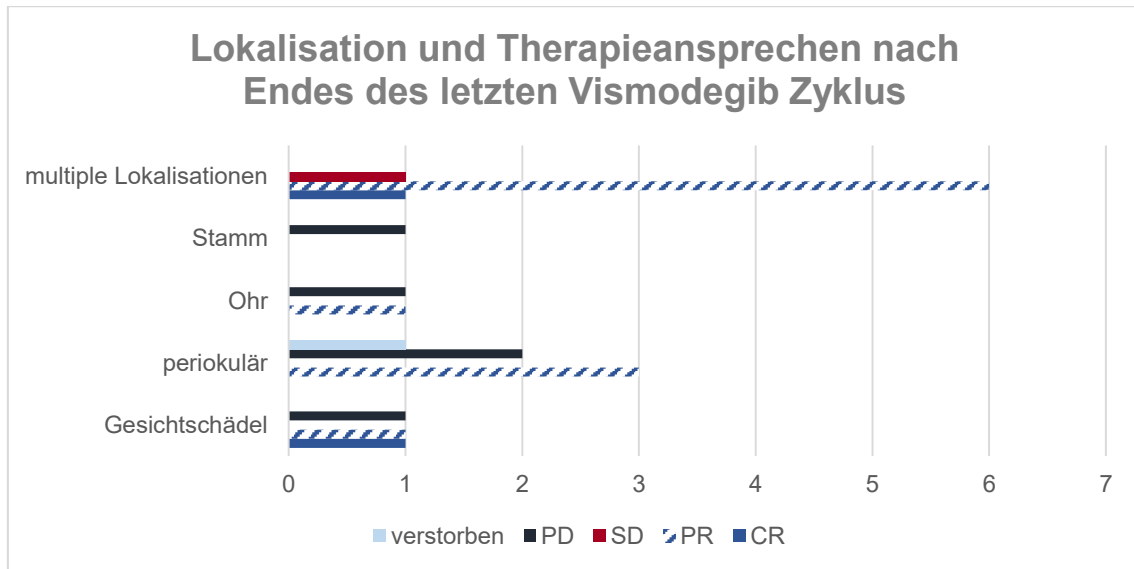


Abbildung 12 – Gegenüberstellung des Therapieansprechens mit den verschiedenen Lokalisationen der BCC nach Ende des letzten Vismodegib Zyklus



Abbildung 13 – multiple BCC vor Vismodegib Therapie



Abbildung 14 – PR bei multiplen BCC nach Therapieende von Vismodegib

## Therapieansprechen der klinische Subtypen von BCC

In Abbildung 15 findet man eine Gegenüberstellung der unterschiedlichen klinischen Subtypen von BCC und des Therapieerfolgs nach dem Ende des letzten Vismodegib Zyklus.

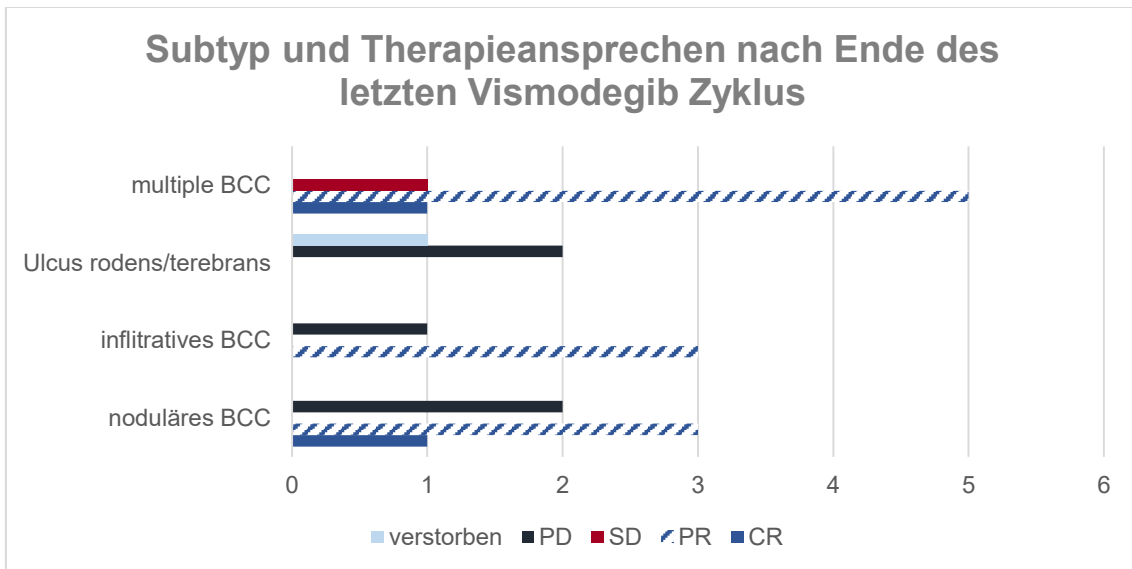


Abbildung 15 – Gegenüberstellung des Therapieansprechens mit den verschiedenen BCC Subtypen nach Ende des letzten Vismodegib Zyklus

## Gegenüberstellung des Therapieansprechens bei Männern und Frauen

Abbildung 16 zeigt eine Gegenüberstellung des Therapieansprechens bei Männern und Frauen nach dem Ende des letzten Vismodegib Zyklus.

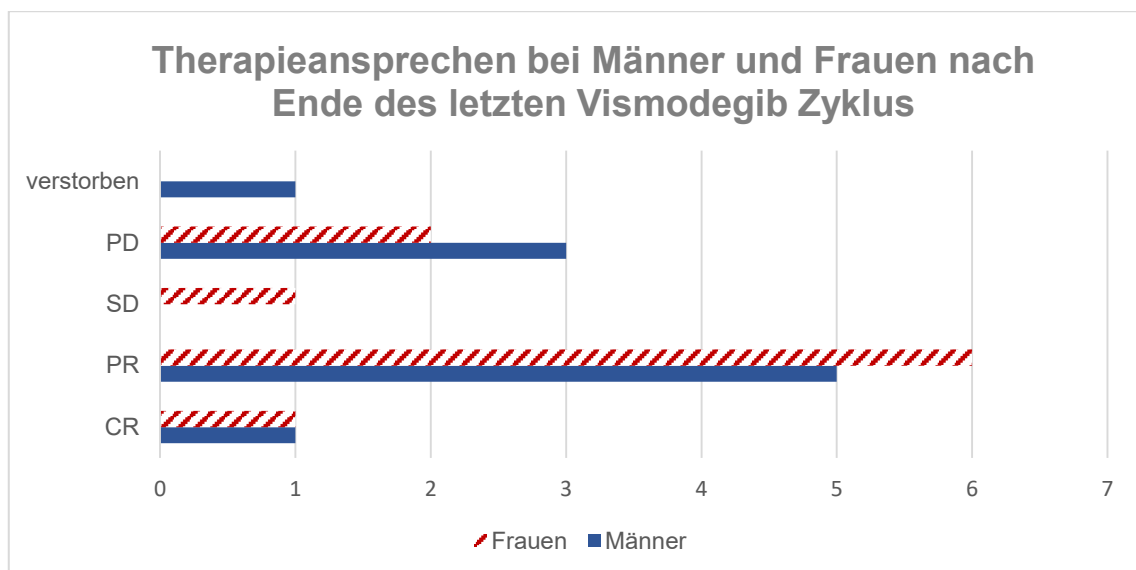


Abbildung 16 – Gegenüberstellung des Therapieansprechens bei Männer und Frauen nach Endes des letzten Vismodegib Zyklus

#### 4.4 Therapieverlauf

Am Ende des Beobachtungszeitraums (1. Oktober 2016) befanden sich noch 3/20 PatientInnen (15%) in Therapie mit Vismodegib. Bei 16 PatientInnen (80%) war zu diesem Zeitpunkt bereits die Therapie beendet. 1 Patient (5%) verstarb im ersten Monat nach Therapiebeginn an einem Multiorganversagen. Dieses wurde als nicht therapieassoziiert beurteilt.

In 13/20 Fällen (65%) wurde die Therapie mit Vismodegib kontinuierlich durchgeführt. In 7 Fällen (35%) fand eine on-off Therapie statt (Abbildung 17). Zu einer on-off Therapie kam es in 4 Fällen (57%; n=7) auf Grund von starken Nebenwirkungen und in 3 Fällen (43%) war es in Folge von Infektionen nötig, eine Therapiepause durchzuführen.

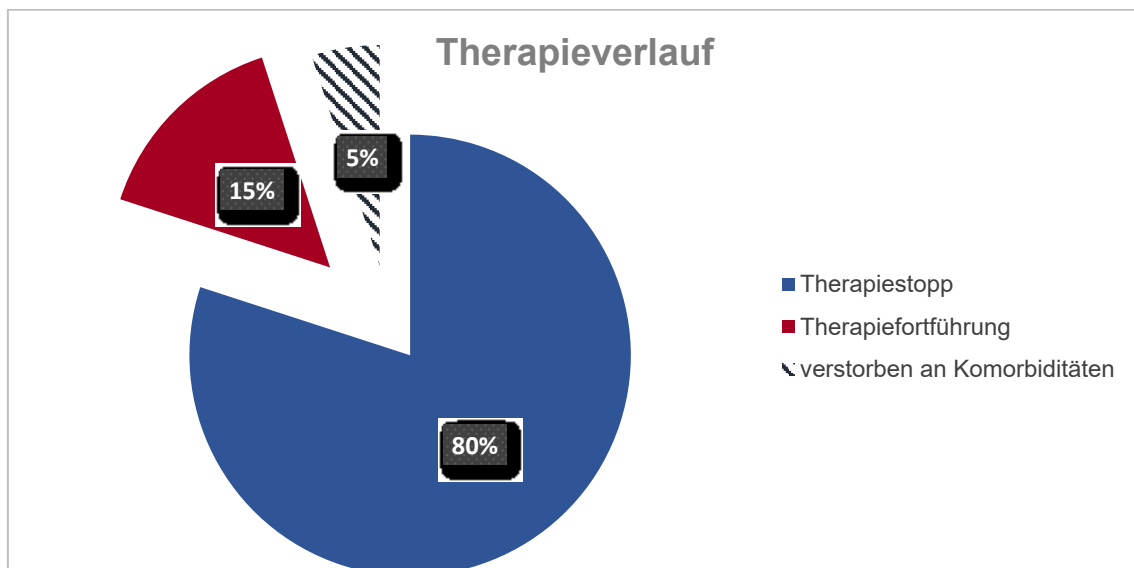


Abbildung 17 – Prozentuelle Darstellung des Therapieverlaufes

## Gründe für das Therapie-Ende

Abbildung 18 listet die Gründe auf, die zum Ende der Therapie mit Vismodegib führten. Bei zwei PatientInnen (10%; n=20) wurde die Therapie auf Grund von Komorbiditäten abgebrochen. In einem Fall wurde die Therapie wegen der Einleitung einer palliativen Behandlung eines Pankreaskarzinoms abgebrochen. Im zweiten Fall kam es unter der Therapie mit Vismodegib zu Auftreten eines SCC. Da ein möglicher Zusammenhang mit der Therapie vermutet wurde, kam es zum Therapieabbruch.

In einem Fall mit SD und 5 Fällen mit PR wurde die Therapie beendet und die BCC weiter klinisch beobachtet.

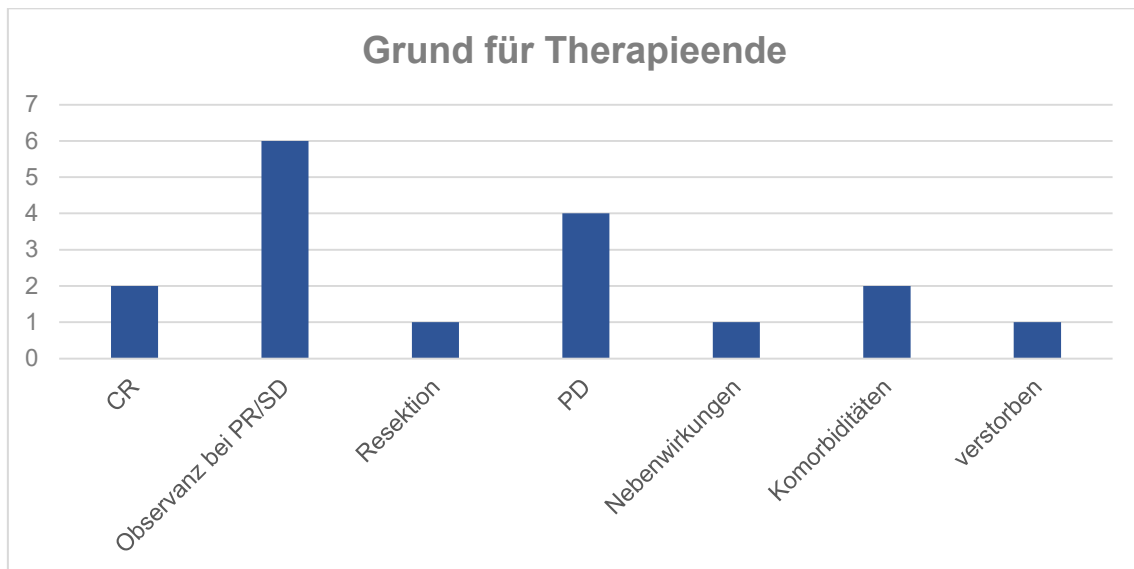


Abbildung 18 – Darstellung der Gründe für Therapieende in Relation zu der Anzahl der PatientInnen, bei denen es zu einem Therapiestopp kam

## 4.5 Dosisanpassung

Bei 11 PatientInnen (55%; n=20) wurde eine Dosisanpassung durchgeführt. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Dosisanpassungen in Bezugnahme auf BCC Typ und Lokalisation, Therapieansprechen sowie den weiteren Verlauf nach Therapieende und den aufgetretenen Nebenwirkungen.

**Tabelle 3 - Vismodegib: Dosisanpassung, Therapieerfolg und Grund für Dosisanpassung**

Patient / Geschlecht	BCC Historie	Dosisanpassung	Therapieansprechen	Verlauf nach Therapieende	Nebenwirkungen
1/F	multiple BCC	12W 1/1; 8W 1/2; 5W 1/3; 10W 1/4	PR	PR	Dysgeusie, Sehstörung (nur geringe Beschwerden)
2/M	multiple BCC	16W 1/1; 9W 1/3	PR	PR	Dysgeusie, Muskelkrämpfe (Therapieabbruch)
3/F	noduläres BCC im Gesicht	9W 1/1; 4W 1/2	CR	Rezidiv → Imiquimod → SD	Dysgeusie, Muskelkrämpfe (keine wesentliche Besserung)
4/F	infiltratives BCC periokulär	12W 1/1; 5W 1/2	PR	PR	Gewichtsverlust >10kg, starke Schmerzen (nicht objektiv beurteilbar)
5/F	Ulcus rodens am Dekolleté	7W 1/1; 11W 0; 4W 1/2; 22W 0; 9W 1/1	PD	R0 Resektion → CR	Dysgeusie, erhöhte Leberenzyme, GI-Probleme, Haarausfall (Besserung der NW)
6/M	infiltratives BCC am Ohr	15W 1/1; 2W 0; 6W 1/2; 5W 0; 5 1/1; 1W 0; 9W 1/1	PR	Radiotherapie → CR	Dysgeusie, Muskelkrämpfe (Besserung der NW)
7/F	multiple BCC	53W 1/1; 55W 0; 23W 1/1; 9W 0; 13W 1/2	SD	SD	Muskelkrämpfe, Fatigue, gastrointestinale Probleme, Haarausfall (Besserung der NW)
8/F	noduläres BCC im Gesicht	25W 1/1; 5W 1/2*	PR	PR	Keine NW
9/M	multiple BCC	1W 1/1; 5W 1/2; 9W 1/3; 5W 1/7	CR	CR	Dysgeusie, Fatigue, Schwindelgefühl (Besserung der NW)
10/F	multiple BCC	8W 1/1; 2W 1/2*	PR	PR	Dysgeusie (nur geringe Beschwerden)
11/F	BNS	9W 1/1; 2W 0; 5W 1/2	PR	PR	Krämpfe, Appetitverlust, Haarausfall (keine wesentliche Besserung)

\* Therapie ist noch nicht beendet; 1/1 einmal täglich, 1/2 einmal jeden 2. Tag, 1/3 einmal jeden 3. Tag, 1/4 einmal jeden 4. Tag, 1/7 einmal pro Woche; W, Woche; NW, Nebenwirkungen

### Gründe für Dosisanpassung

In Abbildung 19 sind die Gründe für die Dosisanpassung dargestellt.

Bei den 7 PatientInnen (64%; n=11), bei denen auf Grund von Nebenwirkungen eine Dosisanpassung durchgeführt wurde, führte die Dosisanpassung bei 3 PatientInnen (27%) zu einer Besserung der Beschwerden. Bei 3 PatientInnen (27%) kam es zu keiner wesentlichen Verbesserung der Nebenwirkungen und in der Folge kam es in einem Fall (9%) zum Therapieende. Bei einer Patientin (9%) musste die Therapie nach der Dosisanpassung auf Grund der Entscheidung für eine palliative Behandlung eines Pankreaskarzinoms abgebrochen werden. Daher

liegen zu diesem Fall keine Informationen vor, ob es zu einer Verbesserung der Beschwerden durch die Dosisanpassung gekommen ist. Bei einer Person (9%) wurde auf Grund von erhöhten Leberenzymen (GGT, ALT sowie AST) eine Dosisanpassung durchgeführt, dadurch kam es in diesem Fall zu rückläufigen Wertens. Bei 3 PatientInnen (27%) wurde zur Vermeidung von schweren Nebenwirkungen eine prophylaktische Dosisreduktion durchgeführt. Bei 2 dieser Patientinnen (18%) kam es nur zu geringen Nebenwirkungen und in einem Fall (9%) wurden im Lauf der Therapie keine Beschwerden angeben.

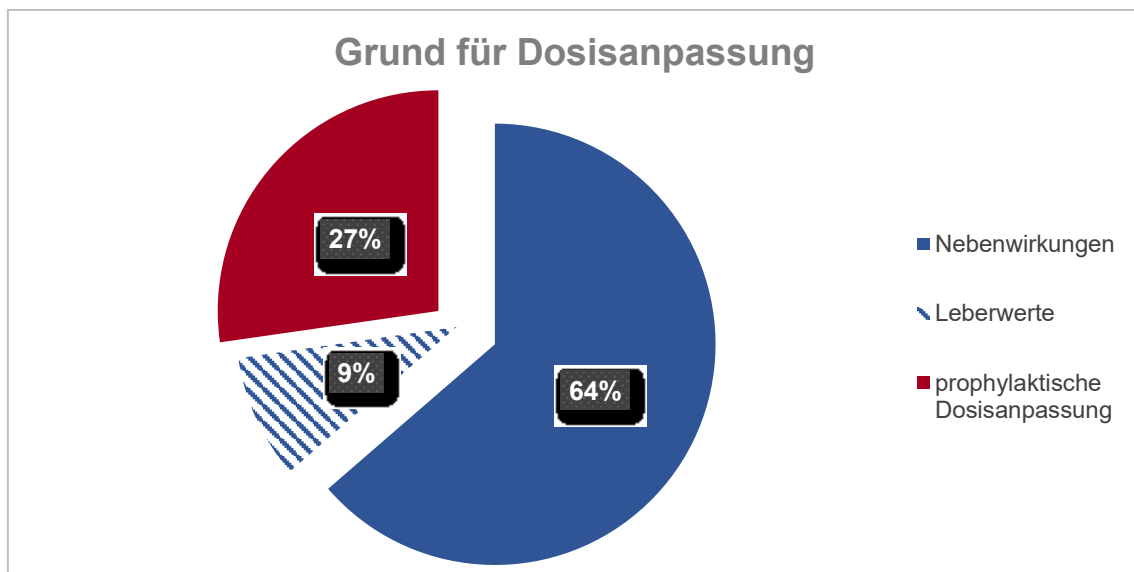


Abbildung 19 – Prozentuller Anteil der Gründe für eine Dosisanpassung

#### 4.6 Nebenwirkungen

Bei 18 PatientInnen (90%; n=20) traten während der Behandlung mit Vismodegib Nebenwirkungen auf. 1 PatientIn (5%) gab an, dass keine Nebenwirkungen aufgetreten sind. 1 Patient (5%) konnte nicht beurteilt werden da er im ersten Therapiemonat an seinen Komorbiditäten verstorben ist. In allen 18 Fällen kam es zur Veränderung von Laborwerten, die jedoch von keiner klinischen Relevanz und asymptotisch waren.

In 15 Fällen (83.3%; n=18) traten mehrere klinisch symptomatische Nebenwirkungen wie Krämpfe, Dysgeusie, Alopezie auf. In einem Fall (5.5%) traten singuläre Laborveränderungen auf. Abbildung 20 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der Nebenwirkungen. Abbildung 21 vergleicht die Nebenwirkungen bei Männern und Frauen.

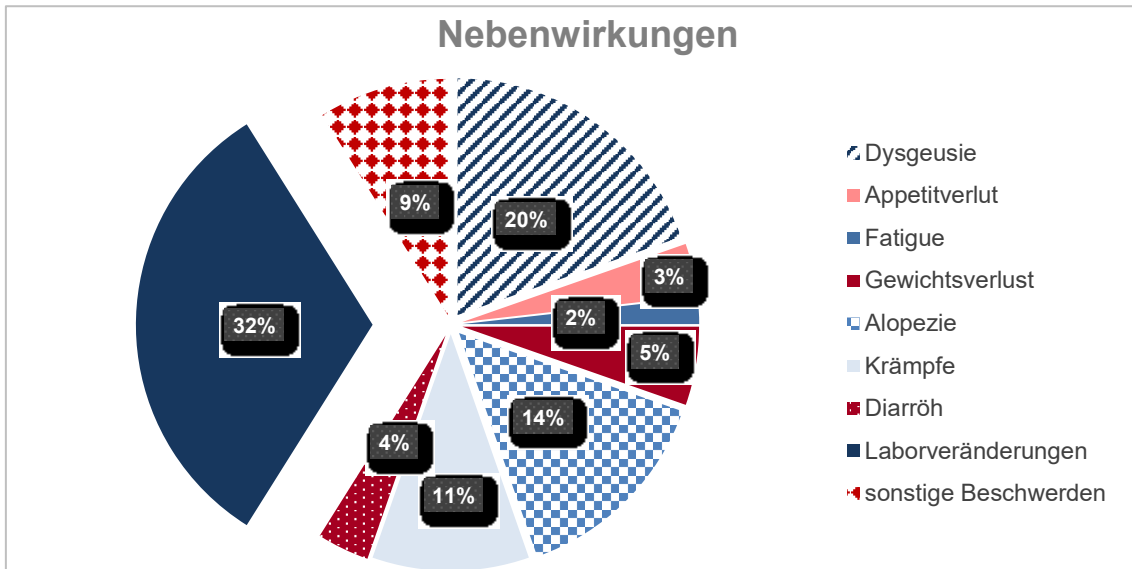


Abbildung 20 – Häufigkeit der aufgetreten Nebenwirkungen während der Therapie mit Vismodegib

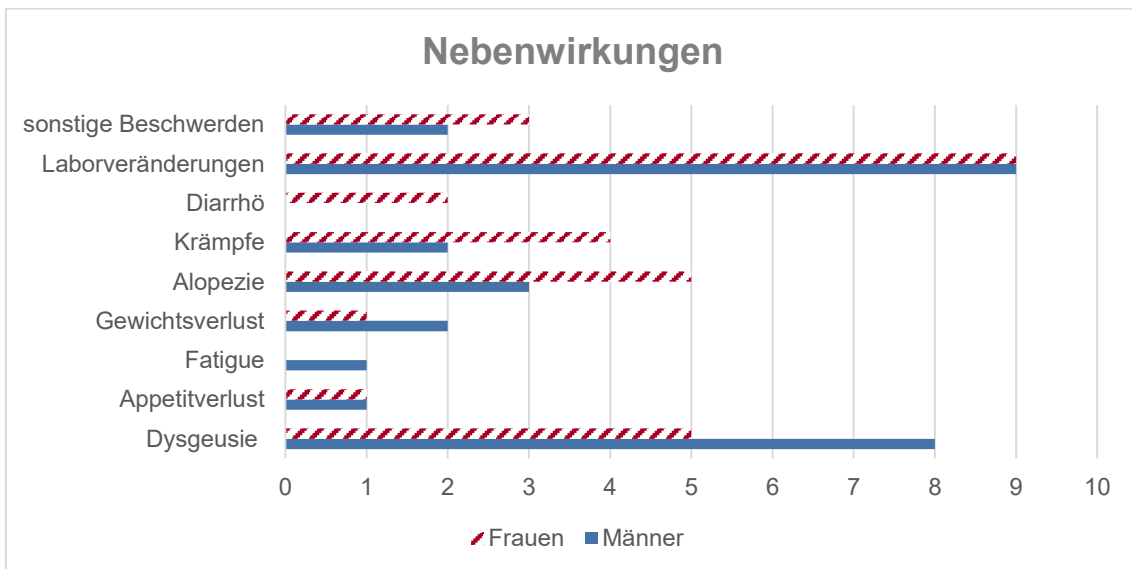


Abbildung 21 – Gegenüberstellung der aufgetretenen Nebenwirkungen während der Therapie mit Vismodegib bei Männern und Frauen

## 4.7 Laborveränderungen

Bei 18 PatientenInnen (90%; n=20) traten Laborveränderungen während der Therapie mit Vismodegib auf. 2 PatientenInnen (10%) konnten nicht beurteilt werden. Ein Patient ist im ersten Therapiemonat mit Vismodegib an seinen Komorbiditäten verstorben. Von dem anderen Patienten liegen keine Befunde vor, da die Laborkontrollen extern durchgeführt wurden. Abbildung 22 gibt einen Überblick über die Häufigkeit von Laborveränderungen. Abbildung 23 ist eine Gegenüberstellung von Laborveränderungen bei Männern und Frauen.

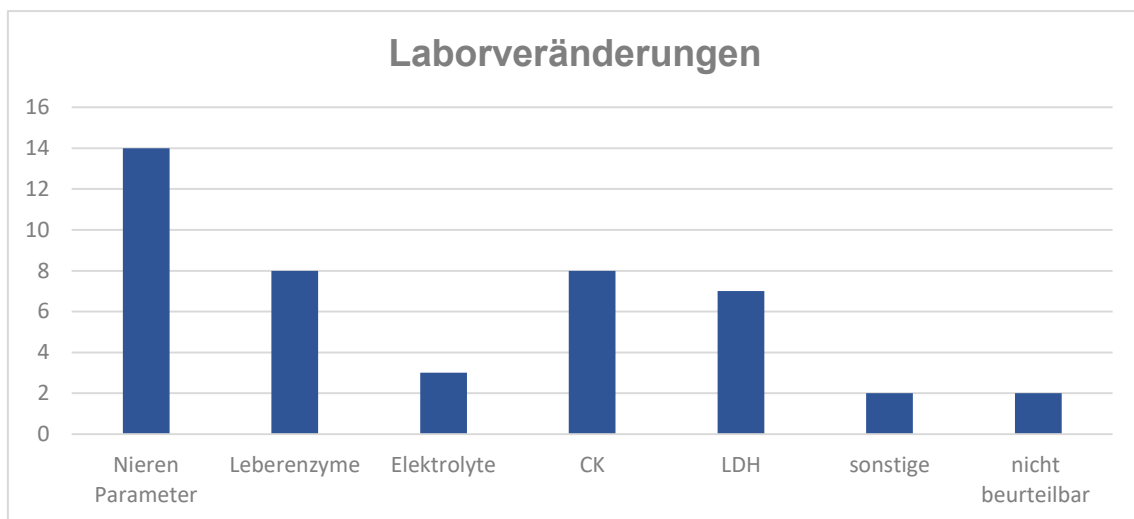


Abbildung 22 – Aufgetretene Laborveränderungen während der Therapie mit Vismodegib

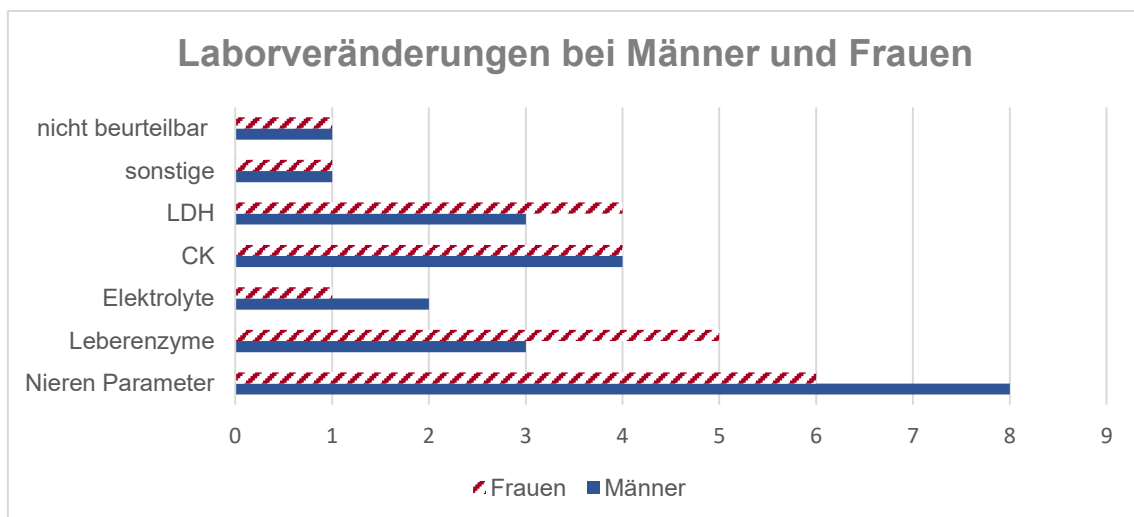


Abbildung 23 – Gegenüberstellung der aufgetretenen Laborveränderungen während der Therapie mit Vismodegib bei Männern und Frauen

In Tabelle 4, 5 und 6 sind die Laborveränderungen detailliert zusammengefasst. In diesen Tabellen sind die Veränderungen während der Therapie mit Vismodegib, vom Ausgangswert bzw. Normwert zu Beginn der Therapie mit Vismodegib angegeben. 2 Patienten wurden in der Gruppe der Männer (n=10) zur Beurteilung der Laborparameter ausgeschlossen, da eine Beurteilung auf Grund von Tod durch Komorbidität bei einem Patient und mangelnden Labordaten bei dem zweiten Patient nicht möglich war. Bei der Berechnung der Prozentsätze wurde aber aus Vollständigkeitsgründen auch bei der Gruppe der Männer die Berechnungen mit n=10 durchgeführt.

*Tabelle 4 – Veränderungen der Leberenzyme bei der gesamten Kohorte, bei Männern und bei Frauen während der Therapie mit Vismodegib*

Laborveränderungen	Gesamte Kohorte	Prozent (n=20)	Männer	Prozent (n=10)	Frauen	Prozent (n=10)
<b>Leberenzyme</b>	<b>8</b>	<b>40%</b>	<b>3</b>	<b>30%</b>	<b>5</b>	<b>50%</b>
<b>GGT-Anstieg</b>	<b>8</b>	<b>40%</b>	<b>3</b>	<b>30%</b>	<b>5</b>	<b>50%</b>
40-60 U/l	1	5%	0	0%	1	10%
61-90 U/l	4	20%	3	30%	1	10%
91-200 U/l	2	10%	0	0%	2	20%
200-300 U/l	0	0%	0	0%	0	0%
>300 U/l	1	5%	0	0%	1	10%
<b>ALT Anstieg</b>	<b>4</b>	<b>20%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>4</b>	<b>40%</b>
10-30 U/l	1	5%	0	0%	1	10%
31-50 U/l	1	5%	0	0%	1	10%
51-90 U/l	1	5%	0	0%	1	10%
>90 U/l	1	5%	0	0%	1	10%
<b>AST Anstieg</b>	<b>7</b>	<b>35%</b>	<b>1</b>	<b>10%</b>	<b>6</b>	<b>60%</b>
1-10 U/l	1	5%	0	0%	1	10%
11-30 U/l	1	5%	0	0%	1	10%
31-40 U/l	3	15%	1	10%	2	20%
>40 U/l	2	10%	0	0%	2	20%

Tabelle 5 – Veränderung der Nierenparameter bei der gesamten Kohorte, bei Männern und bei Frauen während der Therapie mit Vismodegib

Laborveränderungen	Gesamte Kohorte	Prozent (n=20)	Männer	Prozent (n=10)	Frauen	Prozent (n=10)
<b>Nierenparameter</b>	<b>14</b>	<b>70%</b>	<b>8</b>	<b>80%</b>	<b>6</b>	<b>60%</b>
<b>Kreatinin Anstieg</b>	<b>3</b>	<b>15%</b>	<b>2</b>	<b>20%</b>	<b>1</b>	<b>10%</b>
0,3-0,9 mg/dl	1	5%	0	0%	1	10%
>1,0 mg/dl	2	10%	2	20%	0	0%
<b>GFR-Verschlechterung</b>	<b>13</b>	<b>65%</b>	<b>7</b>	<b>70%</b>	<b>6</b>	<b>60%</b>
1- 5 ml/min	4	20%	1	10%	3	30%
6-9 ml/min	2	10%	1	10%	1	10%
10-20 ml/min	7	35%	5	50%	2	20%
<b>Harnstoff 1-2mal erhöht</b>	<b>5</b>	<b>25%</b>	<b>2</b>	<b>20%</b>	<b>3</b>	<b>30%</b>
<b>Harnsäure 1-2mal erhöht</b>	<b>2</b>	<b>10%</b>	<b>2</b>	<b>20%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>

Tabelle 6- Elektrolytveränderungen, CK und LDH Erhöhungen und sonstige Laborveränderungen bei der gesamten Kohorte, bei Männern und bei Frauen während der Therapie mit Vismodegib

Laborveränderungen	Gesamte Kohorte	Prozent (n=20)	Männer	Prozent (n=10)	Frauen	Prozent (n=10)
<b>Elektrolytveränderung</b>	<b>3</b>	<b>15%</b>	<b>2</b>	<b>20%</b>	<b>1</b>	<b>10%</b>
<b>CK Anstieg</b>	<b>8</b>	<b>40%</b>	<b>4</b>	<b>40%</b>	<b>4</b>	<b>40%</b>
<i>CK 1 mal erhöht</i>	2	10%	2	20%	0	0%
100-200 U/l	2	10%	0	0%	2	20%
201-300 U/l	3	15%	1	10%	2	20%
>300 U/l	1	5%	1	10%		
<b>LDH Anstieg</b>	<b>7</b>	<b>35%</b>	<b>3</b>	<b>30%</b>	<b>4</b>	<b>40%</b>
<i>LDH 1 mal erhöht</i>	2	10%	0	0%	2	20%
200-300 U/l	4	20%	3	30%	1	10%
>300 U/l	1	5%	0	0%	1	10%
<b>andere Veränderungen</b>	<b>2</b>	<b>10%</b>	<b>1</b>	<b>10%</b>	<b>1</b>	<b>10%</b>
<i>Lipase 1 mal erhöht</i>	1	5%	1	10%	0	0%
<b>Lipase Anstieg</b>	<b>1</b>	<b>5%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>	<b>1</b>	<b>10%</b>

#### 4.8 Anschlusstherapie nach Ende von Vismodegib

Bei 9 PatientenInnen (56%) (n=16) wurde nach Therapie-Ende mit Vismodegib eine Anschlusstherapie durchgeführt. Abbildung 24 gibt einen Überblick über die durchgeführten Anschlusstherapien.

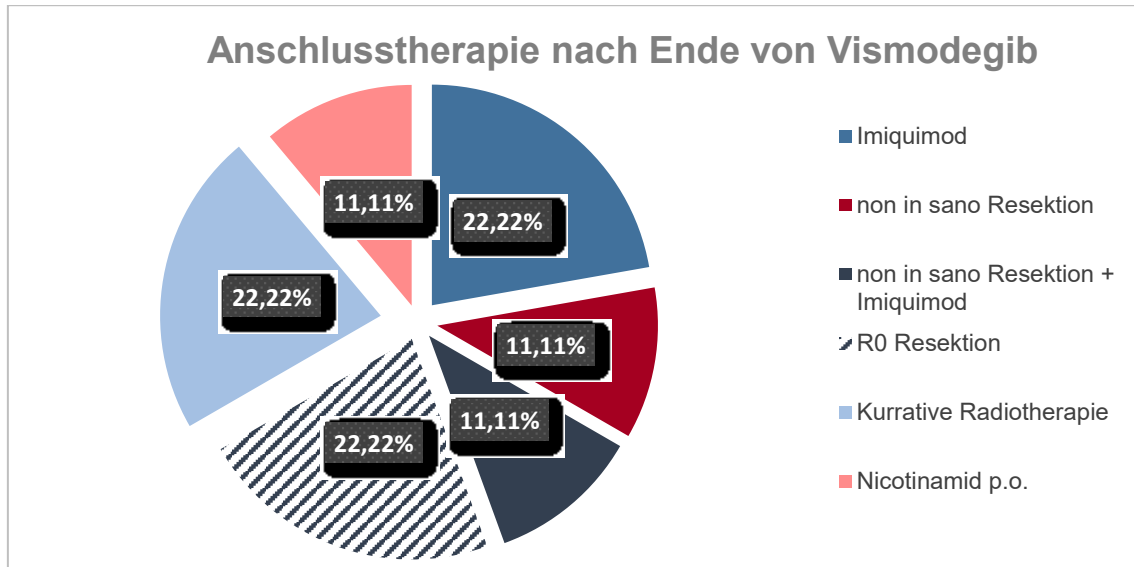


Abbildung 24 – Prozentueller Anteil der Anschlusstherapie nach Ende von Vismodegib Therapie

Bei 2 PatientenInnen (12.5%; n=16) wurde als Anschlusstherapie eine topische Therapie mit Imiquimod durchgeführt. Die Therapie mit Imiquimod wurde in einem Fall auf Grund des Auftretens eines Rezidiv Tumors innerhalb von zwei Monaten nach Therapieende von Vismodegib durchgeführt. Im zweiten Fall wurde die Therapie mit Vismodegib auf Grund von Nebenwirkungen abgebrochen und eine Therapie mit Imiquimod begonnen. In einem Fall (6.25%) kam es unter Vismodegib Therapie zu einer PR, daher wurde als Anschlusstherapie eine Resektion (non in sano) durchgeführt. In einem Fall (6.25%) wurde nach PR des BCC eine Resektion (non in sano) durchgeführt und im Anschluss eine topische Therapie mit Imiquimod eingeleitet. Eine Resektion im Gesunden konnte in zwei Fällen (12.5%) durchgeführt werden. In einem Fall wurde die Resektion nach einer PR des BCC durch die Therapie mit Vismodegib durchgeführt werden.

Im zweiten wurde eine radikale Resektion als Therapie gewählt, da es trotz Therapie mit Vismodegib zu einer PD kam. Bei 2 PatientInnen (12.5%) kam es während der Therapie mit Vismodegib zu einer PD, daher wurde die Therapie beendet und eine Radiotherapie durchgeführt. Diese führte zu einer CR der Tumoren. In einem Fall (6.25%) wurde nach Therapieende von Vismodegib bei CR als Prophylaxe für weitere BCC die Einnahme von Nicotinamid 1000mg per os 1x/Tag eingeleitet.

Abbildung 25 zeigt das Outcome nach Folgetherapie nach Vismodegib zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung.

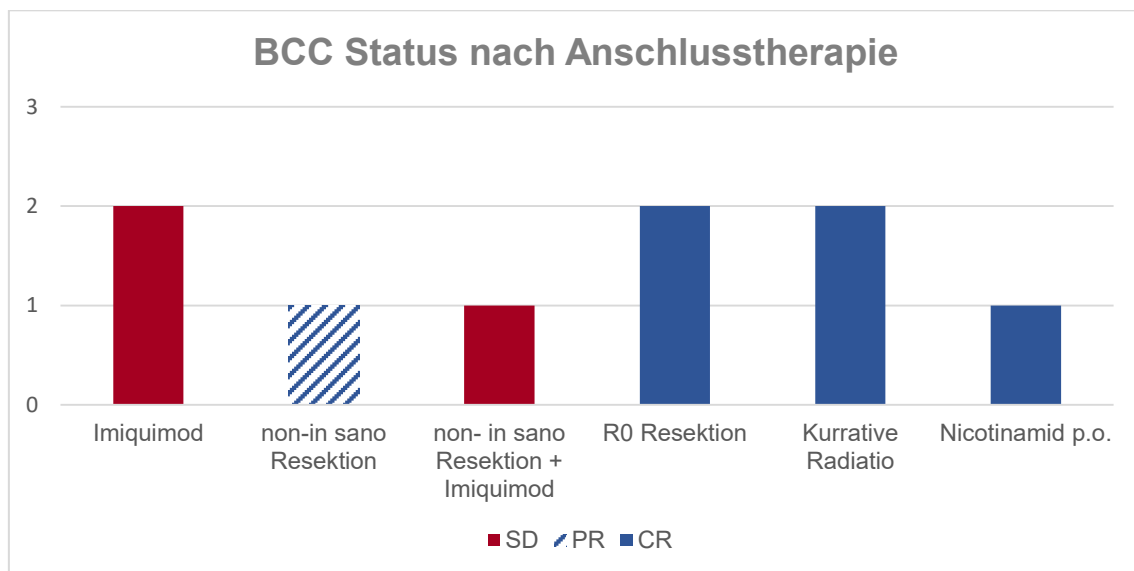


Abbildung 25 – BCC Status nach Anschluss therapie zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung

#### 4.9 BCC Status bei der letzten Follow-Up Untersuchung

Die letzte Follow-Up Untersuchung fand im Mittel (Mittelwert) 5.25 Monate (SD 10.70 Monate) nach Ende der Therapie mit Vismodegib statt.

Bei 5 PatientenInnen (25%; n=20) konnte zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung eine CR festgestellt werden, 7 PatientenInnen (35%) hatten eine PR, 5 PatientenInnen (25%) wiesen eine SD auf und 2 PatientenInnen (10%) hatten eine PD. Abbildung 26 stellt den Status der BCC zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung grafisch dar.

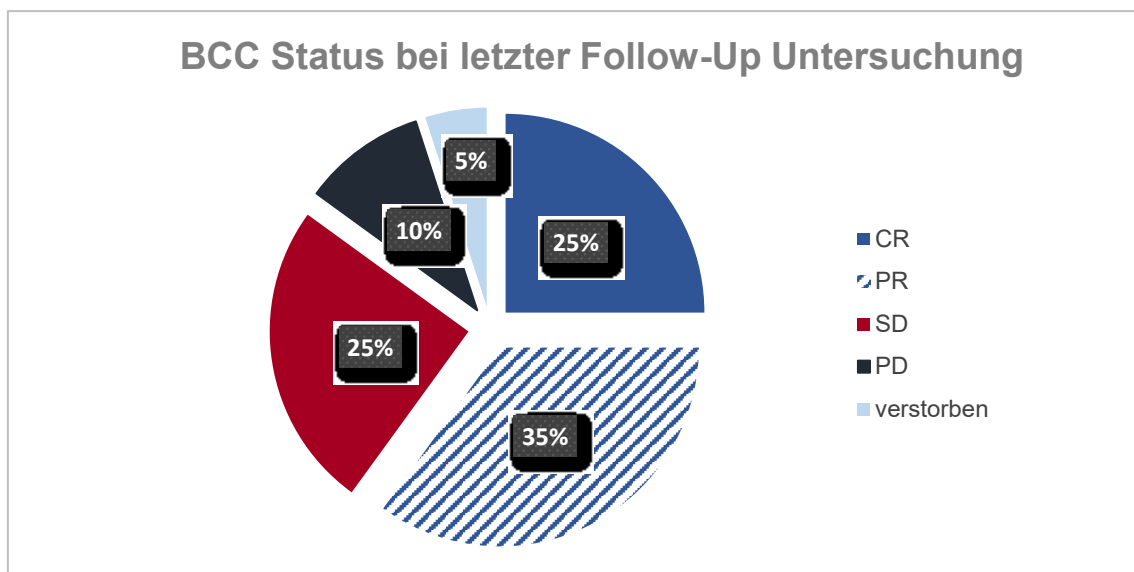


Abbildung 26 – BCC Status zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung

#### BCC Status in Gegenüberstellung mit den Lokalisationsmustern

In Abbildung 27 findet man eine Gegenüberstellung der unterschiedlichen Lokalisationen von BCC und des BCC Status zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung.

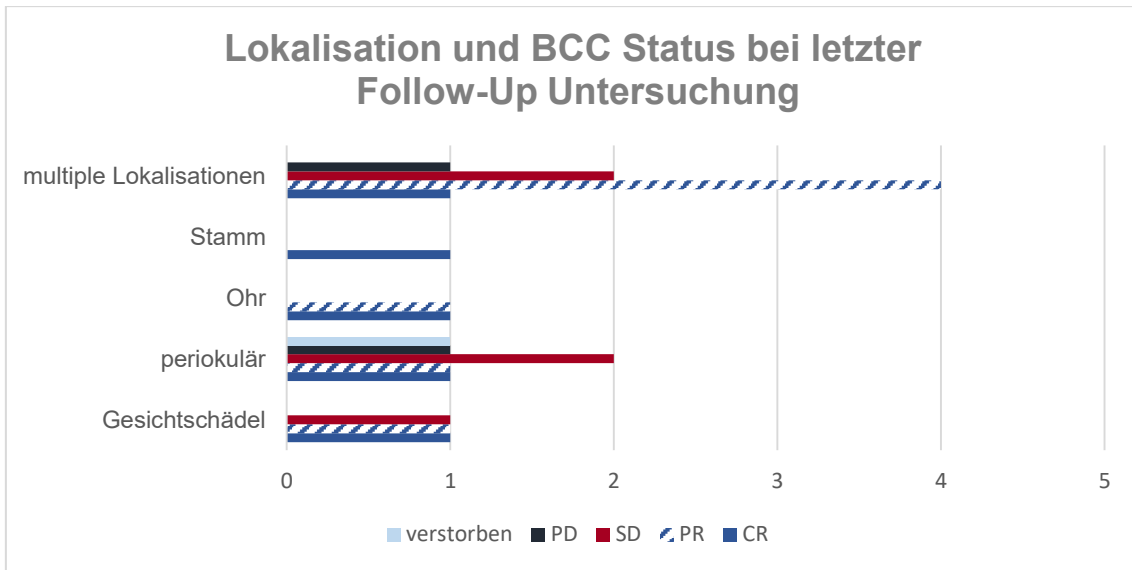


Abbildung 27 – BCC Status zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung in Gegenüberstellung mit den verschiedenen Lokalisationen der BCC



Abbildung 28 – Ulcus rodens/terebrans vor Therapie mit Vismodegib



Abbildung 29 – Ulcus rodens/terebrans nach einem Monat Therapie mit Vismodegib



Abbildung 30 – Zustand nach R0 Resektion und Spalthauttransplantation

### BCC Status der klinische Subtypen von BCC

In Abbildung 31 findet man eine Gegenüberstellung der unterschiedlichen klinischen Subtypen von BCC und des BCC Status zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung.

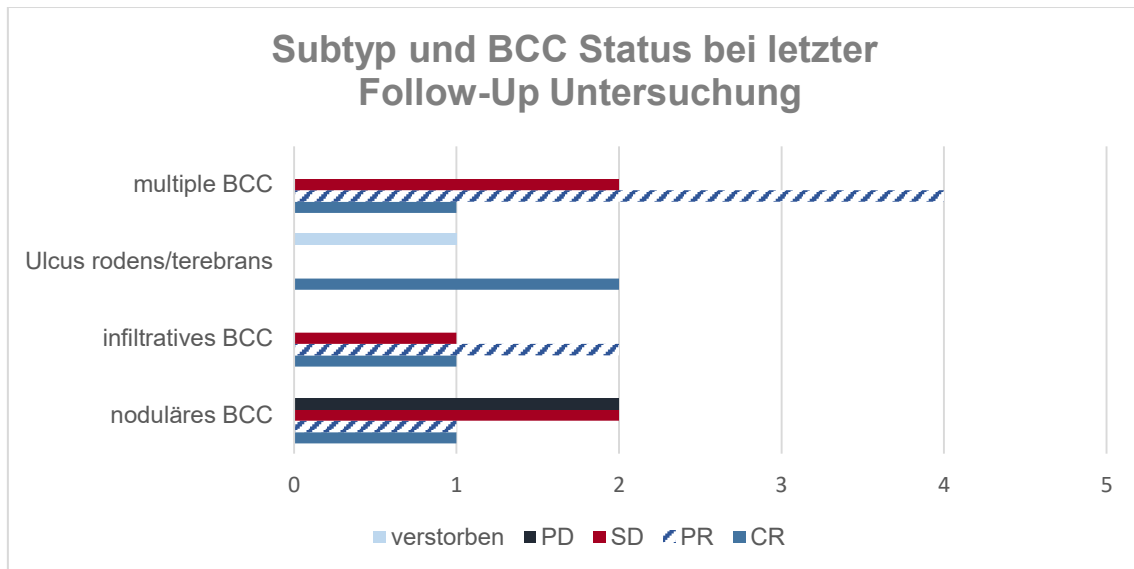


Abbildung 31 – BCC Status zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung in Gegenüberstellung mit den BCC Subtypen

### Gegenüberstellung des BCC Status von Männern und Frauen

Abbildung 32 zeigt eine Gegenüberstellung zwischen dem BCC Status von Männern und Frauen zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung.

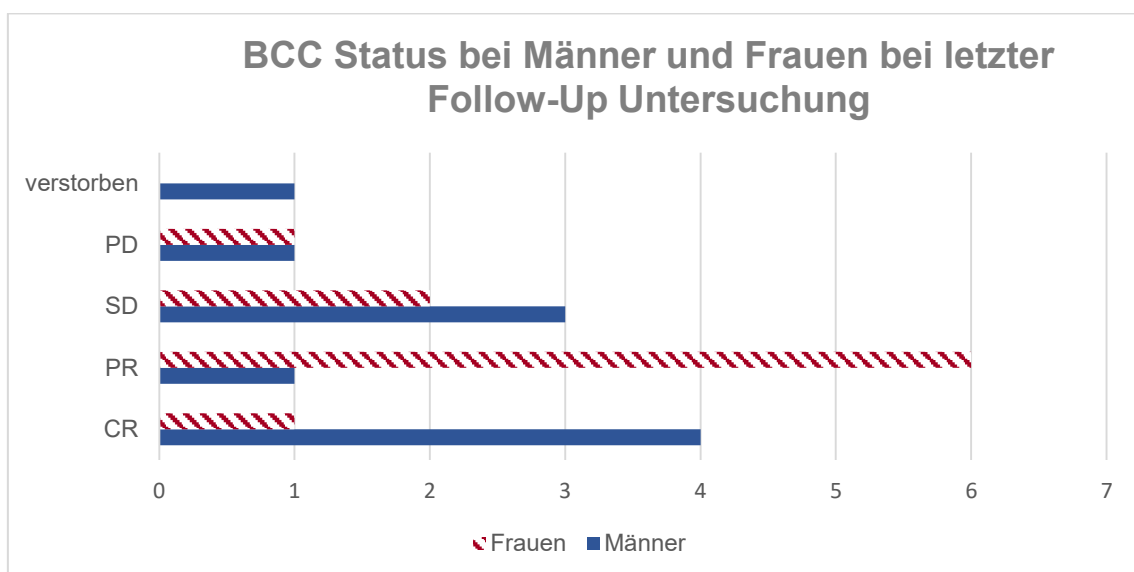


Abbildung 32 – Gegenüberstellung des BCC Status bei Männer und Frauen zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung

#### 4.10 Rezidive nach Therapieende von Vismodegib

Bei 3 PatientInnen (15%; n=20) kam es nach Therapieende von Vismodegib zu einem Rezidiv. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Fälle, in den es zu einem Rezidiv kam. Es wird Bezug auf BCC Subtyp, Lokalisation, Zeitraum zwischen Ende des letzten Vismodegib Zyklus und Auftreten eines Rezidives, der Therapie der Rezidive sowie den BCC Status zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung genommen.

<b>Fall/ Geschlecht</b>	<b>BCC</b>	<b>Auftreten von Rezidiv in Monaten</b>	<b>Therapie Rezidiv</b>	<b>BCC Status letzte Follow-Up Untersuchung</b>
1/F	noduläres BCC im Gesicht	2 Monate	Imiquimod	SD
2/F	Ulcus Rodens am Stamm	4 Monate	Vismodegib → R0 Resektion	CR
3/M	infiltratives BCC am Ohr	13 Monate	Vismodegib → Radiotherapie	CR

#### 4.11 Resistenz

In einem Fall (5%; n=20) mit einem nodulären periokulärem BCC wurde eine Resistenz festgesellt. Als Ersttherapie wurde eine Resektion durchgeführt (non in sano). Die Therapie mit Vismodegib wurde 45 Monate nach der Resektion begonnen und wurde 5 Monate ohne Unterbrechung durchgeführt. Es kam aber wegen Progression des BCC zu einem Therapieabbruch. Neu aufgetretene Läsionen wurden im Anschluss mit Imiquimod therapiert. Der Status des Therapieerfolges bei der letzten Follow-Up Untersuchung war eine stabile Erkrankung.

#### 4.12 Metastasen und SCC

Es wurden keine PatientInnen mit Metastasen eines BCC erfasst. In einem Fall traten unter der Therapie mit Vismodegib Knochenmetastasen mit Zellen eines SCC im zweiten Brustwirbelkörper auf. Da ein Zusammenhang mit der Entstehung eines SCC und der Therapie mit Vismodegib vermutet wurde, kam es zum Therapieabbruch. Das interdisziplinäres Tumorboard entschied sich in diesem Fall für ein palliatives Therapiekonzept. Im Rahmen der Palliativtherapie wurde ein CUP (Cancer of unknown primary) diagnostiziert. Im Verlauf traten weitere Knochenmetastasen im Brustwirbelkörper 6 und Lendenwirbelkörper 1 und der Patient entwickelte eine Paraplegie.

#### 4.13 Gorlin- Goltz-Syndrom

Eine Patientin (5%; n=20) mit einem Gorlin-Goltz-Syndrom wurde erfasst. Diese Patientin hatte multiple BCC am gesamten Integument. In der Vorgeschichte fanden sich zahlreiche chirurgische Eingriffe und Lokalthherapie mit Imiquimod. Die Dauer der Therapie mit Vismodegib war 4.5 Monate mit einer 2 wöchigen Pause wegen eines Infektes. Nach Ende der Therapie mit Vismodegib konnte eine partielle Remission festgestellt werden. Es wurde keine Anschlusstherapie durchgeführt und eine engmaschige klinische Observanz durchgeführt. Bei der letzten Follow-Up Untersuchung ein Monat nach Therapieende mit Vismodegib wurde eine partielle Remission festgestellt.

#### 4.14 Einfluss von Vortherapie auf Therapieansprechen von Vismodegib

Bei der Durchführung einer Resektion (non in sano) und anschließender topischer Therapie (Kryotherapie, Imiquimod, Lasertherapie oder PDT) kam es nach dem letzten Vismodegib Zyklus in 2 Fällen (10%) zu einer PR und in jeweils einem Fall (5%) zu einer SD und einer CR. Bei der Behandlung des BCC zur Erstdiagnose mit Resektion konnte der Tumor in 4 Fälle nicht im Gesunden entfernt werden. Nach Anschlusstherapie mit Vismodegib kam es in zwei Fällen (10%) zu einer PR und in einem Fall (5%) kam es zu einer PD. Ein Patient (5%) verstarb im ersten Therapie Monat an seinen Komorbidität und konnte somit nicht beurteilt werden. In einem Fall (5%) konnte der Tumor im Gesunden reseziert werden. Nach 5.8 Jahren kam es in diesem Fall zum Auftreten eines Rezidives und es wurde eine Therapie mit Vismodegib eingeleitet. Nach Ende des letzten Vismodegib Zyklus zeigte sich eine PR des Tumors. In einem Fall (5%) wurde primär eine Radiotherapie des BCC durchgeführt.

Nach weiterer Progression des Tumors wurde die Einleitung von Vismodegib beschlossen, die Therapie wurde jedoch auf Grund der Progression des BCC abgebrochen. In den 9 Fällen (45%) in denen Vismodegib als primär Therapie eingesetzt wurde, zeigte sich in einem Fall (5%) eine CR, in 5 Fällen (25%) eine PR und in 3 Fällen (15%) kam es zu einer PD. In Abbildung 33 sind die Therapien bei Erstdiagnose in Relation zum Therapieansprechen nach Ende des letzten Vismodegib Zyklus grafisch dargestellt.

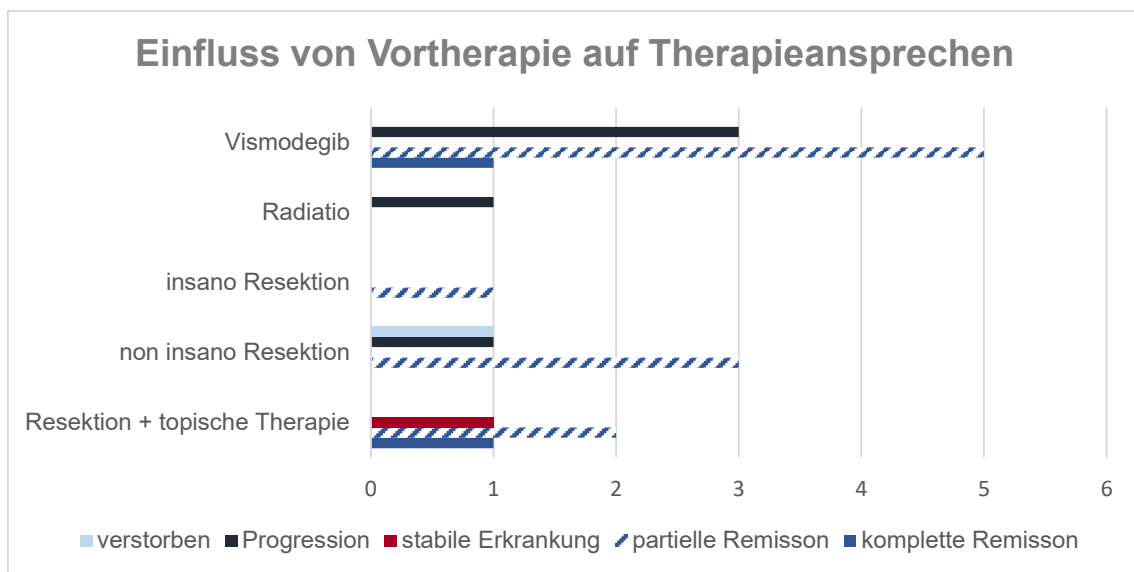


Tabelle 2 - Gegenüberstellung Therapieerfolg nach letztem Vismodegib Zyklus und Therapie bei Erstdiagnose

#### 4.15 Einfluss der Therapiedauer mit Vismodegib auf Therapieansprechen

Bei einer Therapiedauer von 0-5 Monaten kam es in 2 Fällen (10%) zu einer kompletten Remission, in 5 Fällen (25%) zu einer partiellen Remission und in einem Fall (5%) zu einer Progression. Ein Patient (5%) ist während der Therapie mit Vismodegib an Multiorganversagen verstorben, ein Zusammenhang mit der Therapie kann jedoch ausgeschlossen werden.

Bei einer Therapiedauer von 6-10 Monaten zeigten 4 PatientInnen (20%) eine partielle Remission und in einem Fall (5%) trat eine Progression auf.

Bei einer Therapiedauer von 11-16 Monaten kam es in 3 Fällen (15%) zu einer Progression und in 2 Fällen (10%) zu einer partiellen Remission des Tumors. In einem Fall mit einer Therapiedauer von 22 Monaten kam es zu einer Stabilität des BCC. In Abbildung 33 ist Therapieansprechen in Relation zur Therapiedauer mit Vismodegib nach dem letzten Vismodegib Zyklus grafisch dargestellt.

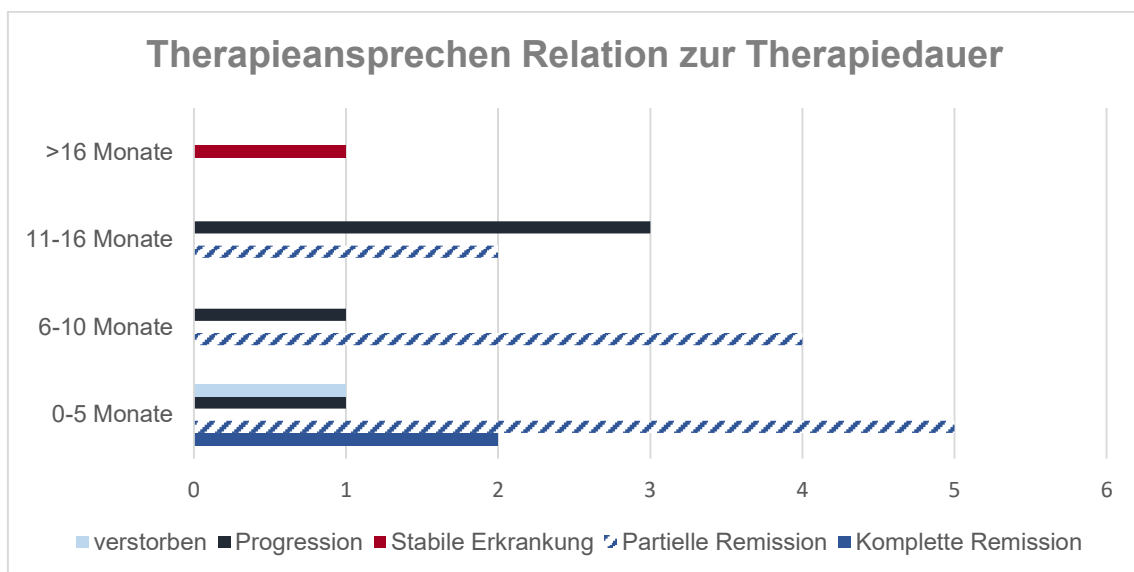


Abbildung 33 – Therapieansprechen in Relation zur Therapiedauer nach dem letzten Vismodegib Zyklus

## 5 Diskussion

In dieser retrospektiven Arbeit wurden die PatientenInnen-spezifischen Daten, tumorspezifische Daten sowie die therapeutischen Maßnahmen von 20 PatientenInnen mit lokal fortgeschrittenem BCC, die zwischen 01. Jänner 2011 bis 01. Oktober 2016 an der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz mit dem oralen Hedgehog Pathway Inhibitor (HPI) Vismodegib therapiert wurden, ausgewertet.

In Tabelle 8 wird ein Vergleich wichtiger Zielgrößen unserer Arbeit mit den Daten von der ERIVANCE Studie von Sekulic et al., der STEVIE Studie von Basset-Seguín et al., der Multicenter Studie von Chang et al. sowie die der BOLT Studie über Sonidegib von Midgen et al. und einer Studie über das Therapieansprechen auf Sonidegib bei aBCC, die eine Resistenz gegen Vismodegib aufwiesen, von Danial et al. dargestellt.

Tabelle 8 – Vergleich wichtiger Zielgrößen unserer Arbeit mit den Daten aus 5 publizierten Studien

	Studie 1 Diplomarbeit	Studie 2 ERIVANCES (Sekulic et al.)	Studie 3 STEVIE (Basset- Seguin et al.)	Studie 4 Expanded access.... (Chang et al.)	Studie 5a BOLT (200mg) (Midgen et al.)	Studie 5b BOLT (800mg) (Midgen et al.)	Studie 6 Open-Label Trail ..... (Danial et al.)
Anzahl gesamt n	20	104 (96 <sup>2</sup> )	499 (482 <sup>3</sup> )	119 (95 <sup>4</sup> )	79 (55 <sup>5a</sup> )	151 (116 <sup>5b</sup> )	9
laBCC n	20	71 (63 <sup>*</sup> )	468 (453 <sup>**</sup> )	62 (56 <sup>***</sup> )	66 (42 <sup>3a</sup> )	128 (93 <sup>3b</sup> )	5
mBCC n	0	33	31 (29 <sup>**</sup> )	57 (39 <sup>***</sup> )	13	23	4
Medianes Alter in Jahren (Spanne)	77 (57-104)	62 (21-101)	72 (57-83)	62 (24-100)	67 (25-92)	65 (24-93)	57 (42-91)
Geschlecht							
Frauen %	50	38,5	40	26,1	39	36	11
Männer%	50	61,5	60	73,9	61	64	89
Patienten mit BNS n	1	keine Angaben	98	19	Keine Angaben	Keine Angaben	3
Therapie vor Vismodegib/Sonidegib							
Resektion %	25	Keine Angaben	Keine Angaben	93,3	76	84	
Radiotherapie %	30	21	27	46,2	24	32	
Syst. Therapie %	0	0	0	26,1	0	0	100#
Medikament	Vismodegib	Vismodegib	Vismodegib	Vismodegib	Sonidegib	Sonidegib	Sonidegib
Dosierung initial	150mg/d	150mg/d	150mg/d	150mg/d	200mg/d	800mg/d	800mg
Dosisanpassungen	11 Fälle	keine	keine	keine	ja	ja	keine
Therapiedauer (Spanne)	7,7 Monate (1-22)	10 Monate (0,7-16,4)	36,4 Wochen (17,7 -62,0)	5,5 Monate (0,4-19,6)	8,9 Monate (6,5-12,4)	6,5 Monate (3,4-10,8)	6 Wochen (3-58)
Therapieansprechen							
CR n (%)	2 (10)	13 (13,5)	155 (32)	8 (8,4)	3 (5,5)	14 (12)	0
laBCC n (%)	2 (10)	13 (20,6)	153 (34)	6 (10,7)	3 (7)	12 (13)	
mBCC n (%)		0	2 (7)	2 (5,1)	0	2 (9)	
PR n (%)	11 (55)	24 (25)	158 (33)	30 (31,6)	28 (5,1)	48 (41,4)	0
laBCC n (%)	11 (55)	14 (22,2)	149 (33)	20 (35,7)	25 (60)	42 (45)	
mBCC n (%)		10 (30)	9 (31)	10 (25,6)	3 (23)	6 (26)	
SD n (%)	1 (5)	55 (57,3)	128 (27)	47 (49,5)	19 (34,5)	39 (33,6)	3 (33,3)
laBCC n (%)	1 (5)	24 (38)	118 (26)	27 (48,2)	11 (26,2)	28 (30,1)	2 (40)
mBCC n (%)		21 (64)	10 (34)	20 (51,3)	8 (61,5)	11 (47,8)	1 (25)
PD n (%)	5 (25)	9 (9,4)	15 (3)	3 (3,2)	Keine Angaben	Keine Angaben	5 (55,6)
laBCC n (%)	5 (25)	8 (13)	11 (2)	0			3 (60)
mBCC n (%)		1 (3)	4 (14)	3 (7,7)			2 (50)
nicht beurteilbar n (%)	1 (5)	5 (5,2)	26 (5)	7 (7,4)	Keine Angaben	Keine Angaben	1 (11,1)
laBCC n (%)	1 (5)	4 (6)	22 (5)	3 (5,4)			0
mBCC n (%)		1 (3)	4 (14)	4 (10,3)			1 (25)

Ursachen für Therapiestopp							
Nebenwirkungen n (%)	1 (5)	12 (11.5)	180 (36)	5 (4.2)	16 (20.3)	48 (32)	2 (22.2)
Progression n (%)	4 (20)	11 (10.6)	70 (14)	16 (13.4)	15 (19.9)	6 (4)	5 (55.6)
Entscheidung des Arztes n (%)	6 (30)	3 (2.9)	15 (30)	0	3 (4)	10 (7)	0
Patientenwunsch n (%)	0	20 (19.2)	51 (10.2)	7 (5.8)	5 (6.3)	28 (18.5)	0
Tod n (%)	1 (5)	3 (2.9)	9 (1.8)	3 (2.5)	0	4 (2.6)	0
Loss of Follow-Up n (%)	0	3 (2.9)	4 (0.9)	6 (5)	1 (1)	4 (2.6)	0
Andere Gründe n (%)	5 (25)	1 (0.9)	71(14)	3 (2.5)	0	4 (2.6)	2 (22.2)
Kein Therapieabbruch	3 (15%)	51 (49)	99 (19.8)	79 (60.4)	39 (49)	47 (31)	0
Nebenwirkungen	18 (90)	104 (100)	491 (98)	116 (97.5)	75 (95)	150 (100)	Keine Angaben
Häufigste Nebenwirkungen n (%)							
Krämpfe %	11	68	64	70.6	49	67	55.6
Dysgeusie %	20	51	54	70.6	38	59	0
Appetitverlust	3	23	25	0	19	31	11.1
Gewichtsverlust %	5	46	33	16	27	38	22.2
Diarrhö %	4	22	17	25.2	24	22	11.1
Nausea %	0	29	16	19.3	33	45	44.4
Alopezie %	14	63	62	58	43	55	0
Fatigue %	2	36	16	19.3	29	36	0
Verstorben n (%)	1 (5)+	7 (7)++	31 (6)+++	3 (3)++++	0	4+++++	0
SCC n (%)	1 (5)	2 (2)	5 (1)	1 (0.8)	3 (3.8)	4 (2.6)	0

Studie 1 → Diplomarbeit  
Studie 2 → "Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal- Cell Carcinoma (ERIVANCE)" von Sekulic et. al.(61)  
Studie 3 → "Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial" von Basset-Seguín et. al.(64)  
Studie 4 → „Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with Hedgehog pathway inhibitor, Vismodegib" von Chang et. al.(57)  
Studie 5 a und b → "Treatment with two different doses of Sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicenter, randomised", double-blind phase 2 trial" von Midgen et. al. (77)  
Studie 6 → "An Investigator-Initiated Open-Label Trial of Sonidegib in Advanced Basal Cell Carcinoma Patients Resistant to Vismodegib" von Danial et. al. (71)

2 → 8 Fälle mit laBCC wurden von der Analyse des Therapieansprechens ausgeschlossen  
3 → 19 Fälle(2 mBCC und 17 mit laBCC) wurden von der Analyse des Therapieansprechens ausgeschlossen  
4 → 24 (18 mit mBCC und 6 mit laBCC) Fälle wurden von der Analyse des Therapieansprechens ausgeschlossen  
5a → 24 Fälle mit laBCC wurden von der Analyse des Therapieansprechens ausgeschlossen  
5b → 35 Fälle mit laBCC wurden von der Analyse des Therapieansprechens ausgeschlossen

+1 Patient verstarb im ersten Monat nach Therapiebeginn an einem Multiorganversagen. Dieses wurde als nicht therapieassoziiert beurteilt.  
++ 7 PatientenInnen verstarben, ein Zusammenhang mit der Therapie wird nicht vermutet, da in diesen Fällen Komorbiditäten oder klinische Risikofaktoren vorhanden waren  
+++ 5 PatientenInnen verstarben an der Progression der Tumoren; 5 PatientenInnen verstarben an Komorbiditäten; in 21 Fällen wurde der Tod als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis während der Therapie angegeben, in 2 dieser Fälle kann ein Zusammenhang mit der Vismodegib Therapie nicht ausgeschlossen werden, in den übrigen 19 dieser Fälle konnte kein Zusammenhang mit Vismodegib festgestellt werden  
++++ 2 PatientenInnen verstarben an Rezidiven von SCC und Wundkomplikationen; 1 PatientIn verstarb an der Progression der Erkrankung; ein Zusammenhang der Todesfälle mit der Therapie von Vismodegib wurde ausgeschlossen  
+++++ In allen 4 Todesfällen wurde ein Zusammenhang mit der Therapie von Sonidegib ausgeschlossen, 2 PatientenInnen mit laBCC und kardialen Risikofaktoren verstarben an Herzversagen, 2 PatientenInnen mit mBCC verstarben an der Progression der Erkrankung an Tag 16 und 38 der Therapie

# resistent gegen Vismodegib

Syst. Therapie: Systemische Therapie

Bei 2 PatientInnen (10%) in unserer Studie konnte nach dem letzten Vismodegib Zyklus bei einer mittleren Therapiedauer von 7.8 Monaten eine CR beobachtet werden. Dieser Wert ist mit den Ergebnissen von Studie 2, 4 und 5b, die in Tabelle 8 angeführt sind, vergleichbar. Hingegen zeigten 11 PatientInnen (55%) in unserer Studie eine PR. In den Studien, die in Tabelle 8 gelistet sind, liegen die Werte für PR mit 5-41% deutlich unter unseren Ergebnissen. Hingegen wurde in unserer Studie nur ein Fall (5%) von SD beobachtet, während die bisherigen Studien von einer SD zwischen 27-57% berichten. Diese teils deutlichen Unterschiede könnten durch die unterschiedlichen Methoden der Beurteilung des Therapieansprechens bedingt sein. So wurde z.B. das Therapieansprechen bei der ERIVANCE Studie anhand von klinischen Fotos beurteilt, während in unserer Studie unter anderem auch die Dermatoskopie (eine

nicht invasive Methode, die die diagnostische Treffsicherheit von Hauttumoren im Vergleich zum freien Auge deutlich verbessert) zur Beurteilung herangezogen wurde. Des Weiteren kam es bei 5 Fällen (25%) in unserer Studie zu einer PD während bei den Studien 2-4, eine Progression unter Vismodegib nur in 3-9% aller Fälle auftrat. Abweichungen in Bezug auf das Therapieansprechen zwischen klinischen Phase II und III und post-marketing Studien sind nicht ungewöhnlich und werden unter anderem durch die oft sehr strengen Einschlusskriterien bei klinischen Studien im Vergleich zur Routinebehandlung erklärt. Die Studie von Danial et al., bei der es zu einer PD in 55.6% der Fälle kam, kann nicht zum direkten Vergleich mit unserer Studie herangezogen werden, da bei dieser Studie nur PatientInnen mit bekannter Resistenz gegen Vismodegib eingeschlossen wurden. Basierend auf dieser Studie kann gesagt werden, dass ein Wechsel von Vismodegib auf Sonidegib bei Tumorresistenz auf erstere Substanz, keine Verbesserung des Therapieansprechens erwarten lässt.

Bei der Analyse des Therapieverlaufes zeigte sich, dass die häufigsten Gründe für einen Therapiestopp trotz Therapieansprechens vor allem Nebenwirkungen waren. Bei unserer Kohorte, wurde in 4 Fällen die Therapie auf Grund von Nebenwirkungen pausiert, in einem Fall (5%; n=20) kam es zum endgültigen Therapieabbruch. Die von Chang et al. in Studie 4 beschriebene Abbruchrate von 4% korreliert gut mit diesem Ergebnis. In den anderen in Tabelle 8 angeführten Studien liegt die Rate mit 12-36% deutlich höher als in unserer Arbeit.

In unserer Studie traten bei 90% (18/20) aller PatientInnen Nebenwirkungen unter der Therapie mit Vismodegib auf. Ähnlich wurden in den Studien 2-5 in 95-100% der Fälle, Nebenwirkungen wie Muskelkrämpfe, Alopezie, Dysgeusie, Appetitverlust Gewichtsverlust, Gastrointestinale Beschwerden und Fatigue berichtet. Die Häufigkeit der in unserer Kohorte beobachteten Nebenwirkungen (Dysgeusie 20%, Alopezie 14%, Krämpfe 11%, Gewichtsverlust 5 %, Appetitverlust 3%, Fatigue 2%) unterscheidet sich von der Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen, der in Tabelle 8 gelisteten Studien. So waren die Nebenwirkungen in unserer Studie prozentuell weniger häufig und es kam nur in 5% zu einem Therapieabbruch auf Grund von Nebenwirkungen. Eine mögliche Ursache für die Unterschiede könnte eine, in unserer Kohorte durchgeführten Dosisanpassungen sein. Obwohl alle PatientInnen zu Beginn 150mg

Vismodegib täglich per os erhalten, wurde bei mehr als der Hälfte (11/20; 55%) unser PatientInnen eine Dosisanpassung (Reduktion der Dosis) durchgeführt. Ursachen waren in 64% Nebenwirkungen (7 Fälle; n=11), in 9% erhöhte Leberenzyme (1 Fall) und in 27% (3 Fälle) eine Anpassungen auf Grund zu erwartenden Nebenwirkungen bei bestehenden Komorbiditäten (z.B. sehr niedriger Body Mass Index, Niereninsuffizienz oder kardiale Insuffizienz). Diese „prophylaktische“ Dosisanpassung zur Vermeidung von starken Nebenwirkungen zeigte in 3/3 Fällen die gewünschte Wirkung. Somit kann davon ausgegangen werden, dass sich eine prophylaktische Dosisanpassung besser auf die Compliance der PatientInnen auswirkt und es so zur Vermeidung von Therapieabbrüchen auf Grund von Nebenwirkungen kommen kann. Dies könnte zu einer Optimierung des Therapie Outcomes führen. Es soll in diesem Zusammenhang hervorgehoben werden, dass bei 3/3 Fällen starke Nebenwirkungen durch eine Dosisanpassung gemildert werden konnte. In 3 Fällen kam es trotz Dosisanpassung zu einer Persistenz der Nebenwirkungen und in der Folge, in einem Fall zum Therapieabbruch. Bei einem Fall konnten die Auswirkungen der Dosisanpassung nicht beurteilt werden, da es zu einem frühzeitigen Therapiestopp bei neu diagnostiziertem palliativen Pankreaskarzinoms kam. Bei einem anderen Fall mit klinisch asymptomatischer Leberfermenterhöhung unter Vismodegib führte die Dosisanpassung zu rückläufigen Leberenzymwerten. In nur einem Fall kam es unter der Dosisanpassung zu einer Progression der Erkrankung. In den restlichen 10 Fällen konnte kein negativer Effekt einer Dosisreduktion auf den Therapieerfolg festgestellt werden. Obwohl unsere Beobachtungen vermuten lassen, dass eine Dosisanpassung bei PatientInnen mit Nebenwirkungen von Vorteil sein könnte, sind weitere Studien mit einer größeren Fallzahl notwendig um eine definitive Aussage treffen zu können. Bei PatientInnen mit BNS wurden bereits Therapiepausen während der Therapie mit Vismodegib durchgeführt, dies führte zu einer erhöhten Compliance. (78,79) Becker et al. führten erstmals eine retrospektive Studie über Dosisanpassung mit wöchentlichen Therapiepausen während eines Vismodegib Zyklus durch. Die Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass eine 1-3 wöchige Therapiepause die Compliance der PatientInnen erhöhen könnte. (80) Daher kann eine Dosisanpassung bzw. Therapiepausen auf jeden Fall in Betracht gezogen werden, um die Therapie Compliance und

Adhärenz der PatientenInnen zu erhöhen, die Intensität von Nebenwirkungen zu senken und so einen potentiellen Therapieabbruch zu verhindern.

Ein Patient (5%) ist im ersten Therapiemonat von Vismodegib an Multiorganversorgen verstorben. Ein Zusammenhang mit der Therapie kann angesichts des hohen Alters bei Therapiebeginn (104) und der vorhandenen Komorbiditäten ausgeschlossen werden. In den in Tabelle 8 angeführten Studien wurde die aufgetreten Todesfälle, mit Ausnahme von zwei Fälle der STEVIE Studie von Basset-Seguín et al., ebenfalls als nicht therapieassoziiert eingestuft.

In unserer Arbeit war auffallend, dass in 90% (18 Fällen) Laborveränderungen während der Therapie mit Vismodegib aufgetreten sind. Die restlichen 10% konnten nicht beurteilt werden. In einem Fall ist, wie bereits oben erwähnt, der Patienten an seinen Komorbiditäten verstorben, im zweiten Fall waren keine Laborbefunde vorhanden, da die Kontrollen extern durchgeführt wurden. Die meisten Laborveränderungen waren jedoch nicht klinisch relevant und asymptomatisch. In 70% (14 Fällen) kam es zu einer milden bis mäßigen Verschlechterung der Nierenfunktion und Nierenwerte. Eine LDH Erhöhung wurde in 35% (7 Fällen) beobachtet. Zur Veränderung der Nierenparameter und einer Erhöhung der LDH Konzentration unter Vismodegib Therapie konnten in der Fachliteratur keine Informationen gefunden werden. Die von der EMA (The European Medicines Agency) als häufige Nebenwirkung beschrieben Erhöhung der Leberenzyme (ALT, AST, GGT) konnte auch in dieser Arbeit in 40% (8 Fällen) beobachtet werden. (81) Im FEARS (Adverse Event Reporting System) der FDA wurden 95 Fälle mit Hepatotoxizität unter Vismodegib registriert. Auf Grund der Hepatotoxizität von Vismodegib sollten die Leberwerte unter der Therapie mit Vismodegib laufend kontrolliert werden und für Patienten mit Lebererkrankungen strenge Indikationsstellungen für dieses Medikament herrschen. Weiters sollte die Kombination mit anderen hepatotoxischen Medikamenten vermieden werden. (81) Eine CK Erhöhung wurde in 40% (8 Fällen) beobachten. Es wurden keine Vismodegib spezifischen Informationen zu einer CK Erhöhung gefunden. Jedoch findet man in der Literatur Angaben darüber, dass CK Erhöhung eine der häufigsten Nebenwirkungen des HPI Sonidegib ist. (72,77) Zusätzlich kam es in 10% (2 Fällen) zu einer Erhöhung der Lipase. In der Literatur findet man auch in diesen Fall nur bei dem HPI Sonidegib Berichte über einen Anstieg der

Lipasewerte. (72,77) In insgesamt 15% (3 Fällen) kam es zu Störungen des Elektrolythaushaltes. Ein möglicher Grund für die aufgetretenen Störungen könnte eine medikamentös bedingte Diarrhö gewesen sein. Diarrhö gilt als häufig vorkommende Nebenwirkung unter Vismodegib. In den in Tabelle 8 angeführten Studien 2-5 kam es in 17-25% der Fälle zu Diarrhö.

Bei einem Fall (5%) musste die Therapie mit Vismodegib trotz PR abgebrochen werden, da es während der Behandlung zu einem Neuauftreten eines metastasierten SCC kam. In den in der Tabelle 8 angeführten Studien 2-5 kam es in insgesamt 15 Fällen zum Auftreten eines SCC unter der Therapie mit HPis. Auch wenn eine Korrelation zwischen dem Auftreten des SCC und der Therapie mit Vismodegib nicht vollständig geklärt ist, ist es jedoch sehr wahrscheinlich, da es in der Literatur Berichte über ähnliche Fälle gibt. (13,67,75,76) In diesen Berichten wurden jedoch nur kleine Tumoranteile (Biopsien) histologisch untersucht. Eine Heterogenität des Tumors bei Therapiebeginn kann daher nicht gänzlich ausgeschlossen werden. (13) Bei unserem Patienten wurden alle histologischen Schnitte neuerlich begutachtet, es fand sich jedoch in keinem Schnitt ein SCC. In der Studie „Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma“ von Mohan et al. wird ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines SCC für PatientenInnen unter Vismodegib Therapie mit einem Hazard Ratio von 8.12 (95% CI, 89-16.97;  $P < .001$ ) unter Berücksichtigung von Alter und BNS beschrieben. (82) In der Literatur ist ein Fall von einer 84-jährigen Frau beschrieben, die auf Grund multipler und ulzerierter BCC insgesamt 16 Wochen mit Vismodegib therapiert wurde. Während der Therapie mit Vismodegib entwickelten sich drei SCC. Alle drei Tumoren wurden im Gesunden entfernt und die Therapie mit Vismodegib wurde fortgesetzt. Im weiteren Therapieverlauf und in einem Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten kam es zu keinem weiteren Auftreten von SCC. (75) In einem weiteren Fall kam es unter der Vismodegib Therapie eines nodulärem und infiltrativem BCC und fokaler epithelialer Hyperplasie zur Entwicklung eines SCC. Das SCC wurde mit Mohs Resektion entfernt und im Anschluss die Therapie mit Vismodegib bis zur kompletten Remission des BCC fortgesetzt. (76) Diese Fälle zeigen, dass eine Therapie mit HPis nicht zwingend beendet werden muss, wenn es zum Auftreten von chirurgisch behandelbaren und lokalisierten SCC kommt. Sie illustrieren aber die

klinische Relevanz von regelmäßige Kontrollen und Biopsien während der Therapie mit HPIs. Dadurch können neu aufgetretene SCC rechtzeitig diagnostiziert und behandelt werden und somit das therapeutische Outcome für BCC unter Vismodegib verbessert werden.

Ergänzend sollen hier noch Punkte erwähnt werden, die die Aussagekraft unserer Arbeit einschränken: Ein wichtiger Punkt ist, dass die Datenauswertung retrospektiv durchgeführt wurde. In den Befunden, die zur Auswertung herangezogen wurden, waren in einigen wenigen Fällen Untersuchungen, Resektionen oder Laborkontrollen vermerkt, die an externen Institutionen durchgeführt wurden. Diese externen Befunde konnten teilweise nicht erfasst werden und somit nicht zur Datenanalyse herangezogen werden. Somit war in einigen Fällen keine vollständige Datenauswertung möglich. Ein weiterer Kritikpunkt dieser Arbeit liegt in der geringen untersuchten Fallzahl. Diese ist jedoch mit der geringen Inzidenz von laBCC, bei denen eine systemische Therapie mit Vismodegib durchgeführt wird, erklärbar. Ein weiterer zu erwähnender Punkt ist, dass die beobachteten PatientenInnen teilweise beträchtliche Unterschiede in der Therapiedauer und im Nachbeobachtungszeitraum aufwiesen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Therapie mit HPIs trotz der häufig auftretenden Nebenwirkungen eine viel versprechende Therapieoption für PatientenInnen mit laBCC darstellt. Dies konnte bereits in zahlreichen klinischen Studien belegt werden. Um die Compliance der PatientenInnen und deren Therapieadhärenz zu gewährleisten und einen vorzeitigen Therapieabbruch zu verhindern, ist jedoch eine detaillierte Aufklärungen über Vorteil und Nachteile der Therapie vor Behandlungsbeginn bzw. eine Dosisanpassung nötig.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Böcker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie 3. Auflage. 3rd ed. Böcker W, Denk H, Heitz PU, editors. München: Elsevier; 2004. 2432-2434 p.
2. Dreno B, Basset-Seguín N, Caro I, Yue H, Schadendorf D. Clinical benefit assessment of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma. *Oncologist* [Internet]. 2014 Aug [cited 2016 Sep 30];19(8):790–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25001266>
3. Moser S, Borm J, Mihic-Probst D, Jacobsen C, Kruse Gujer AL, Lear JT, et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2016 Dec 20];117(2):e79-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313228>
4. Mohan S V, Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep* [Internet]. 2014 [cited 2016 Dec 20];3(1):40–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24587976>
5. Soleymani AD, Scheinfeld N, Vasil K, Bechtel MA. Metastatic basal cell carcinoma presenting with unilateral upper extremity edema and lymphatic spread. Vol. 59, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008.
6. Danial C, Lingala B, Balise R, Oro AE, Reddy S, Colevas A, et al. Markedly improved overall survival in 10 consecutive patients with metastatic basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2016 Dec 20];169(3):673–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23521172>
7. Berking C, Hauschild A, Kölbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Ärzteblatt Int* [Internet]. 2014 May 30 [cited 2016 Sep 30];111(22):389–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980564>
8. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, et al. Incidence of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas in a Population Younger Than 40 Years. *JAMA* [Internet]. 2005 Aug 10 [cited

- 2016 Dec 20];294(6):681–90. Available from:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.294.6.681>
9. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* [Internet]. 2012 May [cited 2016 Dec 20];166(5):1069–80. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x>
  10. Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK, Stukel TA, Mott LA. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. *Int J Cancer* [Internet]. 1999 May 17 [cited 2016 Dec 20];81(4):555–9. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0215%2819990517%2981%3A4%3C555%3A%3AAID-IJC9%3E3.0.CO%3B2-R>
  11. Fritsch P. *Dermatologie & Venerologie für das Studium*. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009.
  12. Fecher LA, Sharfman WH. Advanced basal cell carcinoma, the hedgehog pathway, and treatment options - role of smoothed inhibitors. *Biologics* [Internet]. 2015 [cited 2016 Sep 26];9:129–40. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26604681>
  13. Basset-Seguín N, Sharpe HJ, de Sauvage FJ. Efficacy of Hedgehog pathway inhibitors in Basal cell carcinoma. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Sep 26];14(3):633–41. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585509>
  14. Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, Euvrard S, Stockfleth E, Abeni D. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol* [Internet]. 2007 May [cited 2016 Dec 20];156(s3):1–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2007.07861.x>
  15. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann R-D, Klein M, Werner J, et al. *Kurzleitlinie - Basalzellkarzinom der Haut* [Internet]. Kiel; 2013 [cited 2016 Sep 26]. Available from:

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szeitleitlinien/032-021I\\_S2k\\_Basalzellkarzinom\\_2013-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szeitleitlinien/032-021I_S2k_Basalzellkarzinom_2013-verlaengert.pdf)

16. Bakos RM, Kriz M, Mühlstädt M, Kunte C, Ruzicka T, Berking C. Risk factors for early-onset basal cell carcinoma in a German institution. *Eur J Dermatol* [Internet]. 2011 [cited 2016 Dec 20];21(5):705–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697066>
17. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol*. 24(3):312–29.
18. Crowson AN, Magro CM, Kadin ME, Stranc M. Differential expression of the bcl-2 oncogene in human basal cell carcinoma. *Hum Pathol* [Internet]. 1996 Apr [cited 2016 Dec 20];27(4):355–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8617478>
19. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2016 Dec 9];19:S127–47. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/modpathol.3800512>
20. Dummer R, Karpova MB, Barysch MJ. Basal cell carcinomas: molecular abnormalities and molecularly targeted therapies. *Expert Rev Dermatol* [Internet]. 2009 Aug 10 [cited 2016 Dec 20];4(4):355–69. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/edm.09.30>
21. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* [Internet]. 1995 Feb [cited 2016 Dec 20];131(2):157–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7857111>
22. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2016 Dec 20];159(1):35–48. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2008.08666.x>
23. Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. A dose-response curve

- for sun exposure and basal cell carcinoma. *Int J cancer* [Internet]. 1995 Feb 8 [cited 2016 Dec 20];60(4):482–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7829261>
24. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, Frazier L, Hunter DJ, Han J. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 May 10 [cited 2016 Dec 20];30(14):1588–93. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370316>
  25. Wehner MR, Shive ML, Chren M-M, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2012 Oct 2 [cited 2016 Dec 20];345:e5909. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033409>
  26. Mizuno T, Tokuoka S, Kishikawa M, Nakashima E, Mabuchi K, Iwamoto KS. Molecular basis of basal cell carcinogenesis in the atomic-bomb survivor population: p53 and PTCH gene alterations. *Carcinogenesis* [Internet]. 2006 Nov 16 [cited 2016 Dec 20];27(11):2286–94. Available from:  
<http://carcin.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/carcin/bgl107>
  27. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1996 Dec 18 [cited 2016 Dec 20];88(24):1848–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8961975>
  28. Fritsch P. *Dermatologie Venerologie : - Grundlagen - Klinik - Atlas*. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2013. 608-612 p.
  29. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, del Marmol V, Peris K BSN. Guideline on the Treatment of Basal Cell Carcinoma. Vol. 4, European Dermatology Forum. Zürich; 2013. Report No.: 2.
  30. de Faria J. Basal cell carcinoma of the skin with areas of squamous cell carcinoma: a basosquamous cell carcinoma? *J Clin Pathol* [Internet]. 1985 Nov [cited 2016 Dec 20];38(11):1273–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4066987>
  31. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell

- carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1990 Dec [cited 2016 Dec 20];23(6 Pt 1):1118–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2273112>
32. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* [Internet]. 2002 Jul [cited 2016 Dec 21];147(1):41–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100183>
  33. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B, ANAES. Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol* [Internet]. 2006 [cited 2016 Dec 20];16(4):394–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935797>
  34. Puig S, Berrocal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2015 Jul [cited 2016 Sep 30];17(7):497–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25643667>
  35. Ratner D, Lowe L, Johnson TM, Fader DJ. Perineural spread of basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery. *Cancer* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2016 Dec 20];88(7):1605–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738219>
  36. Ionescu DN, Arida M, Jukic DM. Metastatic basal cell carcinoma: four case reports, review of literature, and immunohistochemical evaluation. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2006 Jan [cited 2016 Dec 20];130(1):45–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16390237>
  37. Menz J, Sterrett G, Wall L. Metastatic basal cell carcinoma associated with a small primary tumour. *Australas J Dermatol* [Internet]. 1985 Dec [cited 2016 Dec 20];26(3):121–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3835954>
  38. Schwipper V. Invasive basal cell carcinoma of the head and neck (basalioma terebrans). *Facial Plast Surg* [Internet]. 2011 Jun 12 [cited 2016 Dec 20];27(3):258–65. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1275775>

39. Gaudet JE, Walvekar RR, Arriaga MA, Dileo MD, Nuss DW, Pou AM, et al. Applicability of the pittsburgh staging system for advanced cutaneous malignancy of the temporal bone. *Skull Base* [Internet]. 2010 Nov 10 [cited 2016 Dec 20];20(6):409–14. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1253575>
40. Howard GR, Nerad JA, Carter KD, Whitaker DC. Clinical characteristics associated with orbital invasion of cutaneous basal cell and squamous cell tumors of the eyelid. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1992 Feb 15 [cited 2016 Dec 20];113(2):123–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1550179>
41. Varga E, Korom I, Raskó Z, Kis E, Varga J, Oláh J, et al. Neglected Basal cell carcinomas in the 21st century. *J Skin Cancer* [Internet]. 2011 [cited 2016 Dec 20];2011:392151. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jsc/2011/392151/>
42. Asilian A, Tamizifar B. Aggressive and neglected basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* [Internet]. 2005 Nov [cited 2016 Dec 20];31(11 Pt 1):1468–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16416624>
43. Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA dermatology* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2016 Dec 20];149(5):615–6. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2013.3064>
44. Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M, Litle V, Bilodeau E, Kimmel S. Nonmelanoma skin cancer mortality. A population-based study. *Arch Dermatol* [Internet]. 1991 Aug [cited 2016 Dec 20];127(8):1194–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863078>
45. Ozgediz D, Smith EB, Zheng J, Otero J, Tabatabai ZL, Corvera CU. Basal cell carcinoma does metastasize. *Dermatol Online J* [Internet]. 2008 Aug 15 [cited 2016 Dec 20];14(8):5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19061565>
46. Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data?

- Dermatol Online J [Internet]. 2006 Sep 8 [cited 2016 Dec 20];12(5):7.  
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962022>
47. von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1984 Jun [cited 2016 Dec 20];10(6):1043–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6736323>
  48. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2016 Dec 21];62(1):67–75. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962209006641>
  49. Löser C, Rompel R, Breuninger H, Möhrle M, Häfner H-M, Kunte C, et al. Microscopically controlled surgery (MCS). *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2010 Nov [cited 2016 Dec 27];8(11):920–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20337775>
  50. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* [Internet]. 1989 Apr [cited 2016 Dec 27];15(4):424–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2925988>
  51. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* [Internet]. 1989 Mar [cited 2016 Dec 27];15(3):315–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2646336>
  52. Caccialanza M, Piccinno R, Grammatica A. Radiotherapy of recurrent basal and squamous cell skin carcinomas: a study of 249 re-treated carcinomas in 229 patients. *Eur J Dermatol* [Internet]. 2001 [cited 2016 Dec 27];11(1):25–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11174133>
  53. Leverkus M. Malignant epithelial tumors: Part I. Pathophysiology and clinical features. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2012 Jul [cited 2016 Dec 28];10(7):457–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726597>

54. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich L V, Bare JW, Bonifas JM, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* [Internet]. 1996 Jun 14 [cited 2016 Dec 28];272(5268):1668–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8658145>
55. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulous PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, et al. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* [Internet]. 1996 Jun 14 [cited 2016 Dec 28];85(6):841–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8681379>
56. Rudin CM. Vismodegib. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2012 Jun 15 [cited 2016 Dec 28];18(12):3218–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22679179>
57. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, Mckenna E, Day B-M, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Dermatology*. 2014;70(1):60–9.
58. Taipale J, Chen JK, Cooper MK, Wang B, Mann RK, Milenkovic L, et al. Effects of oncogenic mutations in Smoothened and Patched can be reversed by cyclopamine. *Nature* [Internet]. 2000 Aug 31 [cited 2016 Dec 28];406(6799):1005–9. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/35023008>
59. Chen JK, Taipale J, Cooper MK, Beachy PA. Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothened. *Genes Dev* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2016 Dec 29];16(21):2743–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414725>
60. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ, et al. Phase I Trial of Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib (GDC-0449) in Patients with Refractory, Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2011 Apr 15 [cited 2016 Dec 29];17(8):2502–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300762>
61. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al.

- Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jun 7 [cited 2016 Sep 30];366(23):2171–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22670903>
62. Sekulic A, Hainsworth JD, Lewis KD, Oro AE, Gesierich A, Mortier L, et al. Vismodegib for advanced basal cell carcinoma: Duration of response after vismodegib discontinuation and response to vismodegib retreatment upon disease progression. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015 May [cited 2016 Dec 29];72(5):AB195. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962215009123>
  63. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao C, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 30-month final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015 May [cited 2016 Dec 29];72(5):AB187. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962215008816>
  64. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob J-J, Kunstfeld R, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Jun [cited 2016 Dec 29];16(6):729–36. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515701981>
  65. Lewis KD, Sekulic A, Hauschild A, Migden MR, Oro AE, LoRusso P, et al. Vismodegib in the treatment of patients with metastatic basal cell carcinoma (mBCC) and distant metastases: Survival in the pivotal phase II and phase I studies. *J Clin Oncol*. 2014;32(15 Suppl.).
  66. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jun 7 [cited 2016 Dec 30];366(23):2180–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1113538>
  67. Ally MS, Aasi S, Wysong A, Teng C, Anderson E, Bailey-Healy I, et al. An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet].

- 2014 Nov [cited 2016 Dec 30];71(5):904–911.e1. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24929884>
68. Rudin CM, A J, WH M, BJ E, SN G, ALS C, et al. A phase I study of IPI-926, a novel hedgehog pathway inhibitor, in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Clin Oncol*. 2011;29:3014.
  69. Rodon J, Tawbi HA, Thomas AL, Stoller RG, Turttschi CP, Baselga J, et al. A phase I, multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothed inhibitor Sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2016 Dec 30];20(7):1900–9. Available from:  
<http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-13-1710>
  70. Siu LL, Paoadopoulos K, Alberts SR, Kirchoff-Ross R, Vakkalagadda B, Lang L, et al. A first-in-human, phase I study of an oral hedgehog pathway antagonist, BMS-833923 (XL139), in subjects with advanced or metastatic solid tumors. *Clin Oncol*. 2010;29:2501.
  71. Danial C, Sarin KY, Oro AE, Chang ALS. An Investigator-Initiated Open-Label Trial of Sonidegib in Advanced Basal Cell Carcinoma Patients Resistant to Vismodegib. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 Mar 15 [cited 2016 Dec 30];22(6):1325–9. Available from:  
<http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-15-1588>
  72. Silapunt S, Chen L, Migden MR. Hedgehog pathway inhibition in advanced basal cell carcinoma: latest evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2016 Sep 26];8(5):375–82. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27583029>
  73. Sharpe HJ, Pau G, Dijkgraaf GJ, Basset-Seguin N, Modrusan Z, Januario T, et al. Genomic Analysis of Smoothed Inhibitor Resistance in Basal Cell Carcinoma. *Cancer Cell* [Internet]. 2015 Mar 9 [cited 2016 Dec 30];27(3):327–41. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25759019>
  74. Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, Li JR, Kim G, Rezaee M, et al.

- Smoothened variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell* [Internet]. 2015 Mar 9 [cited 2016 Dec 30];27(3):342–53. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610815000525>
75. Orouji A, Goerdt S, Utikal J, Leverkus M. Multiple highly and moderately differentiated squamous cell carcinomas of the skin during vismodegib treatment of inoperable basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* [Internet]. 2014 Aug [cited 2016 Dec 30];171(2):431–3. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.12840>
76. Zhu GA, Sundram U, Chang ALS. Two different scenarios of squamous cell carcinoma within advanced Basal cell carcinomas: cases illustrating the importance of serial biopsy during vismodegib usage. *JAMA dermatology* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2016 Dec 30];150(9):970–3. Available from:  
<http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2014.583>
77. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, 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* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Jan 12];16(6):716–28. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515701002>
78. Ally MS, Tang JY, Joseph T, Thompson B, Lindgren J, Raphael MA, et al. The use of vismodegib to shrink keratocystic odontogenic tumors in patients with basal cell nevus syndrome. *JAMA dermatology* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2017 Feb 18];150(5):542–5. Available from:  
<http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2013.7444>
79. Yang X, Dinehart SM. Intermittent Vismodegib Therapy in Basal Cell Nevus Syndrome. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2017 Feb 18];152(2):223. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509945>
80. Becker LR, Aakhus AE, Reich HC, Lee PK. A Novel Alternate Dosing of

Vismodegib For Treatment of Patients With Advanced Basal Cell Carcinomas. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2017 Jan 18 [cited 2017 Feb 18]; Available from:  
<http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2016.5058>

81. Edwards BJ, Raisch DW, Saraykar SS, Sun M, Hammel JA, Tran HT, et al. Hepatotoxicity with Vismodegib: An MD Anderson Cancer Center and Research on Adverse Drug Events and Reports Project. *Drugs R D* [Internet]. 2017 Mar 6 [cited 2017 Mar 14];17(1):211–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063021>
82. Mohan S V, Chang J, Li S, Henry AS, Wood DJ, Chang ALS. Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma. *JAMA dermatology* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2017 Mar 15];152(5):527–32. Available from:  
<http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2015.4330>

# 7 Anhang

## 7.1 Ethikvotum



**Ethikkommission**

Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz  
ethikkommission@medunigraz.at  
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

### VOTUM gültig bis 06.06.2017

**EK-Nummer:** 28-463 ex 15/16  
**Studientitel:** Klinische Merkmale und Ansprechen auf Therapie mit Vismodegib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom - eine retrospektive Studie  
**Prüfer:** Uni.-Ass. Priv.-Doz. Dr. med. Iris Zalaudek  
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz  
**Sponsor:** Uni.-Ass. Priv.-Doz. Dr. med. uni. Zalaudek Iris  
**Ansprechpartner:** Uni.-Ass. Priv.-Doz. Dr. med. Iris Zalaudek, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 8  
**CRO:** -  
**Antragsteller:** Medizinische Universität Graz  
**Ansprechpartner:** Nadja Pichler

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 25.05.2016 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

#### Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

**Dokumente eingegangen am 16.05.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 25.05.2016**

✓ Cover Letter Anschreiben Pichler Nadja 1	14.05.2016
✓ Antragsformular ECS	16.05.2016
Originalprotokoll Konzeptformular Pichler Nadja 1	05.04.2016

**Dokumente eingegangen am 01.06.2016, begutachtet im 'expedited Review' am 06.06.2016**

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	23.05.2016
✓ Originalprotokoll Konzeptformular 2	01.06.2016

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen

EK-Nummer: 28-463 ex 15/16

Votum (06.06.2016)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at)

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002, Information: Mitteilungsblatt der Universität und [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at), DVR-Nr. 210 9494, UID: ATU 575 111 79, Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004)  
oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 06. Juni 2016



Univ. Prof. Dr. Josef Haas  
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak  
Stv. Vorsitzender

**Achtung:** Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!