

Update zum Basalzellkarzinom

Manuel Krieter, Erwin Schultz, Dirk Debus

Hautklinik, Klinikum Nürnberg

Das Basalzellkarzinom (BZK) ist eine langsam wachsende epitheliale Neoplasie mit lokal destruierendem Charakter. Häufig als Blickdiagnose erkannt, zählt die Behandlung des BZK zum täglichen Handwerk des Dermatologen. Auch wenn diese meist in der operativen Entfernung des Tumors besteht, kann es gelegentlich zu ausgeprägten, inoperablen Lokalbefunden oder in sehr seltenen Fällen zu systemischer Metastasierung – vermutlich erst nach vorheriger metatypischer Entdifferenzierung – kommen [1]. Wie in vielen Bereichen der Tumorthherapie, konnten in den letzten Jahren vor allem in der Behandlung des inoperablen oder metastasierten BZK enorme Fortschritte gemacht werden. Im Folgenden werden die wesentlichen Grundlagen des BZK sowie neue Erkenntnisse zu Diagnostik, Therapie und Prävention dargestellt.

Epidemiologie

Das BZK wurde erstmals im Jahr 1824 von Jacob beschrieben [2] und ist der häufigste maligne Tumor des Menschen. In Deutschland beträgt die jährliche Inzidenz etwa 170 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner [3]. Weltweit wird eine Zunahme der Inzidenz registriert, wobei Australien mit Werten von ca. 1.000/100.000 Spitzenreiter ist [4]. Das Lebenszeitrisko für Kaukasier zur Entwicklung von mindestens einem BZK wird auf etwa 30 % geschätzt. Das Durchschnittsalter bei Auftreten der Erkrankung liegt bei 60 Jahren, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als das weibliche Geschlecht [5].

Ätiologie und Pathogenese

Das BZK entsteht im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom der Haut de novo ohne vorhergehende Präkanzerose. Ferner können BZK im Bereich von Narben oder Naevi sebacei entstehen [5]. Als Ursprungszellen gelten die Stammzellen der interfollikulären Epidermis und der Haarfollikel [6].

Wichtigste Ursache der Karzinomentstehung ist eine Schädigung der Haut durch UVB-Strahlung [7], wobei die Rolle der UV-Strahlung in

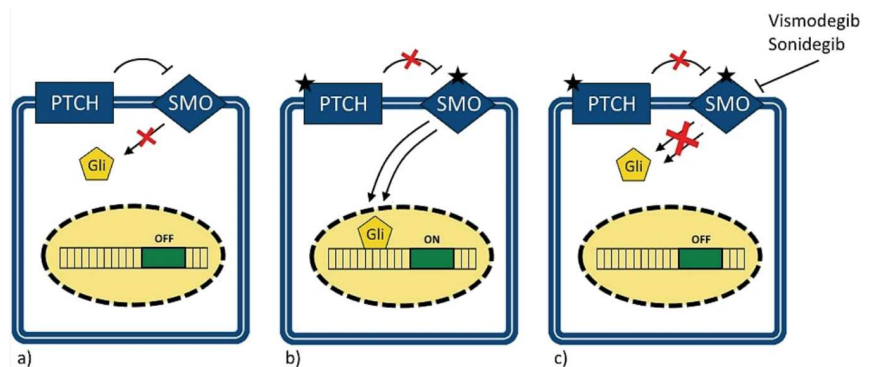


Abb. 1: Hedgehog-Signalweg.

a) Der Rezeptor „Patched“ (PTCH) hemmt beim Erwachsenen physiologisch die Aktivität des membranständigen Proteins „Smoothered“ (SMO), sodass keine proliferative Zellaktivität resultiert. b) Inaktivierende Mutationen von PTCH (bei ca. 90 % der sporadischen Basalzellkarzinome) oder aktivierende Mutationen von SMO (ca. 10 %) führen zu einer Aufhebung der SMO-Hemmung mit der Folge einer unkontrollierten Zellvermehrung und Tumorentstehung. c) Hedgehog-Inhibitoren wie Vismodegib oder Sonidegib sorgen für eine Inhibition des pathologisch überaktiven SMO-Proteins und verhindern somit eine unkontrollierte Zellvermehrung.

der Karzinogenese komplex ist. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom, für das sich in einer Multi-center-Studie ab einer Schwelldosis von 70.000 Lebenszeit-Expositionsstunden ein stetiger Risikoanstieg zeigen ließ, war beim BZK ein initialer Risikoanstieg bis etwa 10.000 Expositionsstunden nachweisbar mit anschließend gleichbleibendem Risikoniveau [8]. Der Grund hierfür ist bisher noch nicht eindeutig entschlüsselt, jedoch könnte die UV-induzierte Produktion von Vitamin D3 und dessen inhibitorische

Funktion auf den Hedgehog-Signalweg für diese Beobachtung verantwortlich sein, wie jüngste Untersuchungen am Mausmodell vermuten lassen [9]. In jedem Fall scheinen eine intermittierende Sonnenexposition (z. B. beim Sport oder im Urlaub) und eine frühzeitige UV-Belastung (z. B. durch Sonnenbrände in der Kindheit) eine entscheidende Rolle zu spielen [10]. Grundsätzlich entwickeln Menschen mit hellem Hauttyp (Typ I und II nach Fitzpatrick) häufiger ein BZK als Menschen mit verstärkter Pigmentierung [11].



Abb. 2: Multiple Rumpfhautbasaliome bei einem 44-jährigen Bodybuilder. Anamnestisch berichtete der Patient über häufige Solariumbesuche in der Vergangenheit.



Abb. 3: Ulcus rodens cervikal links bei einem 57-jährigen Patienten nach circa 15 Jahren Tumorwachstum. Der Patient lehnte eine Operation zuvor konsequent ab.

Seltenere negative Einflussfaktoren sind eine chronische Arsenexposition oder eine iatrogene Immunsuppression, wobei die Einnahme von Immunsuppressiva das relative Risiko für die Entstehung von BZK mit zunehmender Einnahmedauer bis

um das 100-fache ansteigen lässt [11].

Im Rahmen von einigen Erbkrankheiten (z. B. Gorlin-Goltz-Syndrom, Xeroderma pigmentosum, Rombo-Syndrom oder Bazex-Dupré-Christol-Syndrom) kann es zum Auftreten multipler BZK kommen. Beim autosomal-dominant vererbten Gorlin-Goltz-Syndrom (Synonym: Baszellnävussyndrom), bei dem Patienten bereits in jungen Lebensjahren vermehrt BZK entwickeln, konnte eine Mutation im Gen des membranständigen Proteins „Patched“ (PTCH) nachgewiesen werden, welches auf Chromosom 9q22 lokalisiert ist [12, 13]. Beim sporadischen BZK liegen ebenfalls in den meisten Fällen inaktivierende Mutationen von PTCH vor. Teilweise sind auch aktivierende Mutationen des Membranproteins „Smoothed“ (SMO), das wie PTCH Teil des Hedgehog-Signaltransduktionswegs ist, ursächlich für die Tumorentstehung (► Abbildung 1, S. 41).

Klinik und Diagnostik

80 % der sporadischen BZK entstehen in sonnenlichtexponierten Arealen wie dem Kopf-Hals-Bereich [14]. Die Tumoren können jedoch auch am Körperstamm auftreten, wobei die Patienten hierbei oftmals jünger und männlich sind. Es existiert eine große Variabilität der Tumoren, deren Einteilung anhand klinischer oder histologischer Aspekte erfolgen kann.

Klinisch präsentiert sich das BZK klassischerweise als gelblich-rötlicher Nodulus mit perlschnurartigem Randsaum und Teleangiektasien (*solides/noduläres BZK*). Es existieren weitere klinische Varianten wie das *superfizielle BZK*, das in Form von erythematösen Plaques an vorwiegend nicht lichtexponierter Haut (z. B. am Körperstamm) auftritt, wodurch der Name „Rumpfhautbasaliom“ geprägt wurde [10]. Oft treten Rumpfhautbasaliome auch nach exzessiver Solarium-Nutzung oder nach häufigen Sonnenbränden am Körperstamm auf (► Abb. 2). Das *sklerodermiforme BZK* erinnert morphologisch an weißliche, atrophe Vernarbungen und ist oftmals durch ein diffuses, klinisch schlecht abgrenzbares Wachstum gekennzeichnet. In BZK kann Melanin enthalten sein (*pigmentiertes BZK*), so dass differentialdiagnostisch an ein malignes Melanom gedacht werden muss. Bei fortschreitendem Wachstum kann das BZK als sog. *Ulcus rodens* in Erscheinung treten (► Abb. 3). Kommt es zur Destruktion von tiefergehenden Strukturen wie Knorpel oder Knochen, spricht man von einem *Ulcus terebrans*. Werden hierbei lebenswichtige Strukturen (z. B. größere Arterien) zerstört, kann sogar ein letaler Verlauf möglich sein.

Histologisch lassen sich je nach feingeweblichem Muster mehrere For-

men des BZK typisieren, deren Nomenklatur allerdings insbesondere bei den selteneren Wachstumsformen inkonsistent ist [15]. Diese Sonderformen zeigen meistens eine Differenzierung in Richtung einer bestimmten Zelllinie, weisen jedoch keine Unterschiede hinsichtlich Verhalten und Prognose auf. Die histologische Subtypisierung ist dennoch sinnvoll, da mikronoduläre, infiltrative und metatypische Varianten ein eher aggressives Verhalten zeigen [16]. Eine Durchmischung mehrerer Subtypen ist nicht ungewöhnlich. ► Tabelle 1 gibt einen Überblick über die histologischen Varianten des BZK.

Häufig ist die Diagnose des BZK anhand der typischen Klinik möglich, jedoch sollte bei solitären Befunden stets eine prätherapeutische histologische Sicherung angestrebt werden. Bei multiplen, superfiziellen BZK kann von dieser Vorgehensweise gegebenenfalls abgewichen werden. Bei klinisch unklaren Befunden hilft die Durchführung einer Dermatoskopie, also einer Auflichtmikroskopie mittels Dermatoskop, die klinische Diagnose zu festigen. Hierbei sind dermatoskopisch sichtbare verzweigte Kapillargefäße, blaue Schollen oder ahornblattförmige Strukturen typische Kriterien für das Vorliegen eines BZK [17].

Als weitere Möglichkeit der In-vivo-Diagnostik stehen die konfokale Lasermikroskopie (KLM) oder die optische Kohärenztomographie (OCT) zur Verfügung. Bei der KLM sind elongierte, monomorphe Zellkerne, Polarisierung dieser Zellen entlang einer Achse, ausgeprägtes Entzündungsinfiltrat, vermehrte und dilatierte Gefäße sowie Verlust der epidermalen Honigwabenstruktur typische Kennzeichen [18]. In der OCT stellt sich das BZK als abgerundete dunkle Struktur mit aufgehoben

Subtypen	Weitere Sonderformen (Beispiele)
<ul style="list-style-type: none"> • Superfiziellies Basalzellkarzinom • Solides Basalzellkarzinom (nodulär, mikronodulär) • Infiltratives Basalzellkarzinom (sklerodermiform, nicht sklerodermiform) • Metatypisches Basalzellkarzinom (basosquamöses Karzinom) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pigmentiertes Basalzellkarzinom • Keratotisches Basalzellkarzinom • Fibroepitheliales Basalzellkarzinom • Zystisches Basalzellkarzinom (adenoid, infundibulär) • Basalzellkarzinom beim Basalzellnävussyndrom

Tab. 1. Histologische Subtypen des Basalzellkarzinoms

bener epidermaler Schichtung dar, die von einem hyperreflektiven Halo umgeben ist [19].

Bei Diagnosestellung eines BZK ist die Inspektion des gesamten Integuments – am besten durch einen Hautfacharzt – sinnvoll [20]. Ein erweitertes Staging mittels bildgebender Untersuchungen sollte nur bei klinischem Verdacht auf eine sehr selten vorkommende Metastasierung oder bei lokal weit fortgeschrittenem Tumorwachstum durchgeführt werden [5]. Risikofaktoren für eine systemische Metastasierung sind jahrelanges Wachstum, perineurale und perivaskuläre Infiltration, Tumorgöße über 10 cm² sowie eine sklerodermiforme oder metatypische Differenzierung [21].

Therapie

Entsprechend der hohen klinischen Variabilität des BZK stehen zur Therapie mehrere Verfahren mit verschiedenartigem Wirkprinzip zur Verfügung, wobei die Therapieviefalt beim superfiziellen BZK am größten ist.

Operative Therapie

Die Therapie des BZK umfasst in den allermeisten Fällen die vollständige chirurgische Exzision des Tumors, welche dem Patienten als Behandlung der ersten Wahl angeboten werden sollte [5]. Bei superfiziellen BZK kann auch eine Horizontalexzision („Shave-Exzision“) erfolgen.

Die histologische Untersuchung kann mikrographisch oder konventionell durchgeführt werden. Beim

konventionellen Vorgehen wird das Präparat stichprobenartig durch parallele Serienschnitte histologisch kontrolliert. Hierbei ist die Exzision mit tumoradaptiertem Sicherheitsabstand (3–10 mm) notwendig. Dennoch können bei diesem Verfahren im ungünstigsten Fall kleine Tumorausläufer zwischen den Schnittebenen übersehen werden, was zu fälschlichen R0-Befunden führt. Diese Technik sollte deshalb nicht bei Rezidiven oder aggressiven Formen wie dem sklerodermiformen, mikronodulären oder metatypischen BZK angewendet werden.

Eine lückenlose Schnittrandkontrolle hingegen ist mittels mikrographischer Chirurgie, die durch verschiedene Modalitäten verwirklicht werden kann, möglich [5]. Grundlegendes Prinzip dabei ist die dreidimensionale histologische Aufarbeitung des Präparats und anschließende Untersuchung der Ränder, um verbliebene Tumorausläufer exakt zu lokalisieren. In den europäischen Ländern wird vornehmlich die histographisch kontrollierte Chirurgie (Synonyme: mikroskopisch kontrollierte Chirurgie, 3D-Histologie) angewendet. Hierbei kann das exziierte Präparat nach Formalinfixierung, Paraffineinbettung und Anfertigung von Randschnitten entsprechend der Faden- oder Farbmarkierung beurteilt werden.

Ein weiteres operatives Verfahren stellt die Kürettage und anschließende Verödung des Wundgrunds durch Elektrosyklation mittels eines Kauters dar. Kleinere noduläre



Tumoren sind für diese Technik am ehesten geeignet. Jedoch wird die 5-Jahres-Rezidivrate mit 6–19 % angegeben, wobei im Mittelgesicht besonders hohe Werte erreicht werden [22]. Zudem ist die histologische Beurteilung oftmals nur eingeschränkt möglich.

Topische Therapieoptionen

Kryotherapie

Einzelne superfizielle BZK können mittels Kryotherapie im Kontakt- oder Sprayverfahren behandelt werden, wobei das Vorgehen nicht standardisiert ist. Die Vereisungsdauer kann beim Kontakt-Freezing im Bereich von 3 x 2 Minuten, beim Spray-Freezing im Bereich von 3 x 20–30 Sekunden gewählt werden. Die intradermal gebildeten Eiskristalle führen beim Auftauen zu einer Ruptur der Zellmembran und Zerstörung der Zellorganellen. Die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff ist ein schnelles und preiswertes Verfahren, das sich für v.a. für ältere Patienten eignet, für die eine Operation eine größere Belastung darstellt. In einer Vergleichsstudie zwischen Kryotherapie und Exzision von superfiziellen und soliden BZK bis zu 2 cm Größe, zeigte sich kein Unterschied in der Rezidivrate nach einem Jahr. Allerdings war bei der Exzision ein signifikant besseres kosmetisches Ergebnis zu beobachten [23].

Photodynamische Therapie

Eine weitere Möglichkeit der topischen Behandlung stellt die photodynamische Therapie (PDT) dar. Dabei werden Substanzen (z. B. Delta-Aminolävulinsäure oder deren Methyl-ester) auf den Tumor appliziert, aus denen im Tumorgewebe ein Photosensibilisator (Protoporphyrin IX) synthetisiert wird. Nach drei bis vier Stunden Einwirkzeit erfolgt eine Lichtbestrahlung mit rotem Licht (570–670 nm). Die Behandlung wirkt tumorselektiv und ist für BZK bis 2 mm Tiefeninfiltration, aber

auch für ausgedehnte, flächige Tumoren geeignet [24]. Nach etwa 4 Wochen sollte die Behandlung wiederholt werden. Superfizielle BZK zeigen unter PDT hohe Abheilungsraten, noduläre BZK sprechen hingegen weniger gut an. Der Therapieerfolg nodulärer BZK kann nach vorheriger Kürettage jedoch deutlich verbessert werden [25]. Verglichen mit der operativen Behandlung sind die Heilungsraten nach fünf Jahren zwar unterlegen (76 % vs. 96 %), jedoch wurde eine deutliche Überlegenheit der PDT hinsichtlich des kosmetischen Ergebnisses verzeichnet (87 vs. 54 %) [26]. Im Vergleich mit der Kryotherapie erreichte die PDT ähnliche Abheilungs- und Rezidivraten bei erneut deutlicher kosmetischer Überlegenheit (87 vs. 49 % sehr gutes oder gutes Ergebnis) [27].

Topische zytostatische Behandlung

Weiterhin steht das topisch applizierte Zytostatikum 5-Fluorouracil (5-FU) als Therapieoption bei multiplen superfiziellen BZK zur Verfügung. 5-FU ist ein Hemmstoff der Thymidylat-Synthase und wirkt als Antimetabolit. Das Präparat (5 % Creme) wird zweimal täglich über einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen angewendet und induziert durch eine weitestgehend tumorselektive Entzündungsreaktion eine Zellschädigung mit Ausbildung von Erosionen und Krusten, was die Adhärenz der Patienten beeinträchtigen kann.

Topische Immunmodulation

Auch mit dem immunmodulatorischen Lokalthérapeutikum Imiquimod kann die Behandlung des BZK angegangen werden [28, 29], allerdings sollte diese nur bei superfiziellen BZK und vorzugsweise bei multilokulärem Befund erfolgen. Imiquimod aktiviert durch Bindung an den Toll-like-Rezeptor 7 eine lokale Entzündungsreaktion durch Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. In der Regel wird ein Imiquimod-haltiges Externum (5 % Creme) an fünf Tagen pro Woche über einen Zeitraum von insgesamt sechs Wochen aufgetragen. In der Zulassungsstudie zeigte sich eine histologisch kontrollierte komplette Rückbildungsrate von etwa 80 % [30]. In einer Follow-Up-Studie waren nach fünf Jahren noch 77,9 % der Patienten tumorfrei [31]. Kürzlich konnte eine Überlegenheit von Imiquimod im Vergleich zu 5-FU und PDT hinsichtlich des Therapieerfolgs gezeigt werden [32]. Auch in den 5-Jahres-Follow-Daten war die Imiquimod-Therapie der Behandlung mit 5-FU und PDT überlegen, so dass die Autoren Imiquimod als erste Wahl für die noninvasive Therapie von superfiziellen BZK vorschlagen [33].

Topische Hedgehog-Inhibition
Der bereits erwähnte Hedgehog-Signalweg wurde in einigen Studien als therapeutischer Angriffspunkt bei lokaler Applikation verschiedener Substanzen untersucht. Vor einigen Jahren bereits konnte die Wirksamkeit des SMO-Inhibitors LDE225 (Sonidegib) bei topischer Anwendung nachgewiesen werden, indem eine Verkleinerung, teilweise eine Komplettremission von BZK beim Menschen erreicht wurde [34]. In einer vergleichenden Studie mehrerer SMO-Inhibitoren wurden zudem eine unterschiedliche Wirksamkeit und eine verschiedenartige Anreicherung der Substanzen in der Haut gezeigt [35]. Weitere Untersuchungen zur Wirksamkeit topisch applizierter SMO-Inhibitoren – auch abhängig vom verwendeten Vehikel – sind sicherlich gerechtfertigt, um den Stellenwert topischer Hedgehog-Inhibitoren mit möglicherweise ausbleibenden systemischen Nebenwirkungen weiter zu charakterisieren.

Radiatio

Die Strahlentherapie ist indiziert bei primär inoperablen BZK oder bei R1-operierten BZK ohne Möglichkeit der Nachresektion. Auch neoadjuvant (präoperativ) oder adjuvant (postoperativ) bei fortgeschrittenem BZK in heikler Lokalisation können strahlentherapeutische Verfahren von Bedeutung sein [36]. Kontraindiziert hingegen ist die Radiotherapie bei bereits bestehenden Strahlenschäden der Haut, bei Patienten mit Immunsuppression oder bei Syndromen mit der Neigung zu BZK (wie z. B. Gorlin-Goltz-Syndrom), da hierbei durch die Strahlung neues Tumorzellwachstum ausgelöst werden kann. Verwendet werden Elektronen- oder Röntgenoberflächenstrahlung mit Einzeldosen von 2–3 Gy. In Studien zeigte sich die Strahlentherapie in der primären Behandlung gegenüber der Operation hinsichtlich Rezidivrate und kosmetischem Ergebnis signifikant unterlegen [37, 38].

Seit kurzem stehen zur Therapie der BZK elektronische Brachytherapie-Systeme zur Verfügung. Hierbei werden miniaturisierte Röntgenstrahlquellen durch Oberflächenapplikatoren am Tumor platziert, die verschiedene hohe Dosen in das Zielgewebe abgeben können. Eine kürzlich veröffentlichte Studie untersuchte den Therapieerfolg der elektronischen Brachytherapie an 40 Personen mit superfiziellen oder nodulären BZK. Die Patienten wurden zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von drei Wochen behandelt. 95,5 % zeigten eine komplette Remission, die restlichen Patienten zumindest eine partielle Remission. Die häufigsten Nebenwirkungen waren die lokale Bildung von Erythemen und Ulzerationen sowie Pigmentverschiebungen. Im Verlauf wurde das kosmetische Ergebnis jedoch

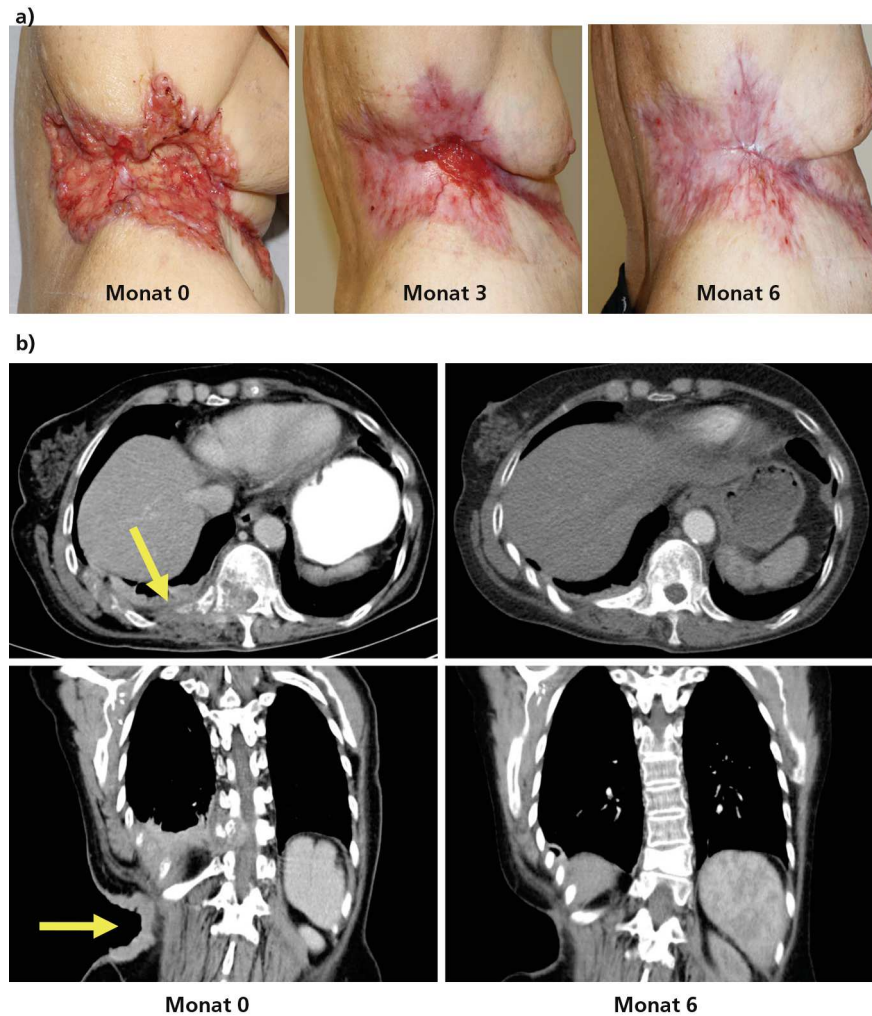


Abb. 4: Basosquamöses Karzinom bei einer 67-jährigen Patientin an der rechten Thoraxwand mit kostalen Osteolysen, Osteolyse des Brustwirbels 11 und intraspinalem Wachstum. Ansprechen unter sechs Monaten Systemtherapie mit Vismodegib.

a) Klinischer Verlauf

b) CT-Aufnahmen in transversaler (oben) und coronaler (unten) Ebene

bei 88,6 % der Probanden mit exzellent bewertet [39].

Systemtherapie**Hedgehog-Inhibition**

Im Jahr 2002 wurde festgestellt, dass das steroidale Alkaloid Cyclopamin, welches in Lilien der Gattung *Veratrum californicum* (kalifornischer Germer) enthalten ist, den Hedgehog-Signalweg durch Bindung an SMO hemmt [40]. Jedoch ist die Substanz für die Therapie des metastasierten BZK aufgrund ausgeprägter Toxizität nicht geeignet. In den letzten Jahren

wurden andere Hedgehog-Inhibitoren entwickelt, die an verschiedenen Stellen des überaktivierten Signaltransduktionswegs angreifen. Hierbei handelt es sich um eine zielgerichtete Therapie (targeted therapy), welche selektiv in Tumorzellen wirkt, da der Hedgehog-Pathway in normalen Zellen physiologischerweise überwiegend inaktiviert ist.

Im Juli 2013 erfolgte die Zulassung des synthetisch hergestellten, oral zu verabreichenden SMO-Hemmstoffs Vismodegib in der Europäischen Union unter dem Handelsna-



men Erivedge®. Zugelassen ist der Wirkstoff zur Behandlung des symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinoms sowie lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms, bei dem andere Therapieoptionen (Operation, Strahlentherapie) nicht geeignet sind. Die Zulassung basiert auf einer Phase-II-Studie mit Vismodegib 150 mg/Tag, bei denen sich eine Ansprechrate von 30 % (metastasiertes BZK) bzw. 40 % (lokal fortgeschrittenes BZK) mit einer medianen Ansprechdauer von 7,6 Monaten zeigte [41]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Muskelkrämpfe (71 %), Alopezie (65 %), Dysgeusie (55 %), Gewichtsverlust (51 %) und Diarrhoe (27 %). ► Abbildung 4 (S. 45) zeigt einen erfreulichen Verlauf bei einer Patientin unter Therapie mit Vismodegib.

Ein weiterer Hemmer des Hedgehog-Signalwegs, der SMO-Inhibitor Sonidegib (Odomzo®) wurde bereits 2015 auf Grundlage der Phase-II-Studie BOLT (Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment) in den USA und in Europa zugelassen, wurde aber zunächst nicht auf den Markt gebracht. Inzwischen liegen Daten eines 30-monatigen Follow-Up vor. Diese zeigen für die zugelassene Dosis von 200 mg/Tag beim lokal fortgeschrittenen BZK eine Gesamtansprechrate (ORR) von 56 % und eine mediane Dauer des Ansprechens von 26,1 Monaten. Die Rate an ausgeprägten oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4 nach Common Toxicity Criteria) lag bei 43,0 %. Grundsätzlich führten Nebenwirkungen in 30,4 % zum Therapieabbruch [42]. Odomzo® wurde im Dezember 2016 an den indischen Pharmahersteller Sun Pharmaceutical verkauft und soll im Verlauf des Jahres 2018 auch weltweit vermarktet werden.

Aktuell existieren Studien, die den Stellenwert von Hedgehog-Inhibi-

toren im neoadjuvanten Einsatz untersuchen. In der einarmigen Phase-II-Studie NICCI erhalten Patienten mit großen, aber operablen BZK eine Systemtherapie mit dem Hedgehog-Inhibitor Vismodegib im neoadjuvanten Ansatz. Nach drei Monaten Systemtherapie werden die Tumoren operativ entfernt, sofern noch keine klinische und histologisch bestätigte Vollremission eingetreten ist. Ziel der Studie ist es zu klären, ob die neoadjuvante Gabe von Vismodegib die Größe des zu operierenden Areals signifikant verkleinern kann. Die Mindestgröße der Tumoren beträgt 2 cm im Kopf- und Halsbereich und 5 cm an Rumpf und Extremitäten. Einzelfallberichte mit ermutigenden Daten zur neoadjuvanten Gabe von Vismodegib liegen bereits seit 2015 vor [43].

Immuntherapie

Neben dem Prinzip der Hedgehog-Inhibition steht zukünftig möglicherweise eine weitere therapeutische Option für das fortgeschrittene Basalzellkarzinom zur Verfügung, nämlich die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Aktuell wird in einer Phase-II-Studie der PD-1-Antikörper Cemiplimab (REGN2810, Regeneron) bei BZK getestet, welche unter Therapie mit Hedgehog-Inhibitoren einen Progress zeigten. Bisher liegen einzelne positive Fallberichte vor [44].

Antimykotika

Das Azol-Antimykotikum Itraconazol wurde in experimentellen Studien zur Behandlung metastasierter BZK verwendet. Eine Wirksamkeit in Form einer Verringerung der Tumorgroße konnte bei Patienten nachgewiesen werden, die Itraconazol in antimykotisch wirksamen Standarddosierungen von 100 mg oder 200 mg jeweils zweimal täglich erhielten [45]. Es wird dabei eine Inhibition des Hedgehog-Signalwegs über SMO-Bindestellen ver-

mutet, die nicht mit denen der gängigen Hedgehog-Inhibitoren identisch sind [46].

Prävention und Nachsorge

Eine 2011 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit konnte zeigen, dass das regelmäßige Auftragen von Sonnencreme das Risiko für Plattenepithelkarzinome senkt. Der Nutzen der Anwendung in Bezug auf die Entstehung von BZK konnte jedoch nicht eindeutig bestätigt werden [47]. Dennoch ist ein Zusammenhang mit intermittierender UV-Belastung belegt und auch das gehäufte Vorkommen von BZK in chronisch lichtexponierten Hautarealen legt einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen BZK-Pathogenese und UV-Licht-Exposition nahe. So konnte in einer Studie mit organtransplantierten Patienten die Entwicklung von BZK durch Verwendung von Sonnenschutzpräparaten verringert werden [48]. Auch die Empfehlungen zur Primärprävention sind auf konsequenten Sonnenschutz ausgerichtet [49]. Die Schutzmaßnahmen vor solarer UV-Strahlung sollten die Vermeidung starker Sonnenstrahlungsexposition, das Tragen geeigneter Kleidung sowie die Anwendung von Sonnenschutzmitteln beinhalten. Eine UV-Exposition durch künstliche Quellen (z. B. Sonnenstudios) sollte vermieden werden.

Die Anwendung topischer oder systemischer Retinoide zum Zweck der Verhinderung einer BZK-Entstehung wurde untersucht. Jedoch konnte weder in der topischen noch in der systemischen Anwendung ein eindeutiger Nutzen nachgewiesen werden, so dass der Einsatz von Retinoiden in diesem Zusammenhang nicht empfohlen werden kann [50, 51]. Für weitere Präparate (z. B. orales Nicotinomid [52], Alpha-Difluormethylornithin [53] oder Celecoxib [54]) liegen begrenzte Hinweise



vor, die eine Verringerung des Risikos zur Entwicklung von nichtmelanozytärem Hautkrebs bei Patienten mit BZK in der Vorgeschichte belegen. Die Nahrungsergänzungsmittel Beta-Carotin und Selen wurden ebenfalls untersucht, mehrere randomisierte kontrollierte Studien zeigten jedoch keinen protektiven Nutzen, so dass ein Einsatz zur BZK-Prävention nicht empfohlen werden kann [55, 56].

Seit dem Jahr 2008 sind Hautkrebs-Screening-Untersuchungen in der gesetzlichen Krankenversicherung verankert. Versicherte ab 35 Jahren haben alle zwei Jahre Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung der Haut. Ziel der Untersuchung ist es, maligne Hauttumoren wie das BZK möglichst frühzeitig zu erkennen, um eine Exzision mit möglichst geringem Aufwand und niedriger Rezidivgefahr durchzuführen.

In einer prospektiven Studie wurde die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von fünf Jahren nach Erstdiagnose eines nichtmelanozytären Hautkrebses einen Zweittumor zu entwickeln, mit 40,7 % angegeben [57]. Dies rechtfertigt die aktuellen Empfehlungen der Leitlinie, in der halb-jährliche Nachsorgeuntersuchungen in den ersten drei Jahren empfohlen werden. Anschließend sollte eine Untersuchung einmal jährlich lebenslang durchgeführt werden. Bei erhöhtem individuellen Risiko (z. B. Immunsuppression, genetische Disposition, multiple BZK in der Vorgeschichte) können auch individuell festgelegte, kürzer strukturierte Schemata angewendet werden [5]. Die Nachsorge sollte eine Kontrolle des exzidierten Lokalbefundes sowie Screening des restlichen Integuments beinhalten. Darüber hinaus ist es sinnvoll, Patienten zur Selbstinspektion anzuleiten, um eine Therapie der BZK zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchzuführen.

Fazit

- Das Basalzellkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Menschen. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung ist mit einer weiter zunehmenden Prävalenz zu rechnen.
- Zur Primärprävention sollten Sonnenschutzmaßnahmen durchgeführt werden. Eine eindeutige Wirksamkeit topischer oder systemischer Präparate zur Prävention ist bisher nicht belegt.
- Mittels nicht invasiver Untersuchungstechniken wie der konfokalen Lasermikroskopie oder der optischen Kohärenztomographie stehen innovative diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung.
- Die operative Behandlung ist Therapieoption der Wahl. Für das superfizielle BZK existieren zudem weitere topische Therapieverfahren mit unterschiedlichem Wirkprinzip.
- In den seltenen Fällen eines lokal fortgeschrittenen, nicht operablen BZK oder metastasierten BZK steht die zielgerichtete Therapie mittels Hedgehog-Inhibitoren zur Verfügung. Deren Anwendungsspektrum könnte sich künftig möglicherweise auf das neoadjuvante Setting ausbreiten. Die möglichen Nebenwirkungen sollten beachtet werden.
- Die aktuell noch nicht zugelassene Systemtherapie mit PD1-Inhibitoren bietet einen weiteren vielversprechenden Ansatz, um frustrane Krankheitsverläufe zu verhindern.

Literatur:

1. Ting PT, et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2005; 9: 10–15
2. Jacob A. Observations respecting an ulcer of peculiar character, which attacks the eyelids and other parts of the face. *Dublin Hospital Representative* 1824; 4: 232–239
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): S3-Leitlinie Prävention von

- Hautkrebs, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registernummer: 032/0520l
4. Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Focus on Basal cell carcinoma. *J Skin Cancer*. 2011; 2011: 328615
5. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R et al. Kurzleitlinie – Basalzellkarzinom der Haut (Update 2012). 2013
6. Youssef KK, van Keymeulen A, Lapouge G et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nature cell biology*. 2010; 12: 299–305
7. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A et al. Basal cell carcinoma: What's new under the sun. *Photochemistry and photobiology*. 2010; *Photochem Photobiol* 86(3): 481–491
8. Rosso S, Zanetti R, Martinez C et al. The multicentre south European study „Helios“. II. Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *British journal of cancer* 1996; 73: 1447–1454
9. Makarova A, Wang G, Dolorito JA et al. Vitamin D3 Produced by Skin Exposure to UVR Inhibits Murine Basal Cell Carcinoma Carcinogenesis. *J Invest Dermatol*. 2017; 137(12): 2613–2619
10. Kricger A, Armstrong BK, English DR et al. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *Int J Cancer*. 1995 Feb 8; 60(4): 489–94
11. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E et al. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2007 Dec; 157 Suppl 2:47–51
12. Madan V, Hoban P, Strange RC et al. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2006; 154: 5–7
13. Johnson RL, Rothman AL, Xie J et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*. 1996; 272: 1668–1671
14. Goppner D, et al. Basal cell carcinoma – from the molecular understanding of the pathogenesis to targeted therapy of progressive disease. *J Skin Cancer*. 2011; 2011: 650258
15. Nedved D, Tonkovic-Capin V, Hunt E et al. Diagnostic concordance rates in the subtyping of basal cell carcinoma by different dermatopathologists. *J Cutan Pathol*. 2014; 41:9–13
16. Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol*. 2002; 138:1043–1051
17. Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A. Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ. *Dermatol Surg* 2006; 32: 423–425
18. Nori S, Rius-Diaz F, Cuevas J, et al. Sensitivity and specificity of reflect



- tance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51(6): 923–30
19. Cheng HM, Guitera P. Systematic review of optical coherence tomography usage in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2015 Dec; 173(6): 1371–80
 20. Gilbody JS, Aitken J, Green A. What causes basal cell carcinoma to be the commonest cancer? *Aust J Public Health* 1994; 18: 218–221
 21. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA et al. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev.* 2004; 23(3-4): 389–402
 22. Kopf AW, Bart RS, Schrager D et al. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1977; 113: 439–443
 23. Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH et al. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg* 2000; 26: 759–764
 24. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA et al. Photodynamic therapy vs. Cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 832–840
 25. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 1245–1266
 26. Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 17–23
 27. Basset-Seguín N, Ibbotson S, Emtesam L. Photodynamic therapy using Metvix is as efficacious as cryotherapy in BCC, with better cosmetic results. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18: 412
 28. Marks R, Gebauer K, Shumack S et al. Imiquimod 5 % cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 807–813
 29. Geisse JK, Rich P, Pandya A et al. Imiquimod 5 % cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47: 390–398
 30. Geisse J, Caro I, Lindholm J et al. Imiquimod 5 % cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 722–733
 31. Gollnick H, Barona CG, Frank RG et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol.* 2008; 18: 677–682
 32. Roozeboom MH, Arits AH, Mosterd K et al. Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol.* 2016; 136(8): 1568–74
 33. Jansen MHE, Mosterd K, Arits AHMM et al. Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2017 Oct 16. pii: S0022-202X(17)33045-2. doi: 10.1016/j.jid.2017.09.033
 34. Skvara H, Kalthoff F, Meingassner JG, et al. Topical treatment of Basal cell carcinoma in nevoid Basal cell carcinoma syndrome with a smoothed inhibitor. *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 1735–44
 35. Emilie Laouessergues, Peter Heusler, Fabrice Lestienne et al. Pharmacological evaluation of a series of smoothed antagonists in signaling pathways and after topical application in a depilated mouse model. *Pharmacol Res Perspect.* 2016; 4(2): e00214
 36. Hulyalkar R, Rakkhit T, Garcia-Zuazaga J. The role of radiation therapy in the management of skin cancers. *Dermatol clin.* 2011; 29: 287–296
 37. Avril MF, Auperin A, Margulis A et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997; 76: 100–106
 38. Petit JY, Avril MF, Margulis A et al. Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105: 2544–2551
 39. Ballester-Sánchez R, Pons-Llanas O, Candela-Juan C, et al. Two years results of electronic brachytherapy for basal cell carcinoma. *J Contemp Brachytherapy.* 2017; 9(3): 251–255
 40. Chen JK, Taipale J, Cooper MK, et al. Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothed. *Genes Dev.* 2002. 1; 16(21): 2743–2748
 41. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012; 366(23): 2171–2179
 42. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Aug 28. doi: 10.1111/jdv.14542
 43. Alcalay J, Tauber G, Fenig E, et al. Vismodegib as a Neoadjuvant Treatment to Mohs Surgery for Aggressive Basal Cell Carcinoma. *J Drugs Dermatol.* 2015; 14(3): 219–223
 44. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 70

Alle Literaturstellen online einsehen unter medizin.mgo-fachverlage.de/onkologie

Korrespondenzadresse:

Manuel Krieter
Prof. Dr. med. Erwin Schultz
Dr. med. Dirk Debus
Hautklinikum, Klinikum Nürnberg
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
90419 Nürnberg

manuel.krieter@klinikum-nuernberg.de
Erwin.Schultz@klinikum-nuernberg.de
Dirk.Debus@klinikum-nuernberg.de

Manuel Krieter



Prof. Dr.
Erwin Schultz



Dr. Dirk Debus

