

# Aktuelle Therapie des Basalzellkarzinoms

## Current Therapy of Basal Cell Carcinoma

### Autoren

D. Debus, E. S. Schultz

### Institut

Hautklinik, Klinikum Nürnberg

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309814>  
Akt Dermatol 2012; 38: 265–271  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Dirk Debus**  
Oberarzt der Hautklinik,  
Klinikum Nürnberg  
Hauttumorzentrum Nürnberg  
Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1  
90419 Nürnberg  
dirk.debus@klinikum-nuernberg.de

### Zusammenfassung

Das Basalzellkarzinom ist in den letzten Jahren in den Fokus der translationalen Forschung gerückt, da die Entdeckung eines wichtigen Signaltransduktionsweges, des sog. Hedgehog-Pathways, die Entwicklung einer neuartigen therapeutischen Intervention ermöglichte.

Im Folgenden werden die wesentlichen Grundlagen zum Basalzellkarzinom und dessen bisherige Therapieoptionen besprochen sowie das Therapiekonzept der Hedgehog-Inhibitoren dargestellt.

### Epidemiologie

Das Basalzellkarzinom (BZK) ist der häufigste Hautkrebs und die häufigste Krebsart des Menschen überhaupt, seine Inzidenz beträgt in Deutschland ca. 170 Fälle pro 100 000 Einwohner im Jahr [1,2] und steigt weltweit kontinuierlich an [3], Australien weist die weltweit höchste Inzidenz auf mit ca. 1350 neuen BZK pro 100 000 Einwohner im Jahr [4]. Die Erfassung der BZK-Fälle in den klinischen und epidemiologischen Krebsregistern erfolgt in Deutschland, wie auch international, nicht systematisch [5].

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose beträgt etwa 60 Jahre, wobei das Risiko ab etwa dem 40. Lebensjahr deutlich, parallel mit dem Lebensalter, ansteigt. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen [6].

### Ätiologie und Risikofaktoren

In aller Regel entstehen BZK de novo auf unveränderter Haut ohne klinisch sichtbare Vorläuferläsionen, in seltenen Fällen aber auch auf Grundlage einer Narbe oder eines Naevus sebaceus [6]. Das BZK verdankt seinen Namen der früheren Annahme der Basalzelle der Epidermis als Ur-

sprungszelle für das Tumorwachstum. Inzwischen werden epidermale Stammzellen aus der oberen äußeren Haarwurzelscheide als Ursprungszelle angenommen, dies erklärt auch, warum das BZK nicht an unbehaarten Stellen, wie z. B. palmoplantar, vorkommt [7,8].

Bei der Ätiologie des BZK handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen mit genetischen, phänotypischen und Umwelt-Einflüssen:

UV-Strahlung ist der wesentlichste extrinsische Faktor [9], wobei eine intermittierende Sonnenexposition (z.B. bei Sport oder im Urlaub) und eine frühe UV-Strahlenbelastung mit Sonnenbränden in der Kindheit und Jugend eine wesentlichere Rolle spielen als die dauerhafte gleichmäßige Sonnenexposition (z.B. beruflich) oder die kumulative UV-Gesamtdosis [10,11].

Weitere Risikofaktoren sind die Nutzung von Sonnenbänken, Phototherapie, Strahlentherapie, Arsen-Exposition [12] und die Einnahme von Immunsuppressiva, z.B. nach Organtransplantation, wobei das relative Risiko mit der Dauer der Einnahme bis zu 10- bis 100-fach ansteigt [13]. Menschen mit geringer Hautpigmentierung (Hauttypen I und II nach Fitzpatrick) sind ebenfalls häufiger von BZK betroffen [13].

Beim autosomal-dominant vererbten Gorlin-Goltz-Syndrom (Basalzellnävussyndrom, siehe **Abb. 1**), welches bereits im jungen Lebensalter mit multiplen BZK einhergeht, konnte eine Mutation im Patched-Gen (PTCH) nachgewiesen werden, welches auf Chromosom 9q22 lokalisiert ist [14,15]. Patched wirkt unter Einfluss des Liganden Hedgehog als Bremse im Hedgehog-Signaltransduktionsweg und damit als Tumorsuppressor. Inaktivierende Mutationen von Patched führen über die fehlende Inhibierung von Smoothened und weitere Zwischenschritte zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, zur Zellzyklusprogression und Zellproliferation und damit in der Folge zur BZK-Entstehung (vgl. **Abb. 2**). Nicht nur beim Gorlin-Goltz-Syndrom,



**Abb. 1** Pat. mit Gorlin-Goltz-Syndrom, Z. n. Exenteratio orbitae rechts, aktuell großes solid-knotiges BZK der Glabella, multiple weitere kleine BZK.

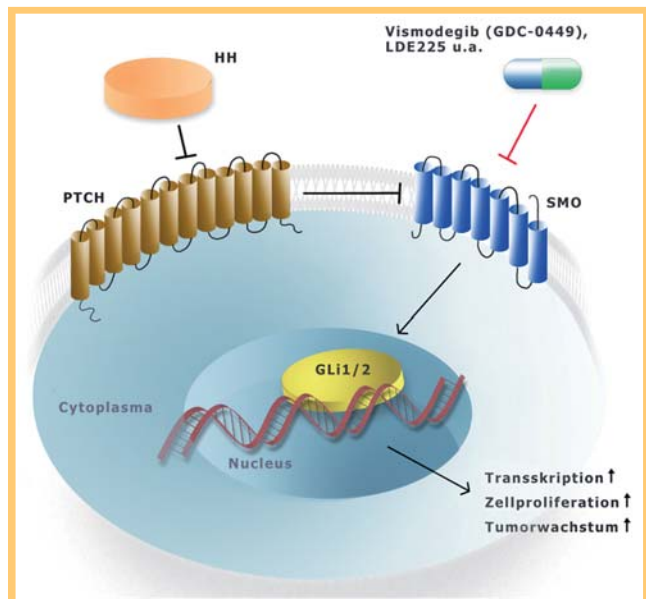
sondern auch beim sporadischen BZK liegen in den allermeisten Fällen inaktivierende Mutationen von *Patched*, in seltenen Fällen auch aktivierende Mutationen von *Smoothened* vor, diese Mutationen sind überwiegend sonnenlichtassoziiert als sog. UV-Signaturmutationen [16].

**Hintergrund:** Ursprünglich wurde das Hedgehog-Gen 1980 von Nüsslein-Volhard und Wieschaus in der Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) identifiziert und als eines der wesentlichen Gene für die Embryonalentwicklung beschrieben [17]. Für ihre Entdeckung bekamen die Forscher 1995 den Nobelpreis für Medizin. Mutationen im Hedgehog-Gen führen bei *Drosophila melanogaster* zu einem „igelartigen“ Erscheinungsbild der Fliegenlarven, so entstand die Bezeichnung „Hedgehog“ (engl. für Igel). Mutationen im Tumorsuppressorgen p53, die über Apoptose-resistenz das BZK-Wachstum begünstigen können, liegen in etwa der Hälfte der Fälle vor [18], insbesondere auch beim pigmentierten BZK [14, 19]. Sie sind zu 72% UV-assoziiert [16]. Verschiedene weitere genetische Veränderungen können mit dem Auftreten von BZK assoziiert sein, u. a. Polymorphismen von Cytochrom P 450 (CYP2D6) und der Glutathion-S-Transferase (GSTM1 u. a.) [20]. Neben dem Gorlin-Goltz-Syndrom führen andere genetische Störungen wie das Xeroderma pigmentosum oder Albinismus ebenfalls zur Entstehung von BZK [6]. Risikofaktoren für eine (äußerst seltene) Metastasierung sind jahrelanges Wachstum, perineurale und perivaskuläre Infiltration, Größe über 10 cm<sup>2</sup> sowie sklerodermiforme und metastatische Subtypen [21].

## Diagnostik

In der Regel wird die Diagnose des BZK klinisch gestellt, evtl. mit Hilfe der Dermatoskopie, im Zweifelsfall histologisch durch Biopsie.

Eine weitere elegante, relativ neue Möglichkeit der In-vivo-Diagnostik bietet die konfokale Laserscannmikroskopie, die bislang keinen Eingang in die diagnostische Routine gefunden hat. In der aktuellen Leitlinie zur konfokalen Lasermikroskopie in der Dermatologie [22] werden für BZK fünf charakteristische Veränderungen genannt, nämlich elongierte, monomorphe Zellkerne, Polarisierung dieser Zellen entlang einer Achse, ausgeprägtes



**Abb. 2** Hedgehog-Pathway. Der membranständige Rezeptor Patched (PTCH) fungiert physiologisch als Tumorsuppressor, indem er das ebenfalls membranständige Protein Smoothened (SMO) hemmt. Durch Bindung des extrazellulären Hedgehog-Proteins (HH) an PTCH wird diese Hemmung aufgehoben. SMO aktiviert über weitere Zwischenschritte Transkriptionsfaktoren der GLI-Familie (glioma-associated oncogene), welche im Zellkern zur Expression verschiedener Zielgene und zur Zellproliferation führen. Mutationen von PTCH oder SMO (wie beim sporadischen BZK) oder Verlust von PTCH (wie beim Gorlin-Goltz-Syndrom) führen zur ungebremsten Aktivierung von SMO mit der Folge einer dauerhaften Zellproliferation und Tumorentstehung. Hedgehog-Inhibitoren blockieren den pathologisch überaktivierten Signalweg an verschiedenen Stellen, insbesondere Antagonisten von SMO befinden sich in der klinischen Entwicklung, allen voran Vismodegib (GDC-0449). (Grafik: Kirsten Bochmann)

Entzündungsinfiltrat, vermehrte sowie dilatierte Gefäße und Verlust der epidermalen Honigwabenstruktur. Von Nori et al. [23] wird bei Vorhandensein von zwei oder mehr dieser fünf Kriterien eine Sensitivität von 100% angegeben, bei Vorliegen von mindestens vier der Kriterien eine Spezifität von 95,7% und eine Sensitivität von 82,9% mit geringer Variabilität zwischen den unterschiedlichen BZK-Subtypen. „Zudem können meist in der Dermis Inseln von Tumorzellen mit peripherer Palisadenstellung identifiziert werden, die sich von der Dermis durch einen dunklen Spalt abgrenzen. Diese optische Spaltbildung entspricht histologisch der Ansammlung von Muzin [22].“ Diverse klinische Erscheinungsformen sind bekannt, insbesondere der solidknotige (vgl. [Abb. 3 a, b](#)), der superfizielle ([Abb. 4 a, b](#)) und der sklerodermiforme Typ. 80% der sporadischen BZK entstehen in sonnenexponierten Arealen wie Kopf und Nacken [24]. Das superfizielle BZK wird mit intermittierender UV-Belastung an üblicherweise nicht lichtexponierter Haut assoziiert und kommt überwiegend am Stamm vor [10], worauf der synonyme Begriff „Rumpfhautbasaliom“ hinweist. Das pigmentierte BZK kann klinisch schwierig vom Melanom zu unterscheiden sein.

Erstmals von Jacob 1824 beschrieben [25], handelt es sich beim BZK um einen langsam wachsenden, semimalignen Tumor, der lokal destruiierend fortschreitet, aber äußerst selten metastasiert [26]. Insbesondere das knotige BZK ulzeriert bei fortschreitendem Wachstum und tritt dann als Ulcus rodens in Erscheinung, bei weiterem Wachstum können in Form eines sog. Ulcus



**Abb. 3** a Solidknottiges BZK an der Stirn-Haar-Grenze links. b Solidknottiges BZK rechtes Unterlid/Wange mit beginnendem Ektropium.

terebrans auch knorpelige oder knöcherne Strukturen wie z. B. Nase, Ohr oder Schädelknochen zerstört werden (● **Abb. 5**).

## Therapie



### Operative Therapie

Die chirurgische Entfernung des BZK ist in den meisten Fällen die Therapie der Wahl, insbesondere bei umschriebenen und knottigen Subtypen. Bei ausgedehnten oder Rezidiv-Tumoren, bei schwierigen Lokalisationen mit geringen Hautreserven sowie bei sklerodermiformen Subtypen empfiehlt sich ein zweizeitiges Vorgehen mit histologischer Schnitttrandkontrolle vor dem operativen Verschluss. Nach dem Motto „so viel wie nötig, so wenig wie möglich schneiden“ kann so der Anspruch an ein kosmetisch ansprechendes Ergebnis als auch an die Sicherheit der vollständigen Tumorentfernung erfüllt werden.

Der in Europa übliche histologische Standard ist die Aufarbeitung des Exzissates durch parallele Serienschritte. Dies ist in der Regel



**Abb. 4** a Superfizielles BZK („Rumpfhautbasaliom“) links supraklavikulär. b Großes superfizielles BZK rechter Oberbauch, zentral solidknottig.

ausreichend für umschriebene knottige BZK, eine Exzision mit 3 mm Resektionsabstand zum klinisch sichtbaren Tumor ist in der Regel kurativ. Allerdings können bei dieser Technik kleine Tumorausläufer zwischen den Schnittebenen übersehen werden, was zu fälschlichen histologischen In-sano-Befunden führt und die Gefahr von Rezidiven in sich birgt. In einer prospektiv randomisierten Studie [27] zum Vergleich zwischen konventioneller und mikrografischer Chirurgie (nach Mohs, s. u.) von BZK im Gesicht wurden für die konventionelle Chirurgie 18% inkomplette Primärexzisionen berichtet, sodass Nachexzisionen notwendig waren. Dabei waren aggressive histologische Tumorsubtypen signifikant häufiger betroffen. Die Gesamtrezidivrate betrug 4,1% nach fünfjähriger Nachsorge.

### Mikrografische Chirurgie

Die von Mohs im Jahr 1941 publizierte [28] und nach ihm benannte klassische Mohs Surgery beschreibt die Exzision des Tumors nach Gewebefixierung in situ (durch Zinkchlorid-Ätzung) mit anschließender Aufarbeitung in horizontalen Schichten derart, dass alle Tumorränder noch intraoperativ kontrolliert werden und ggf. Nachexzisionen an den erforderlichen Stellen erfolgen können. Daran schloss sich in der Regel eine sekundäre Wundheilung an. Heutzutage wird unter dem Begriff der Mohs Chirurgie dagegen die Beurteilung des Kryostat-Gewebes ohne vorherige schmerzhafte In-situ-Fixierung verstanden, für die Beurteilung von Paraffin-Schnitten wurde der Begriff „slow-Mohs“ geprägt. In Europa wird überwiegend die histografisch kontrollierte Chirurgie (3D-Histologie) am Paraffinschnitt nach vollständiger Exzision des Tumors sowie nach Faden- oder Farbmarmarkierung durchgeführt [29], wobei verschiedene Schnitttech-



**Abb. 5** Pat. mit fortgeschrittenem BZK; Z. n. Exenteratio orbitae links; klinisch sklerodermiforme und solidknötige Tumoranteile; histologisch auch metatypische Tumoranteile

niken zur Anwendung kommen, wie z. B. die „Tübinger Torte“ oder die sog. „Brotlaibtechnik“, bei der das gesamte Exzizat durch Stufenschnitte aufgearbeitet wird [30–32].

In der bereits erwähnten Studie von Smeets et al. [27] betrug die Gesamt-Rezidivrate nach 5 Jahren Nachsorge nach Mohs Chirurgie nur 2,1%, allerdings war dies im Vergleich zur Standard-Exzision (4,1%) nicht signifikant. Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Patientenwahrnehmung des kosmetischen Ergebnisses. Allerdings war die 5-Jahres-Rezidivrate nach Mohs Chirurgie von Rezidivtumoren des Gesichtes mit 2,4% signifikant niedriger als die nach Standardexzision (12,1%). Bei der Standardexzision von Rezidivtumoren des Gesichtes waren 30% nicht im Gesunden entfernt und erforderten eine Nachexzision. Zusammenfassend ergibt sich somit die Empfehlung, die mikrografisch kontrollierte Chirurgie bei Rezidivtumoren, besonders aggressiven BZK und in besonderen Lokalisationen anzuwenden.

### Strahlentherapie

Die Strahlentherapie von BZK kommt für inoperable Tumoren aufgrund der Ausdehnung oder der heiklen Lokalisation (z. B. Lidrand) in Betracht, sowohl für primäre als auch für Rezidivtumoren. Die Strahlentherapie spielt auch neoadjuvant (präoperativ) oder adjuvant (postoperativ) bei fortgeschrittenen BZK eine Rolle [33]. Sie eignet sich insbesondere auch für ältere oder inoperable Patienten, allerdings sind in der Regel mehrere Sitzungen notwendig. Die fraktionierte Bestrahlung erbringt bessere kosmetische Ergebnisse als Einzelbestrahlungen [12]. Dabei kommen Grenzstrahlen (12 kV) eher für oberflächliche Läsionen, Röntgenweichstrahlen (ab 20 kV) für knötige, evtl. tiefreichende Tumoren in Betracht [34]. Die Strahlentherapie ist kontraindiziert bei BZK auf der Grundlage bereits bestehender Strahlenschäden der Haut, bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie und bei Syndromen mit der Neigung zu BZK wie Gorlin-Goltz-Syndrom und Xeroderma pigmentosum aufgrund der Gefahr eines zusätzlichen strahlenbedingten Tumorwachstums sowie bei jungen

Patienten [3, 33]. Im Vergleich zwischen Strahlen- und operativer Therapie zeigte sich die Strahlentherapie signifikant unterlegen hinsichtlich der Rezidivrate von 7,3% vs. 0,7% nach 4 Jahren [35] und hinsichtlich des kosmetischen Ergebnisses mit einer Patientenzufriedenheit von 69% vs. 87% [36].

### Kürettage und Elektrokaustik

Der Tumor wird durch Kürettage abgetragen und der Wundgrund mit dem Kauter verödet. Die 5-Jahres-Rezidivrate wird mit 6–19% berichtet. Besonders hoch ist die Rezidivrate im Mittelgesicht [37]. Insbesondere kleinere solide Tumoren erscheinen für diese Technik geeignet.

### Kryotherapie

Die Kryochirurgie mit flüssigem Stickstoff oder durch Elektrokryotherapie ist ein schnelles und preiswertes Verfahren, das sich für einzelne, umschriebene oder oberflächliche Tumoren eignet. In einer Vergleichsstudie zwischen Kryotherapie mit zwei Gefrier-/Auftau-Zyklen von je 20/60 Sekunden gegenüber Exzision bei superfiziellen und soliden BZK bis zu 2 cm Größe an Kopf und Hals zeigte sich kein Unterschied in der Rezidivrate nach einem Jahr, allerdings ein signifikant besseres kosmetisches Ergebnis nach Exzision [38].

### Photodynamische Therapie

Die Photodynamische Therapie (PDT) wird zunehmend auch bei BZK eingesetzt, sie wirkt tumorselektiv und ist für Tumoren bis 2 mm Tiefeninfiltration, auch für ausgedehnte, flächige Tumoren geeignet. Dabei wird als photosensibilisierende Substanz 5-Aminolävulinäure oder deren Methylester auf dem Tumoreal appliziert und nach drei bis vier Stunden Einwirkzeit eine Bestrahlung mit rotem Licht (570–670 nm) durchgeführt. Die Prozedur wird in der Regel nach einer Woche wiederholt. Für superfizielle BZK konnten Abheilungsraten von 87% gezeigt werden, für noduläre BZK von nur 53%, in einer anderen Studie wurde durch vorherige Kürettage der nodulären BZK und anschließende PDT jedoch eine Abheilungsrate von 93% erreicht [39].

Eine prospektive Multizenter-Studie zeigte eine Heilungsrate fünf Jahre nach Behandlung nodulärer BZK von 76% nach PDT vs. 96% nach operativer Therapie, allerdings war das kosmetische Ergebnis der PDT deutlich besser (87 vs. 54%) [40]. Verglichen mit der Kryotherapie zeigte die PDT bei superfiziellen BZK eine ähnliche Effektivität nach drei Monaten (komplette Abheilung in 97 bzw. 95%), eine deutliche kosmetische Überlegenheit (87 vs. 49% sehr gutes oder gutes Ergebnis) und eine ähnliche Rezidivrate nach 5 Jahren (22 bzw. 20%) [41].

### Immuntherapie

Nach topischer Anwendung von Imiquimod an fünf Tagen pro Woche für sechs Wochen bei superfiziellen BZK zeigte sich zwölf Wochen nach Beendigung der Therapie bei 89,6% der Patienten klinisch eine Abheilung (10,4% Rezidiv), nach fünf Jahren waren noch 77,9% der Patienten klinisch tumorfrei, alle Rezidive der Nachbeobachtungsphase (weitere 11,7%) traten innerhalb eines Jahres nach Therapieende in Erscheinung [42]. Eine flächige Entzündung jenseits der sichtbaren Tumorgrenzen offenbart subklinische Präkanzerosen in meist lichtexponierten Arealen im Sinne einer Feldkanzerisierung.

## Chemotherapie

Bei multiplen superfiziellen BZK, z.B. beim Gorlin-Goltz-Syndrom, kommt als Therapiealternative das topisch zu applizierende Zytostatikum 5-Fluorouracil in Betracht. Die induzierte Zellschädigung und Entzündungsreaktion mit Erosionen und Krusten sind weitgehend tumorselektiv, können jedoch die Compliance des Patienten beeinträchtigen.

Eine systemische Chemotherapie mit 5-Fluorouracil oder Cisplatin bleibt den seltenen metastasierten Fällen vorbehalten [6].

## Hedgehog-Inhibition

Aufgrund seiner Toxizität ist der als erster entdeckte Hedgehog-Inhibitor, das natürlich vorkommende Cyclopamin, nicht zur therapeutischen Anwendung geeignet.

**Hintergrund:** Der bereits beschriebene Hedgehog-Signaltransduktionsweg spielt in der Embryonalentwicklung von Mensch und Säugetieren eine wichtige Rolle und ist hier noch physiologisch aktiviert. Eine Hemmung führt zu schweren Missbildungen, z.B. zu Zyklopie mit der Anlage nur eines Auges in der Mitte der Stirn. Durch Verzehr von Kalifornischem Germer (*Veratrum californicum*) durch trüchtige Schafe, Rinder oder Pferde kommt es zu diesen Missbildungen, da die Pflanze einen natürlichen Hedgehog-Inhibitor enthält, das Alkaloid Cyclopamin [43,44].

Andere Hedgehog-Inhibitoren wurden in den letzten Jahren entwickelt, die an verschiedenen Stellen des Hedgehog-Pathways angreifen. Es handelt sich dabei um eine targeted therapy, die selektiv im Tumor wirkt, da der Hedgehog-Pathway bei Erwachsenen inaktiviert und nur im Tumor reaktiviert ist. So wird *Smoothened* durch GDC-0449 (Vismodegib, Roche) und LDE225 (Erismodegib, Novartis) blockiert. GDC-0449 konnte in einer Phase-II-Studie eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigen [45], es brachte bei 43 Prozent der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom und bei 30 Prozent der Patienten mit metastasierendem Basalzellkarzinom die Tumoren zur Regression bzw. zur Abheilung. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Muskelkrämpfe, Haarausfall, Geschmacksstörungen, Gewichtsabnahme, Fatigue, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Diarrhoe. Seit September 2011 ist Vismodegib in Deutschland im Rahmen eines Early-Access-Programms verfügbar [46], im Januar 2012 erfolgte die Zulassung unter dem Handelsnamen Erivedge™ in den USA. Für LDE225 liegen vielversprechende vorläufige Phase-I-Daten vor [47], aktuell läuft eine Phase-II-Studie, die sog. BOLT-Studie [48]. Weitere in der Entwicklung befindliche Hedgehog-Inhibitoren sind IPI-926 (Infinity/Mundipharma), XL139/BMS-833923 (Exelixis/Bristol-Myers Squibb), PF-04449913 (Pfizer), LEQ 506 (Novartis) sowie TAK 441 (Millennium Pharmaceuticals).

## Prävention und Nachsorge



### Primärprävention (Vermeidung)

Durch regelmäßigen Gebrauch von topischen Sonnenschutzmitteln als Teil eines konsequenten UV-Schutzes konnte bei organtransplantierten Patienten die Entwicklung von BZK verringert werden, wenn auch nicht im gleichen Ausmaß wie von aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen [49]. Bei Immunkompetenten wurde durch Gebrauch von Sonnenschutzmitteln das Risiko der BZK-Entstehung (Ersttumor) nicht reduziert, das Risiko der Entstehung von Folgetumoren zwar reduziert, aber nicht signifikant [50,51].

Wenngleich Sonnenschutzmittel keinen eindeutigen Effekt auf eine Reduktion von BZK zeigen konnten, besteht dennoch die Hoffnung, dass ihr frühzeitiger Gebrauch bereits in der Kindheit eine spätere BZK-Entstehung vermindern könnte. Gerade für Personen mit intermittierender UV-Belastung ist für die Phasen der Sonnenexposition (Sport, Urlaub) ein konsequenter Sonnenschutz zu empfehlen. Dieser umfasst neben der Verwendung von Sonnenschutzmitteln insbesondere auch textilen Lichtschutz bzw. die Meidung der direkten Sonne.

Eine Alternative zur Verwendung von Sonnenschutzmitteln auf der Haut könnte für Risikogruppen der „Lichtschutz von innen“ durch  $\alpha$ -MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon) darstellen. Dieses führt zu einer Bräunung der Haut durch Steigerung der Melaninproduktion und damit zu verstärktem UV-Schutz der Haut. Afamelanotide (SCENESSE®, Clinuvel Pharmaceuticals) befindet sich als synthetisiertes  $\alpha$ -MSH derzeit in der klinischen Erprobung, u.a. im prophylaktischen Ansatz zur Vermeidung der Hautkrebsentstehung bei Organtransplantierten in einer Phase-II-Studie. Es kann bislang nur subkutan implantiert werden und wird in der Studie alle 60 Tage erneuert [52].

Systemische Retinoide (Acitretin 0,5 bis 1 mg/kg) haben zwar eine Wirksamkeit gegen die Entwicklung von BZK bei Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom und mit Xeroderma pigmentosum gezeigt, jedoch nicht bei Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung sporadischer BZK [53]. Auch ist die Anwendung aufgrund der Nebenwirkungen kaum praktikabel [6].

### Sekundärprävention (Früherkennung)

Die möglichst frühzeitige Erkennung und Entfernung maligner Hauttumoren ist Ziel und Inhalt der seit 2008 in der gesetzlichen Krankenversicherung verankerten Hautkrebs-Screening-Untersuchungen. Wenngleich für das BZK keine klinischen Vorstufen existieren, sichert die frühe Diagnose eine Entfernung mit geringstmöglichem Aufwand und geringer Rezidivgefahr.

### Nachsorge

Neben der Anweisung zur regelmäßigen Selbstuntersuchung sollte eine klinische Nachsorge in jährlichen Abständen zumindest für drei, besser für fünf Jahre durchgeführt werden, bei Rezidiv-BZK für bis zu 10 Jahre, bei erhöhtem individuellen Risiko für die Entwicklung von BZK auch halbjährlich für einen längeren Zeitraum, ggf. lebenslang. Beim Gorlin-Goltz-Syndrom sind klinische Kontrollen alle drei bis sechs Monate anzustreben, um neue BZK frühestmöglich zu erkennen und deren Behandlung einzuleiten [2,27].

### Ausblick



Innerhalb der letzten Jahre haben die Kenntnisse um die molekulare Pathogenese von BZK so weit zugenommen, dass die Entwicklung einer zielgerichteten Therapie durch Hedgehog-Inhibitoren möglich wurde. Diese können in Zukunft die bereits gut etablierten Behandlungsmodalitäten ergänzen, insbesondere bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten BZK, aber auch bei Patienten bei schwieriger Lokalisation des Tumors oder mit multiplen Tumoren, mit genetischer Prädisposition zur BZK-Entstehung sowie bei nicht OP-fähigen Patienten.

Eine weitere Indikation für Hedgehog-Inhibitoren könnte der neoadjuvante Einsatz sein zur präoperativen Verkleinerung des Tumors.

Goldstandard der BZK-Therapie ist zunächst weiterhin die operative Entfernung.

Es besteht die Aussicht, dass das Verständnis für den Zusammenhang zwischen dem vorliegenden Genotyp und dem phänotypischen klinischen Erscheinungsbild des BZK weiter zunehmen wird und, verbunden mit einem zunehmenden Verständnis über epigenetische Faktoren und Umwelteinflüsse, weitere zielgerichtete Therapieoptionen ermöglicht.

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Abstract

#### Current Therapy of Basal Cell Carcinoma

In recent years Basal Cell Carcinoma came in the focus of translational research since the discovery of an important signal transduction pathway, known as the Hedgehog pathway, allowed the development of a novel therapeutic intervention.

In the following the essential basics of Basal Cell Carcinoma and its current treatment options are discussed and the concept of hedgehog inhibitor therapy is presented.

### Literatur

- 1 Garbe C. Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W, Hrsg. Dermatologische Onkologie. Berlin: Springer; 1997: 40–56
- 2 Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R et al. Kurzleitlinie – Basalzellkarzinom der Haut (Update 2011); unveröffentlicht
- 3 Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Focus on Basal cell carcinoma. Journal of skin cancer 2011; 328615
- 4 Im Internet: <http://www.skincancer.gov.au/internet/skincancer/publishing.nsf/Content/fact-2>
- 5 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2008
- 6 Breuninger H, Sebastian G, Kortmann R et al. Deutsche Leitlinie. Basalzellkarzinom. In: Garbe C, Hrsg. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Stuttgart: Thieme; 2005: 1–11
- 7 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
- 8 Epstein EH Jr. Mommy – where do tumors come from? The Journal of clinical investigation 2011; 121: 1681–1683
- 9 Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A et al. Basal cell carcinoma: What's new under the sun. Photochemistry and photobiology 2010; 86: 481–491
- 10 Kricker A, Armstrong BK, English DR et al. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. International journal of cancer. Journal international du cancer 1995; 60: 489–494
- 11 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
- 12 Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. The British journal of dermatology 2008; 159: 35–48
- 13 Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E et al. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. The British journal of dermatology 2007; 157: 47–51
- 14 Madan V, Hoban P, Strange RC et al. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. The British journal of dermatology 2006; 154: 5–7
- 15 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
- 16 Reifemberger J, Wolter M, Knobbe CB et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. The British journal of dermatology 2005; 152: 43–51
- 17 Nusslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in Drosophila. Nature 1980; 287: 795–801
- 18 Reifemberger J. Basal cell carcinoma. Molecular genetics and unusual clinical features. Hautarzt 2007; 58: 406–411
- 19 Cui R, Widlund HR, Feige E et al. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. Cell 2007; 128: 853–864
- 20 Ramachandran S, Fryer AA, Smith AG et al. Basal cell carcinomas: association of allelic variants with a high-risk subgroup of patients with the multiple presentation phenotype. Pharmacogenetics 2001; 11: 247–254
- 21 Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA et al. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. Cancer metastasis reviews 2004; 23: 389–402
- 22 Welzel J, Ulrich M, Lange-Asschenfeldt S, Hohenleutner U. Konfokale Lasermikroskopie in der Dermatologie. Im Internet: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-0761\\_S1\\_Konfokale\\_Lasermikroskopie\\_2011-07\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0761_S1_Konfokale_Lasermikroskopie_2011-07_01.pdf)
- 23 Nori S, Rius-Diaz F, Cuevas J et al. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma. a multicenter study. Journal of the American Academy of Dermatology 2004; 51: 923–930
- 24 Goppner D, Leverkus M. Basal cell carcinoma – from the molecular understanding of the pathogenesis to targeted therapy of progressive disease. Journal of skin cancer 2011; 650258
- 25 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
- 26 Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. Journal of cutaneous medicine and surgery 2005; 9: 10–15
- 27 Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1766–1772
- 28 Mohs F. Chemosurgery. A microscopically controlled method of cancer excision. Archives of Surgery 1941; 42: 279–295
- 29 Petres J, Rompel R. Mikrographische Chirurgie. In: Operative Dermatologie: Lehrbuch und Atlas. Berlin: Springer; 2006
- 30 Holzschuh J, Breuninger H. Eine histologische Aufarbeitungstechnik von Hauttumorexizisaten zur lückenlosen Schnittrandkontrolle. Pathologie 1996; 17: 127–129
- 31 Woerle B, Heckmann M, Konz B. Micrographic surgery of basal cell carcinomas of the head. Recent Results Cancer Res 2002; 160: 219–224
- 32 Loser C, Rompel R, Breuninger H et al. Microscopically controlled surgery (MCS). JDDG 2010; 8: 920–925
- 33 Hulyalkar R, Rakkhit T, Garcia-Zuazaga J. The role of radiation therapy in the management of skin cancers. Dermatologic clinics 2011; 29: 287–296
- 34 Dummer R. Epitheliale Neoplasien der Haut. Epidemiologie, klinisches Spektrum, heutige Therapieoptionen. Onkologie 2009; 2: 6–10
- 35 Avril MF, Aupeirin A, Margulis A et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. British journal of cancer 1997; 76: 100–106
- 36 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. Plastic and reconstructive surgery 2000; 105: 2544–2551
- 37 Kopf AW, Bart RS, Schrager D et al. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. Archives of dermatology 1977; 113: 439–443
- 38 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
- 39 Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. The British journal of dermatology 2008; 159: 1245–1266
- 40 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. Archives of dermatology 2004; 140: 17–23

- 41 *Basset-Seguin N, Ibbotson S, Emtestam L.* Photodynamic therapy using Metvix is as efficacious as cryotherapy in BCC, with better cosmetic results. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 412
- 42 *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. *EJD* 2008; 18: 677–682
- 43 *Keeler RJ, Binns W.* Teratogenic compounds of *Veratrum californicum* (Durand). 3. Malformations of the veratramine-induced type from ingestion of plant or roots. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967; 126: 452–454
- 44 *Cooper MK, Porter JA, Young KE et al.* Teratogen-mediated inhibition of target tissue response to Shh signaling. *Science* 1998; 280: 1603–1607
- 45 *Sekulic A, Migden M, Oro A et al.* A pivotal study evaluating efficacy and safety of the hedgehog pathway inhibitor (HPI) vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced (la) or metastatic (m) basal cell carcinoma (BCC). *Melanoma Res* 2011; 21: 9
- 46 Im Internet: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01367665>
- 47 *Dummer R, Rodon J, Tawbi H et al.* Phase I study of the smoothened inhibitor LDE225 in patients with advanced solid tumours. Dose limiting toxicity an anti-tumour activity. *Melanoma Res* 2011; 21: e3–e4
- 48 Im Internet: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01327053>
- 49 *Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A et al.* Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *The British journal of dermatology* 2009; 161: 78–84
- 50 *Pandeya N, Purdie DM, Green A et al.* Repeated occurrence of basal cell carcinoma of the skin and multifailure survival analysis: follow-up data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. *American journal of epidemiology* 2005; 161: 748–754
- 51 *van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N et al.* Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006; 15: 2546–2548
- 52 Im Internet: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00829192>
- 53 *Epstein EH.* Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nature reviews. Cancer* 2008; 8: 743–754