

## S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut

(Aktualisierung 2017/18)

Seit &gt; 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

Berenice M. Lang<sup>1</sup>, Panagiotis Balermipas<sup>2</sup>, Andrea Bauer<sup>3</sup>, Andreas Blum<sup>4</sup>, G. Felix Brölsch<sup>5</sup>, Thomas Dirschka<sup>6,7</sup>, Markus Follmann<sup>8</sup>, Jorge Frank<sup>9</sup>, Bernhard Frerich<sup>10</sup>, Klaus Fritz<sup>11</sup>, Axel Hauschild<sup>12</sup>, Ludwig M. Heindl<sup>13</sup>, Hans-Peter Howaldt<sup>14</sup>, Stephan Ihrler<sup>15</sup>, Vinodh Kakkassery<sup>16,17</sup>, Bernhard Klumpp<sup>18,19</sup>, Albrecht Krause-Bergmann<sup>20</sup>, Christoph Löser<sup>21</sup>, Markus Meissner<sup>22</sup>, Michael M. Sachse<sup>23</sup>, Max Schlaak<sup>24</sup>, Michael P. Schön<sup>9</sup>, Lutz Tischendorf<sup>25</sup>, Michael Tronnier<sup>26</sup>, Dirk Vordermark<sup>27</sup>, Julia Welzel<sup>28</sup>, Michael Weichenthal<sup>12</sup>, Susanne Wiegand<sup>29</sup>, Roland Kaufmann<sup>22</sup>, Stephan Grabbe<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hautklinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz

<sup>2</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

<sup>4</sup> Hautarzt- und Lehrpraxis, Konstanz

<sup>5</sup> Klinik für Plastische, Ästhetische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

<sup>6</sup> CentroDerm, Wuppertal

<sup>7</sup> Fakultät für Gesundheit, Universität Witten-Herdecke

<sup>8</sup> Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin

<sup>9</sup> Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen

<sup>10</sup> Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie, Universitätsmedizin Rostock

<sup>11</sup> Hautärzte und Laserzentrum, Landau (Pfalz)

<sup>12</sup> Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

<sup>13</sup> Zentrum für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Köln

<sup>14</sup> Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Gießen

<sup>15</sup> Labor für Dermatohistologie und Oralpathologie, München

<sup>16</sup> Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

<sup>17</sup> Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Rostock

<sup>18</sup> Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen

<sup>19</sup> Radiologie, Rems-Murr-Klinikum Winnenden

<sup>20</sup> Plastische und ästhetische Chirurgie, Klinikum Gütersloh

<sup>21</sup> Hautklinik, Klinikum Ludwigshafen

<sup>22</sup> Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt

<sup>23</sup> Klinik für Dermatologie, Allergologie und Phlebologie, Klinikum Bremerhaven

<sup>24</sup> Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München

<sup>25</sup> Praxis für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Halle

<sup>26</sup> Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Helios Klinikum Hildesheim

<sup>27</sup> Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

<sup>28</sup> Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Augsburg

<sup>29</sup> Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig

Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

ADO Projektleitung Leitlinien: Prof. Dr. Stephan Grabbe, Mainz

Koordinator: Prof. Dr. Stephan Grabbe, Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Tel: 06131/17-4412 Fax: 06131/17-6629 E-Mail: [stephan.grabbe@unimedizin-mainz.de](mailto:stephan.grabbe@unimedizin-mainz.de)

Beteiligte Fachgesellschaften:

- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC),
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH);
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.; (DGHNO)
- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG);
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) / Berufsverband der Pathologen
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft
  - Dermatologische Onkologie (ADO) (federführend)
- Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
- Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)
- Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)
- Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH)
- Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie (AHMO)
- AG Physikalische Diagnostik in der Dermatologie (ApDD)
- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
- Berufsverband der Augenärzte (BVA)
- Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie
- Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie
- Arbeitsgemeinschaft Berufsdermatologie (ABD)
- Hautkrebsnetzwerk e.V.

## **Inhaltsverzeichnis**

### **Präambel**

### **Abkürzungsverzeichnis**

### **1. Epidemiologie, Klinik, Genetik**

### **2. Genodermatosen mit vermehrter Inzidenz für Basalzellkarzinome**

2.1 Basalzellkarzinomsyndrom

2.2 Bazex-Dupré-Christol-Syndrom

2.3 Rombo-Syndrom

### **3. Diagnostik**

3.1 Klinische Diagnose

3.2 Nicht-invasive diagnostische Verfahren

3.3 Schnittbildgebung

### **4. Histologie**

### **5. Risikostratifizierung**

### **6. Chirurgische Therapie**

6.1 Konventionelle Chirurgie des BZK

6.2 Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie des BZK

6.3 Flachexzision ("Shave")

6.4 Chirurgische Therapie von BZK der Augenlider

6.5 Operatives Vorgehen bei lokal-fortgeschrittenen Tumoren (lfBZK)

### **7. Strahlentherapie**

### **8. Topische Therapie**

8.1 Externa

8.2 Photodynamische Therapie

8.3 Kryochirurgie

8.4 Laser

### **9. Systemtherapie**

9.1 Hedgehog-Inhibitoren

9.2 Immun-Checkpoint-Inhibitoren

9.3 Elektrochemotherapie

## **10. Therapie älterer Menschen**

## **11. Prävention**

11.1 Nicotinamid

11.2 Retinoide

11.3 COX2-Hemmer

## **12. Nachsorge**

## Präambel

Die Präambel zur neu überarbeiteten und in vielen Kapiteln erweiterten S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom soll dazu dienen, Begrifflichkeiten hinsichtlich der Erkrankung zu definieren. Im Vergleich zur letzten Version der Leitlinie wurde angestrebt, alle Aussagen mit entsprechender Evidenz zu untermauern (systematische Literaturrecherche), auch wenn die Leitlinie formal nur dem Entwicklungsgrad S2k entspricht.

Der historische Begriff „Basaliom“ ist im deutschen ärztlichen Sprachgebrauch noch immer weit verbreitet, wird jedoch im vorliegenden Text nicht mehr verwendet. Stattdessen wird der pathologisch zutreffende Begriff „**Basalzellkarzinom**“ verwendet. Hierdurch soll zum einen die potentielle Aggressivität des Tumors unterstrichen werden und zum anderen eine Anpassung an den internationalen Sprachgebrauch erfolgen.

Statt „knotiges“ oder „solides“ Basalzellkarzinom wird der Begriff „**nodulär**“ verwendet. Das „Rumpfhautbasaliom“ wird als „**superfizielles Basalzellkarzinom**“ bezeichnet, da es nicht – wie der Begriff suggeriert – nur an der Rumpfhaut, sondern auch an anderen Stellen des Körpers insbesondere den Extremitäten entstehen kann.

Unter „**lokal-fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen**“ versteht man eine Untergruppe von Tumoren, die aufgrund ihrer Ausdehnung und insbesondere ihres destruierenden Tiefenwachstums eines interdisziplinären Therapiekonzepts bedürfen. Hierbei handelt es sich um Tumore, bei denen nach klinischer Diagnosestellung, erfolgter Primäroperation zur Diagnosesicherung oder ggf. erfolgloser Nachresektion und nach Einholung organ- bzw. fachspezifischer, insbesondere chirurgischer Expertise (interdisziplinäres Tumorboard) eine R0-Resektion nicht sicher erzielt werden kann, z.B. weil vital oder funktionell wichtige Strukturen betroffen sind.

Aufgrund der Verwechslungsgefahr mit dem Goltz-Gorlin-Syndrom (Fokale dermale Hypoplasie) wird in dieser Leitlinie der Begriff „**Basalzellkarzinomsyndrom**“ statt des historischen Begriffs „Gorlin-Goltz-Syndrom“ oder dem Basalzellnävussyndrom verwendet.

Ferner sei darauf hingewiesen, dass die Autoren dieser Leitlinie den Patientenwunsch, eine Operation nicht durchzuführen, nach Aufklärung und im Rahmen einer informierten Entscheidungsfindung unter dem Begriff "Kontraindikation gegen eine Operation" subsummieren.

Die Konsensstärke wurde in dieser Leitlinie nach folgender prozentualen Zustimmung festgelegt:

Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten

Aussagen, für die weniger als 50 % Konsensstärke erzielt werden konnte, wurden nicht in die Leitlinie aufgenommen oder überarbeitet.

#### **Abkürzungsverzeichnis:**

BZK	Basalzellkarzinom
nBZK	noduläres Basalzellkarzinom
sBZK	superfizielles Basalzellkarzinom
lfBZK	lokal-fortgeschrittenes Basalzellkarzinom
mBZK	metastasiertes Basalzellkarzinom
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NMSC	Nicht-Melanom Hautkrebs-Erkrankungen
PDT	Photodynamische Therapie
ECT	Elektrochemotherapie

## 1. Epidemiologie, Klinik, Genetik

### Statements

Das Basalzellkarzinom der Haut ist der häufigste maligne Tumor des Menschen in Mitteleuropa. Die klinische Bedeutung des Tumors besteht in seinem lokal infiltrierenden und destruierenden Wachstum, während eine Metastasierung sehr selten beobachtet wird.

In Deutschland beträgt die Inzidenz mindestens 200 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr.

Basalzellkarzinome entstehen *de novo*.

Risikofaktoren stellen die UV-Belastung wie auch eine genetische Disposition (Hauttyp, Geschlecht, Syndrome) dar.

Es können beim selben Patienten im Laufe von Jahren bis Jahrzehnten multiple Primärtumoren auftreten.

*(starker Konsens)*

Das BZK ist der häufigste maligne Tumor des Menschen in Mitteleuropa [1]. Es handelt sich um eine lokal destruierende epitheliale Neoplasie mit basaloider Differenzierung, die aus Stammzellen im Bereich der Haarfollikel und interfollikulärer Epidermis entsteht [2]. Klinisch stellen sich hautfarbene oder rote bis rot-bräunliche Knötchen, Plaques (etwa bei sBZK) oder Ulzera dar – je nach Voranschreiten der Läsion und Lokalisation. Das klassische nBZK fällt durch eine Randbetonung der Läsionen in Form eines glänzenden perlschnurartigen Saums auf, der von Teleangiektasien durchzogen wird und zentral ulzerieren kann. Das klinische Erscheinungsbild ist variabel, folgende Erscheinungsformen werden beobachtet: Noduläres BZK, superfizielles BZK, sklerodermiformes BZK, pigmentiertes BZK, ulzeriertes BZK (Ulcus rodens), destruierendes BZK (Ulcus terebrans, historischer Begriff). Die ulzero-nodulären Formen machen 60-80% der Tumoren aus [3].

Die Inzidenz ist seit Jahren stetig steigend und beträgt in Deutschland laut Statistik aktuell etwa 200 pro 100.000 Einwohner und Jahr [4,5,6]. Wahrscheinlich ist die tatsächliche Zahl deutlich höher, da in den meisten Krebsregistern nur das

Erstauftreten eines BZK registriert wird und multiple Tumoren nicht abgebildet werden. Für die kommenden Dekaden wird die Inzidenz als weiter steigend vorausgesagt [7]. Die Lebenszeitprävalenz wurde für die Bevölkerung zentral- und nordeuropäischer Ethnien auf über 10 % geschätzt [8]. Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt derzeit laut Daten der Krebsregister bei 73 (Männer) beziehungsweise 71 (Frauen) Jahren. Beide Geschlechter sind betroffen, wobei Männer etwas häufiger erkranken [4]. Das BZK wächst vor allem lokal infiltrierend und destruierend, eine Metastasierung erfolgt sehr selten (geschätzte Inzidenz 0,0028–0,55 %) [9]. BZK machen mehr als 80 % aller epithelialen Hauttumoren aus und treten am häufigsten an Kopf und Hals auf, gefolgt von Rumpf und Extremitäten [6,10,11]. BZK können nur an Hautarealen mit Ausbildung von Haarfollikeln entstehen; daraus folgt, dass eine primäre Manifestation an den Schleimhäuten oder an Handflächen und Fußsohlen nicht möglich ist.

Die Aktivierung des Sonic Hedgehog (SHH) Signalwegs spielt eine zentrale Rolle in der Entstehung von BZK. Durch eine Mutation im Inhibitor Patched (PTCH) des SHH kommt es zu unkontrollierter Aktivierung von Smoothened (SMO), was zur Apoptoseresistenz von Keratinozyten führt. 10 % der sporadischen BZK zeigen eine aktivierende Mutation in SMO, während 90 % eine inaktivierende PTCH Mutation zu Grunde liegt. Letztere ist auch für BZK bei Syndromen wie Basalzellkarzinomsyndrom und Xeroderma pigmentosum verantwortlich [9]. Darüber hinaus sind (UV-ausgelöste) Punktmutationen in p53 an der Entstehung von BZK beteiligt [12]. In einer Untersuchung aus dem Jahr 2016 wurde jedoch auch die Vielfalt genetischer Mutationen in BZK gezeigt. So zeigten zwar 85 % der untersuchten BZK (n = 293) Mutationen im SHH Signalweg (PTCH1 (73 %), SMO (20 %), SUFU (8 %)) und 61 % im TP53, jedoch wurden in 85 % der BZK auch weitere Mutationen in anderen Krebs-assoziierten Genen gefunden (MYCN (30 %), PPP6C (15 %), STK19 (10 %), LATS1 (8 %), ERBB2 (4 %), PIK3CA (2 %), NRAS/KRAS/HRAS (2 %), PTPN14 (23 %), RB1 (8 %), FBXW7 (5 %)). Der Stellenwert dieser Mutationen muss weiter untersucht werden und könnte für die Therapie von lfBZK oder mBZK in Zukunft eine Rolle spielen [13].

Als Risikofaktor für die Entstehung von BZK gilt in erster Linie die intensive UV-Belastung und zwar neben der chronischen Exposition insbesondere intermittierende hohe Expositionsspitzen (Sonnenbrand, insbesondere in der Kindheit) [14,15,16].



Daraus folgend geht eine hohe Gefahr von der Nutzung von Solarien aus [17]. Patienten mit sehr hoher beruflicher UV-Exposition haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von BZK (OR 1,43; 95 % CI 1,23 - 1,66) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [18,19]. Der Zusammenhang ist jedoch – verglichen mit Plattenepithelkarzinomen – insgesamt weniger stark und konsistent [19,20]. Derzeit liegen für BZK als Folge von beruflicher solarer UV-Exposition die rechtlichen Voraussetzungen für eine Anerkennung als BK 5103 nicht vor [21]. Weiterhin sind als Risikofaktoren zu nennen: männliches Geschlecht, Hauttyp I und II nach Fitzpatrick (Menschen mit genetisch festgelegter geringer Pigmentierung der Haut), BZK in der Eigenanamnese, chronische Arsenexposition, Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, langjährige Immunsuppression sowie genetische Syndrome (Basalzellkarzinomsyndrom, Xeroderma pigmentosum). Narben und chronische Ulzerationen sind insbesondere für die Entstehung von BZK in nicht-chronisch UV-exponierten Arealen von Bedeutung.

An dieser Stelle sei auch auf die Inhalte der S3 Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ verwiesen.

## 2. Genodermatosen mit vermehrter Inzidenz von Basalzellkarzinomen

### Empfehlung

Bei Auftreten von multiplen BZK vor dem 20. Lebensjahr soll eine Abklärung zum Ausschluss eines Syndroms erfolgen. (*starker Konsens*)

### 2.1 Basalzellkarzinomsyndrom (= Gorlin-Goltz-Syndrom, Basalzellnävussyndrom)

Das Basalzellkarzinomsyndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Multisystemerkrankung, die durch multiple und bereits in jüngeren Jahren auftretende BZK sowie weitere Fehlbildungen im Skelettsystem, zentralen Nervensystem, Urogenitalsystem und Herzen charakterisiert ist. Klinisch sind neben multiplen BZK Kieferzysten, Rippenanomalien und eine Verkalkung der Falx cerebri prominent. Zudem imponiert eine kantige Schädelform mit hervorstehendem Unterkiefer und verbreiterter Nasenrücken sowie gewölbter Stirn. Bei 5% bis 10 % der Patienten entstehen bereits im Kindesalter Medulloblastome. Die Diagnosestellung erfolgt, wenn ein Major-Kriterium sowie die molekulare Bestätigung, zwei Major-Kriterien oder ein Major- und zwei Minor-Kriterien vorliegen (Tabelle 1). Die Häufigkeit beträgt etwa 1:56.000. Die Lebenserwartung sowie die Lebensqualität sind reduziert [22]. Zugrunde liegt eine Mutation im PTCH1-Gen (9q22.3), die für den Patched-Rezeptor kodiert. Neumutationen sind häufig, da in knapp der Hälfte der Fälle die Familienanamnese negativ ist [23,24,25]. Inhibitoren des Hedgehog-Signalwegs stellen neue Therapieoptionen für diese Patienten dar. Bei positiver Familienanamnese oder Hinweisen auf das Vorliegen eines Basalzellkarzinomsyndroms sollte auch ohne Diagnosestellung früh im Leben mit einem regelmäßigen Hautkrebsscreening sowie einem adäquaten Sonnenschutz begonnen werden. Für das Management von betroffenen Patienten sollte zudem beachtet werden, die Belastung durch ionisierende Strahlung so gering wie möglich zu halten und im Zweifelsfall eher auf eine MRT-Untersuchung auszuweichen [26].

**Tabelle 1: Major- und Minor-Kriterien zur Diagnosestellung eines Basalzellkarzinomsyndroms [26]**

Major-Kriterien	Minor-Kriterien
Erstes BZK < 20. LJ oder exzessive Anzahl an BZK	Rippenanomalien
Kieferzysten < 20. Lebensjahr	Andere spezifischen Skelett-Malformationen oder radiologische Anomalien
Palmares oder plantares Pitting	Makrozephalie
Verkalkung der Falx cerebri	Gaumen- oder Lippenspalte
Medulloblastom (meist desmoplastisch)	Kardiale oder ovarielle Fibrome
Erstgradig Verwandter mit Basalzellkarzinomsyndrom	Lymphomesenterische Zysten
	Augenanomalien (Stabismus, Hypertelorismus, kongenitaler Katarakt, Glaukom, Kolobom)

## 2.2 Bazex-Dupré-Christol-Syndrom

Das Bazex-Dupré-Christol-Syndrom ist ein sehr seltenes X-chromosomal-dominant vererbtes Syndrom und neben der frühzeitigen Entwicklung von BZK gekennzeichnet durch folgende klinische Merkmale: generalisierte Hypotrichose, Alopezie, Atrophodermie vermiculata (Hand- und Fußrücken), Hypohidrose. Die Häufigkeit beträgt weniger als 1:1.000.000. In einer Untersuchung aus 2017 konnte gezeigt werden, dass Mutationen im ACTRT1-Gen für die abnorme Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs verantwortlich sind [27].

## 2.3 Rombo-Syndrom

Das Rombo-Syndrom ist ein sehr seltenes autosomal-dominant vererbtes Syndrom, welches sich – neben der Entwicklung von BZK – durch Akrozyanose, Keratosis follicularis, Atrophodermia vermiculata, spärlicher Behaarung sowie Hypohidrose äußert. Auffallend ist das frühe Auftreten der Symptome noch vor dem 10. Lebensjahr. Die Häufigkeit beträgt weniger als 1:1.000.000. Die Abgrenzung zum Bazex-Dupré-Christol-Syndrom ist schwierig [28].

Weitere sehr seltene Syndrome sind das Dugois-Colomb-Berthon-Syndrom sowie das lineare unilaterale Basalzellkarzinom. Darüber hinaus gehen alle Formen von Albinismus, T-zellulären Immundefekten sowie Xeroderma pigmentosum (Form B/C/E/F/G/V) mit einer erhöhten Inzidenz von BZK einher und bedürfen einer engmaschigen Kontrolle sowie Präventionsmaßnahmen.

### 3. Diagnostik

#### 3.1 Klinische Diagnose

##### **Statement**

Die Inspektion des Patienten ohne Hilfsmittel ist geeignet, eine klinische Verdachtsdiagnose zu stellen. (starker Konsens)

##### **Empfehlung**

Bei Diagnose eines BZK soll eine Ganzkörperuntersuchung der Haut durchgeführt oder empfohlen werden. (starker Konsens)

Die klinischen Erscheinungsformen des BZK sind vielgestaltig. Typische Merkmale insbesondere der ulzero-nodulären Formen sind Perlmutterglanz, Teleangiektasien, erhabener Randbereich, zentrale Ulzeration, zystisches Auftreten. Superfizielle BZK stellen sich zumeist als erythematöse, oft multiple Maculae oder Plaques mit Erosionen im Zentrum sowie leicht blutend dar, während sklerodermiforme BZK ein weißliches, atrophisches Erscheinungsbild aufweisen. Das klinische Erscheinungsbild allein erlaubt keinen sicheren Rückschluss auf den histologischen Subtyp [29,30].

Wesentlich zur Einschätzung des Risikos für ein Rezidiv oder aggressive Ausbreitung sind neben dem histologischen Subtyp klinische Befundparameter wie Größe, Lokalisation, klinische Begrenzung, sowie anamnestische Gesichtspunkte (Rezidivsituation, stattgehabte Strahlentherapie am Ort des Tumors), die deshalb erhoben werden und in die Risikobeurteilung einfließen müssen.

Grundsätzlich ist bei Vorliegen eines BZK das Risiko für weitere epitheliale Malignome erhöht. Insbesondere gilt dies für die sonnenbelastete Haut des Kopf-Hals-Bereichs und der oberen Extremität, weniger aber auch für nicht sonnenexponierte Hautbereiche, weshalb eine Ganzkörperuntersuchung des äußeren Integuments empfohlen wird. Die Ganzkörperuntersuchung zur Diagnostik von BZK schließt die komplette Inspektion des Integuments einschließlich des Kapillitiums mit ein.

## 3.2 Nicht-invasive diagnostische Verfahren

### 3.2.1 Dermatoskopische Diagnose

#### **Statement**

Die Dermatoskopie kann dazu beitragen, die Sicherheit der klinischen Diagnose eines BZK zu verbessern. (starker Konsens)

In mehreren Studien wurde untersucht, inwieweit mit der Dermatoskopie der histologische Subtyp präoperativ erkannt werden kann. In einer prospektiven, nicht vergleichenden Studie mit über 3500 BZK ergab die Verwendung der Dermatoskopie eine Sensitivität von 93,3 % und Spezifität von 91,8 % für die Erkennung von BZK, und eine signifikant verbesserte Genauigkeit für die Erkennung des superfiziellen Subtyps bei konsequenter Anwendung der Dermatoskopie [31]. In Untersuchungen zur Diskriminierung zwischen aggressiven und nicht-aggressiven Subtypen fehlte allerdings die notwendige Trennschärfe: die aggressiv wachsenden Tumoren zeigten in der Dermatoskopie eher multiple blaugraue Schollen, Baumgefäße und konzentrische Strukturen, hingegen zeigte der nicht-aggressive Typ nur große blaugraue Nester [31]. Es gibt Hinweise, dass mit der konsequenten Anwendung der Dermatoskopie kleinere BZK besser und früher detektiert werden [32]. Neben der Unterscheidung der BZK-Subtypen liegt der besondere Stellenwert der Dermatoskopie in der differentialdiagnostischen Abgrenzung zum Melanom, insbesondere zum amelanotischen Melanom, zum Morbus Bowen und zum Plattenepithelkarzinom [33].

### 3.2.2 Konfokale Lasermikroskopie

#### **Statement**

Die konfokale Lasermikroskopie kann zur Diagnostik von BZK hilfreich sein. (starker Konsens)

Es gibt zahlreiche Studien zur Wertigkeit der konfokalen Lasermikroskopie zur nichtinvasiven Diagnostik von BZK. Es wurden Kriterien herausgearbeitet, die typisch für BZK sind (insbesondere zapfenartige Epithelzellverbände mit peripherer

Palisadenstellung und dunklem Randsaum, dunkle Silhouetten). Mittels konfokaler Lasermikroskopie können BZK nicht-invasiv diagnostiziert werden, wobei aufgrund der geringen Eindringtiefe eine Dickenmessung nicht möglich ist. Kadouch et al. konnten zeigen, dass die Sensitivität zur Detektion von BZK für Lasermikroskope der von Biopsien entspricht (100 % vs. 94 %), die Biopsie jedoch spezifischer ist (79 % vs. 38 %). Die Spezifität konnte durch die Evaluation durch in der Methode erfahrene Ärzte deutlich erhöht werden (75 %) [34,35].

### 3.2.3 Optische Kohärenztomographie

#### **Statement**

Die optische Kohärenztomographie kann zur Diagnostik von BZK hilfreich sein. (starker Konsens)

#### **Statement**

Die konfokale Lasermikroskopie und die optische Kohärenztomographie können hilfreich sein, den Effekt topischer Therapien von BZK zu überprüfen. (starker Konsens)

Die optische Kohärenztomographie zeigt bei BZK typische Veränderungen mit ovoiden, homogenen Tumornestern und dunklem Randsaum, die je nach Subtyp variieren. Der Einsatz der optischen Kohärenztomographie erhöht im Vergleich zur klinischen und dermatoskopischen Diagnostik die Treffsicherheit, wie Ulrich et al. in einer Studie mit 164 Patienten und 235 Läsionen zeigen konnten. Hier zeigte sich durch den Einsatz von optischer Kohärenztomographie eine gleichbleibende Sensitivität, jedoch konnte die Spezifität von 29 % auf 75 % gesteigert werden [36]. BZK unterscheiden sich morphologisch und mittels objektiver Parameter wie Epidermisdicke und Signalintensität der Dermis von aktinischen Keratosen [37]. Die optische Kohärenztomographie eignet sich zur Dickenmessung von BZK bis zu einer Dicke von etwa 1 mm. Die lateralen Grenzen können visualisiert werden, um präoperativ die Ausdehnung eines BZK abzuschätzen. Die BZK Subtypen unterscheiden sich morphologisch [38,39,40,41].

In zahlreichen Studien wurden die konfokale Lasermikroskopie und die optische Kohärenztomographie eingesetzt, um Therapieeffekte bei der topischen Behandlung von BZK zu visualisieren und zu quantifizieren sowie die Vollständigkeit der Abheilung zu kontrollieren und Rezidive zu erkennen [42,43,44,45].

### **3.2.4 Hochfrequente Sonografie**

Die hochfrequente Sonografie kann für die präoperative Bestimmung der seitlichen und der Tiefenausdehnung von BZK hilfreich sein [46].

## **3.3 Schnittbildgebung**

Die Indikation für eine weiterführende bildgebende Diagnostik besteht beim BZK nur in bestimmten Fällen. Hierzu gehören IfBZK sowie bei klinischem Verdacht auf ein perineurales Wachstum oder eine Metastasierung [47]

### **3.3.1 Lokal-fortgeschrittene Basalzellkarzinome (IfBZK)**

#### **Empfehlung**

Bei klinischem Verdacht auf eine Knocheninfiltration soll eine Computertomographie zur Beurteilung der Destruktion und / oder eine kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie zur Beurteilung einer intraossären Tumorausdehnung durchgeführt werden. (starker Konsens)

Bei IfBZK des Kopfes ist eine Infiltration der Schädelkalotte, der Dura und des Gehirns durch kontinuierliches Wachstum möglich. Für eine intrakranielle Invasion wird eine Inzidenz von 0,3 % beschrieben [48,49]. Der klinische Befund einer fixierten Tumormasse über einer lokal weichen Zone mit palpablem knöchernem Rand stellt die Indikation für eine weiterführende Bildgebung bei Verdacht auf Kalotteninfiltration dar. Die Computertomographie (CT) erlaubt hierbei eine exakte Darstellung der knöchernen Destruktion, insbesondere der Kortikalis, mit hoher räumlicher Auflösung, weist jedoch nur eine eingeschränkte Aussagekraft hinsichtlich der intraossären Tumorausdehnung in spongiösem Knochen beziehungsweise Knochenmark auf [50]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist im Vergleich hierzu unterlegen für die Beurteilung der Kortikalis, ist aber der CT deutlich überlegen bei der Darstellung des Weichgewebsanteils und folglich das Verfahren der Wahl zur Beurteilung sowohl der intraossären wie auch der intrakraniellen Ausdehnung.



Hierbei ermöglichen fettunterdrückte T2w beziehungsweise kontrastangehobene T1w Sequenzen eine Differenzierung von Tumor und fetthaltigem Knochenmark und somit eine exakte Darstellung der Tumorausdehnung im Markraum des infiltrierten Knochens [51].

### 3.3.2 Periorbitale Basalzellkarzinome

#### **Empfehlung**

Bei klinischem Verdacht auf eine Infiltration der Orbita soll eine Computertomographie der Orbita zur Beurteilung der knöchernen Destruktion und eine kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie der Orbita zur Beurteilung der intraorbitalen Tumorausdehnung durchgeführt werden. (starker Konsens)

Bei weniger als 5 % der periorbitalen BZK kommt es zur Infiltration der Orbita. Ursachen sind eine kontinuierliche Invasion der Orbita durch fortgeschrittene BZK oder perineurales Wachstum bei Tumoren mit perineuraler Infiltration [52]. Fixierte Tumoren des Orbitarandes oder eine eingeschränkte Bulbusmotilität geben einen klinischen Hinweis auf eine Orbitainfiltration. Auch geht eine Lokalisation des Primärtumors am medialen Lidwinkel, mehrfache Rezidive, ein infiltratives oder sklerodermiformes BZK und eine perineurale Infiltration mit einem erhöhten Risiko für eine Orbitainfiltration einher [53]. Aufgrund des guten Weichgewebskontrastes erlaubt die MRT eine exakte Darstellung der intraorbitalen Strukturen und somit eine Beurteilung, ob eine intrakonale Tumorausdehnung mit möglicher Infiltration von Bulbus oculi, Nervus opticus oder Augenmuskulatur vorliegt.

### 3.3.3 Perineurales Wachstum

Die Angaben zur Häufigkeit perineuraler Ausbreitung bei BZK reichen von 0,18 % bis 3 % [54,55,56,57]. Prospektive Untersuchungen legen nahe, dass eher die höheren Werte richtig sind und erheblich zu subklinischer Ausbreitung und Erhöhung des Rezidivrisikos beitragen [58,59]. Perineurale Ausbreitung ist zudem häufiger in tief infiltrierenden BZK. Bei fortgeschrittenen Befunden stellt die MRT das sensitivste bildgebende Verfahren zur Diagnose eines perineuralen Tumorwachstums vor Operation oder Bestrahlung dar [60]. Prinzipiell wird das Ausmaß eines perineuralen Wachstums jedoch deutlich unterschätzt, da der bildgebende Nachweis erst ab einer gewissen Tumormasse gelingt wohingegen ein kleinherdiges oder dünnschichtiges Tumorwachstum entlang kleinerer Nerven bildgebend in der Regel nicht

nachgewiesen werden kann [61]. Die MRT mit fettgesättigten hochauflösenden kontrastverstärkten T1w Sequenzen ist die Methode der Wahl, falls der Verdacht auf ein perineurales Wachstum besteht.

### 3.3.4 Metastasiertes Basalzellkarzinom

#### **Empfehlung**

Bei klinischem Verdacht auf eine Metastasierung soll eine Ausbreitungsdiagnostik mittels Schnittbildgebung sowie eine Reevaluation der Primärhistologie erfolgen. (starker Konsens)

Eine Metastasierung ist selten bei BZK und tritt in 0,0028 % bis 0,55 % der Fälle auf [9]. Wenn es zu einer Metastasierung kommt, ist diese jedoch mit einer hohen Mortalität verbunden mit 87 Monaten mittlerer Überlebenszeit bei isolierter lymphogener Metastasierung und 24 Monaten bei hämatogener Metastasierung [62]. Bevorzugt betroffen sind Muskulatur, Knochen, Lunge und Lymphknoten.

In der 18F-FDG PET/CT erscheinen Primärtumor und Metastasen eines BZK üblicherweise als hypermetabole Raumforderung. Allerdings können langsam wachsende BZK einen nur geringen Glukosemetabolismus aufweisen und sind somit lediglich morphologisch als Raumforderung in der CT jedoch nicht metabolisch in der PET nachweisbar [63]. Bei mBZK mit initial gesteigertem Glukosemetabolismus in der PET/CT weist eine Abnahme der Glukoseaufnahme ( $SUV_{max}$ ) unter Therapie mit Vismodegib auf eine günstigere Prognose hin und ist somit zur Beurteilung des Therapieansprechens geeignet [64].

### 3.3.5 Basalzellkarzinomsyndrom

#### **Empfehlung**

Besteht der Verdacht auf ein Basalzellkarzinomsyndrom sollte die Bildgebung zum Ausschluss weiterer Malignome und Nachweis assoziierter Fehlbildungen mittels Magnetresonanztomographie zur Vermeidung strahleninduzierter Neoplasien durchgeführt werden. (starker Konsens)

Das Basalzellkarzinomsyndrom ist eine autosomal-dominante Erkrankung mit Entwicklung multipler BZK bereits in jungem Lebensalter. Gleichzeitig kommt es gehäuft zu keratozystischen odontogenen Tumoren und palmaren und plantaren

Dyskeratosen sowie Skelettfehlbildungen. Neben anderen Neoplasien treten bei Kindern gehäuft desmoplastische Medulloblastome auf. Für die Diagnosestellung wird eine dermatologische Ganzkörperuntersuchung, MRT des Schädels, Echokardiographie, Röntgen der Wirbelsäule, dentale Panoramaaufnahme und bei Frauen ein gynäkologischer Beckenultraschall gefordert [65]. Einerseits ist der Einsatz bildgebender Diagnostik bei diesen Patienten erforderlich, um weitere Malignome auszuschließen und assoziierte Befunde wie Skelettfehlbildungen zur Bestätigung des syndromalen Charakters nachzuweisen, andererseits muss eine Strahlenexposition vermieden werden. Die betroffenen Patienten weisen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber ionisierender Strahlung hinsichtlich der Induktion maligner Tumoren, insbesondere weiterer BZK auf [66,67,68].

#### 4. Histologie

##### **Empfehlung**

Zur Diagnosesicherung eines BZK soll die histologische Untersuchung je nach Größe des Tumors und therapeutischem Ansatz nach Biopsieentnahme und / oder nach therapeutischer Exzision am Exzisionsmaterial erfolgen. Bei multiplen, superfiziellen Tumoren oder auch bei Vorliegen eines Basalzellkarzinomsyndroms kann hiervon abgewichen werden. *(starker Konsens)*

##### **Statement**

Die subklinische Ausbreitung lässt sich insbesondere bei dem klinisch sklerodermiformen, histologisch fibrosierend wachsenden Subtyp mit ausreichender Sicherheit nur histologisch feststellen. *(starker Konsens)*

##### **Statement**

Die größte Genauigkeit zur histologischen Detektion subklinischer Ausläufer wird mit einer lückenlosen Randaufarbeitung (mikroskopisch kontrollierte Chirurgie) erzielt. *(starker Konsens)*

##### **Empfehlung**

Bei der Aufarbeitung des Gewebes sollte die mögliche Inhomogenität der Tumoren berücksichtigt und gegebenenfalls eine Untersuchung an Stufenschnitten erfolgen. *(starker Konsens)*

##### **Statement**

Die histopathologische Diagnose wird am H&E-gefärbten Routinepräparat gestellt; Sonderfärbungen oder Immunhistologie sind nur in seltenen, speziellen Konstellationen hilfreich. *(starker Konsens)*

### **Empfehlung**

Der Befund soll neben der Diagnose folgende Informationen enthalten:

- vertikaler Tumordurchmesser (Tumordicke)
- Angaben zu den Resektionsrändern

Weiterhin sollte der Befund – soweit anwendbar – Hinweise zum histologischen Subtyp enthalten. Dies gilt insbesondere für den Nachweis eines infiltrativ schmalzapfigen und/oder eines fibrosierenden/sklerosierenden oder perineuralen Wachstums. (*starker Konsens*)

Im klinischen Alltag werden meist Stanz- oder Exzisionsbiopsien zur Diagnosesicherung und zur Bestimmung der Tumorparameter entnommen, anhand derer die therapeutischen Maßnahmen für den individuellen Fall festgelegt werden. Insbesondere bei multizentrischem Wachstum erlauben oft erst Stufenschnitte durch den Stanzzylinder die Diagnosestellung, weiterhin erhöhen Stufenschnitte die Genauigkeit der Subklassifizierung und der Tiefenmessung [69]. Grundsätzlich ist die Subtyp-Klassifikation in Stanzbiopsaten aufgrund von Tumorphomogenitäten oft aber nicht ausreichend zuverlässig [70]. Die größte Genauigkeit zur histologischen Detektion subklinischer Ausläufer wird mit einer lückenlosen Randaufarbeitung erzielt [71,72]. Ähnliche Probleme gelten für die Angabe des vertikalen Tumordurchmessers (Tumordicke), der als wichtiger Parameter für die Therapiewahl (operativ vs. nicht operativ) in der Praxis gilt. Zur Orientierung ist der vertikale Tumordurchmesser obligat anzugeben, gemessen – analog zur Messung bei Melanomen und Plattenepithelkarzinomen – vom Stratum granulosum bis zum tiefsten Tumoranteil. Erreicht der Tumor den unteren Rand des Biopsates ist die Tumordicke als minimale Tumordicke anzugeben. Auch bei Flachabtragungen sollte unter Angabe der Entnahmeart eine orientierende Tumordicke angegeben werden.

Messungen der horizontalen Tumorausdehnung obliegen dem Kliniker, am fixierten Gewebe sind die Angaben nicht hilfreich und oftmals nicht zu bestimmen. Die Festlegung des mikroskopischen horizontalen und tiefen Randabstandes entfällt bei Teil- oder Probeexzisionen, erübrigt sich bei getrennter Randaufarbeitung und ist bei multizentrischem Wachstum irreführend. Daher ist diese Messung nicht erforderlich, es obliegt dem Pathologen/Dermatopathologen, auf sehr knapp an den Schnitttrand

reichende Tumorausläufer (auch abhängig vom Wachstumstyp) und auf deren räumlich zugeordnete Lokalisation hinzuweisen. Grundsätzlich müssen im histopathologischen Befundbericht bei Tumorexzisionen Angaben zur Vollständigkeit der Entfernung enthalten sein, die in der Kommunikation zwischen Chirurg und Pathologen auf das gewählte Resektionsverfahren zugeschnitten sind.

Die „Ursprungszelle“ des BZK ist nicht sicher charakterisiert, neben den Basalzellen der interfollikulären Epidermis wird als Ausgangsstruktur der primitive Haarfollikel vermutet, zu dem morphologisch wie auch histochemisch viele Gemeinsamkeiten bestehen [73]. Manche Autoren verwenden daher die Bezeichnung „trichoblastäre Karzinome“. Wie klinisch besitzt das BZK auch histologisch eine große morphologische Bandbreite. So können die Tumoren verschiedene Differenzierungsformen, insbesondere die von Adnexstrukturen (z.B. follikulär, sebozytär, adenoid-drüsig), aufweisen.

Für den Kliniker und die therapeutischen Erwägungen weit mehr von Bedeutung ist das Wachstumsmuster der Tumoren [74]. Da Tumoren mit schmalzapfig infiltrativem und/oder fibrosierend/sklerosierendem sowie perineuralem Wachstum häufig subklinische Ausläufer aufweisen und im Vergleich zu umschriebenen Tumoren häufiger zu Rezidiven neigen, sollte der histologische Befund einen Hinweis auf diese Charakteristika enthalten. Keine prognostische Relevanz haben verstärkte Melaninpigmentierung und Ausbildung zystischer Tumorformationen. Die Subtypenklassifikation sollte sich an den Vorgaben der WHO orientieren [3]. Hierbei ist besonders die Einordnung von nodulären, superfiziellen, infiltrativen und sklerodermiformen Subtypen für die weitere Therapieplanung relevant; weitere Subtypen laut dieser Klassifikation sind: mikronodulär, fibroepithelial (Pinkus-Tumor), adnexale Differenzierung, basosquamös beziehungsweise metatypisch (als eigene Entität jedoch umstritten), keratotisch, zystisch, infundibulozystisch, adenoid, pigmentiert. Eine eindeutige Subtypenzuordnung ist aber oft nicht möglich, da die einem Subtyp klassischerweise zugeordneten Kriterien sehr unterschiedlich stark ausgeprägt vorliegen können, oft aber auch eine Kombination mehrerer morphologischer Kriterien zu beobachten ist.

Die histologische Diagnosestellung erfolgt am H&E gefärbten Schnittpräparat, Sonderfärbungen und immunhistologische Untersuchungen sind nur selten erforderlich. Analog zum Plattenepithelkarzinom kann eine TMN-Klassifikation

(UICC) erfolgen. Allerdings ist diese im klinischen Alltag nicht hilfreich, da die T-Klassifikation zu grob ist und ein positiver N- und M-Status sehr selten vorkommt. Daher sind diese Angaben beim BZK nicht erforderlich.

## 5. Risikostratifizierung

Die Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation ist für das BZK aufgrund des lokal destruierenden und zumeist nicht metastasierenden Wachstums klinisch nicht bedeutend (T-Klassifikation zu grob, N- und M-Status in mehr als 99 % negativ). Daher wird an dieser Stelle eine Risikostratifizierung zur Einschätzung der Rezidivierungstendenz aufgezeigt, die bei der Auswahl der darauf folgenden Therapieoptionen hilfreich sein soll.

### Statement

Im Gesicht – insbesondere an und um Nase, Augenlider und Ohren – liegen höhere Rezidivraten vor als in anderen Regionen. (*starker Konsens*)

### Empfehlung

Die Risikostratifizierung soll bei der Therapieplanung berücksichtigt werden (Abbildung 1). (*starker Konsens*)

Folgende Faktoren sind für die **Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs** nach BZK von Bedeutung [75]:

- *Lokalisation*

Die Lokalisation im Gesichts- und Kopfbereich, vor allem des zentralen Gesichts, hat sich in multiplen Studien als unabhängiger Risikofaktor für ein Rezidiv gezeigt, woraus das Konzept der Risikozoneneinteilung entstand [76,77,78]. Als „H-Zone“, also Zonen mit hohem Rezidivrisiko, werden Nase, Augenlider/Augenbrauen/periorbitale Bereiche, Lippen, Kieferwinkel, Schläfe und Ohren/periaurikulärer Bereiche sowie Genitale, Hände und Füße bezeichnet. Die „M-Zone“, also Zonen mit moderatem Rezidivrisiko, beinhalten die übrigen Gesichts- und Kopfhautbereiche (Wangen, Stirn, Kapillitium) sowie den Hals und prätibial. Stamm und Extremitäten gelten als „L-Zone“, also Zonen mit niedrigem Rezidivrisiko. Die präaurikulären, Stirn-, Schläfen- und Nasenhautbereiche sind mit einer erhöhten Inzidenz sklerodermiformer BZK belastet [79].



- *Maximaler Tumordurchmesser*

Ob das Rezidivrisiko eines BZK als niedrig oder hoch eingestuft wird, hängt neben der Lokalisation des Tumors auch vom maximalen klinischen Tumordurchmesser ab (Tabelle 2) [78,80]. Die diesbezüglich in der Tabelle 2 gesetzten Grenzen beruhen auf retrospektiven Analysen, nach denen Rezidive in der H-Zone bei einer Tumorgöße von über 6 mm und in M-Zonen bei über 10 mm wahrscheinlicher wurden [81]. Nach den Untersuchungen von Breuninger und Dietz ist eine positive Korrelation von horizontalem Tumordurchmesser und der Wahrscheinlichkeit von subklinischen Tumorresiduen in definierten Abständen zum makroskopischen Tumorrand klar belegt. Sofern keine schnittrandkontrollierte Exzision erfolgt, liegt das Risiko einer R1-Resektion bei Verwendung eines 3 mm-Sicherheitsabstandes für ein BZK mit weniger als 5 mm Tumordurchmesser bei 6 %, beträgt der Tumordurchmesser 10 mm, liegt es schon bei fast 30%, bei über 20 mm Tumordurchmesser bei 45% [82].

- *Rezidive*

Sofern einmal ein Rezidiv aufgetreten ist, ist das Risiko für ein weiteres Lokalrezidiv im Vergleich zu nicht vorbehandelten Primärfällen erhöht [81,83,84].

- *Tumor auf Radioderm*

Patienten, die in der Vergangenheit eine Strahlentherapie mit ionisierender Strahlung durchlaufen haben, haben ein erhöhtes Risiko im bestrahlten Areal BZK zu entwickeln, die vermehrt rezidivieren können [85,86]

- *Histologischer Subtyp*

Siehe Tabelle 2

Bei Immunsuppression sowie bei genetischen Syndromen besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Zweittumoren. Immunsuppression erhöht das Risiko für die Entstehung eines BZK um das 4- bis 7-fache [87]. BZK bei Organtransplantierten weisen jedoch keine erhöhte Aggressivität auf, wie bei Plattenepithelkarzinomen beschrieben [88].

**Tabelle 2: Einteilung der Rezidivrisikostufen bei Basalzellkarzinomen** [adaptiert nach 80]

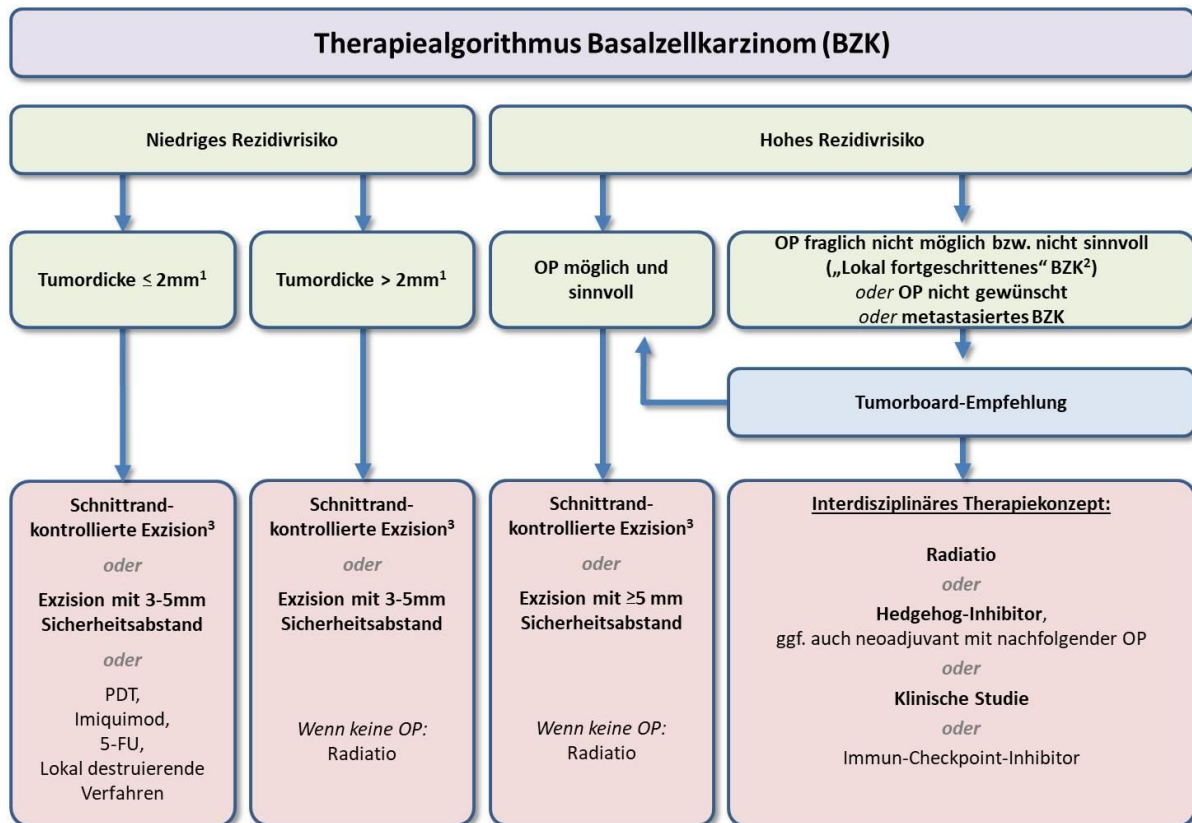
	<b>Hohes Rezidivrisiko*</b>	<b>Niedriges Rezidivrisiko</b>
<b>Horizontaler Tumordurchmesser &amp; Lokalisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•H-Zone** &gt; 6 mm</li> <li>•M-Zone** &gt; 10 mm</li> <li>•L-Zone** &gt; 20 mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•H-Zone &lt; 6 mm</li> <li>•M-Zone &lt; 10 mm</li> <li>•L-Zone &lt; 20 mm</li> </ul>
<b>Begrenzung</b>	schlecht definiert	gut definiert
<b>Lokalrezidiv</b>	ja	nein
<b>(Histologischer) Subtyp</b>	sklerodermiform infiltrativ metatypisch mikronodulär	superfiziell nodulär adenoid trabekulär infundibulozystisch zystisch fibroepithelial (Pinkus-Tumor)
<b>Tumor auf Radioderm</b>	ja	nein
<b>Perineurales Wachstum</b>	ja	nein

\* Das Vorhandensein eines dieser Faktoren führt zur Einstufung in diese Kategorie

\*\* H-Zone: „zentrales“ Gesicht - Augenlider, Augenbrauen, periorbital, Nase, Oberlippe, Kieferwinkelregion, prä- und postaurikulär, Ohren, Schläfen, Genitale, Hände, Füße

M-Zone: Wangen, Stirn, Kinn, Unterlippe, Kapillitium, Hals, prätibial

L-Zone: Rumpf, Extremitäten



*Fett gedruckt: starke Empfehlung, normal gedruckt: abgeschwächte bzw. offene Empfehlung*

<sup>1</sup> Der Grenzwert der Tumordicke ist nicht hinreichend evidenzbelegt und beruht auf interdisziplinärer Konsentierung. Daher ist dieser Grenzwert als Orientierung und nicht als feststehende Größe zu verstehen.

<sup>2</sup> Unter „lokal-fortgeschrittenen“ Basalzellkarzinomen versteht man eine Untergruppe von Tumoren, die aufgrund von Ausdehnung und insbesondere destruierendem Tiefenwachstum ein interdisziplinäres Therapiekonzept bedürfen.

<sup>3</sup> Die Schnittrand-kontrollierte Exzision wird - sofern diese möglich ist - grundsätzlich als Therapie der ersten Wahl angesehen.

**Abbildung 1: Therapiealgorithmus zur Behandlung des BZK [80,89,90,91,92]**

## 6. Chirurgische Therapie

### Empfehlung

Die operative Entfernung mit histologischer Kontrolle der vollständigen Resektion im Gesunden stellt die effektivste Therapie des BZK dar und soll Patienten als die Therapie der ersten Wahl angeboten werden. (*starker Konsens*)

### Empfehlung

In Abhängigkeit des Rezidivrisikos kann die Operation entweder mit systematischer Randschnittkontrolle (mikroskopisch kontrollierte Chirurgie) oder mit tumoradaptiertem Sicherheitsabstand und konventioneller Histologie erfolgen, bei superfiziellen Varianten auch durch Horizontalexzision (Shave-Exzision) mit konventioneller Histologie. (*starker Konsens*)

### Empfehlung

Für BZK mit niedrigem Rezidivrisiko sollte im Falle der konventionellen Exzision ein Sicherheitsabstand von 3 bis 5 mm gewählt werden.

Für BZK mit hohem Rezidivrisiko und bei Rezidivtumoren soll eine mikroskopisch kontrollierte Exzision erfolgen. Nach Möglichkeit sollte dazu ein Verfahren der lückenlosen Randschnittkontrolle Verwendung finden. Anderenfalls sollte bei konventioneller Exzision ein Sicherheitsabstand von > 5 mm gewählt werden. (*starker Konsens*)

### Statement

Das Ziel der operativen Behandlung eines BZK ist die histologisch komplette Entfernung inklusive aller subklinischen Anteile zur Seite und zur Tiefe sowie eine funktionell und ästhetisch adäquate Rekonstruktion. (*starker Konsens*)

Mehr als 95 % aller BZK lassen sich durch eine Exzision sicher und vollständig behandeln. Die operative Entfernung ist mit einer 5-Jahres-Rezidivquote von 2 % bis

8 % den nicht histologisch kontrollierten topischen Verfahren überlegen [Literaturübersicht bei 93,94].

Die operative Entfernung erfolgt entweder als konventionelle Exzision mit einem dem Rezidivrisiko angepassten Sicherheitsabstand (Kapitel 5 „Risikostratifizierung“) und konventioneller histologischer Untersuchung oder im Rahmen eines schrittweisen Prozedere mit systematischer Randschnittkontrolle und Sicherstellung einer zu den Seiten und zur Tiefe erfolgten Tumorentfernung (mikroskopisch kontrollierte Chirurgie). Im Falle superfizieller und kleinerer BZK (vor allem am Rumpf und an den Extremitäten) kann mit vergleichbarer Heilungsrate eine Flachexzision erwogen werden [95].

Zur besseren Sichtbarkeit der Tumorgrenzen können bei unscharfen Randbefunden – insbesondere bei Rezidiven – präoperativ bildgebende Verfahren (Kapitel 3 „Diagnostik“) hilfreich sein [96].

## 6.1 Konventionelle Chirurgie des BZK

### Empfehlung

Unvollständig (R1) exzidierte BZK sollen als Therapie der ersten Wahl nachexzidiert werden. Bei unvollständig (R1) exzidierten BZK mit niedrigem Rezidivrisiko können auch nicht-operative Verfahren angeboten werden. (*starker Konsens*)

Im Falle der konventionellen Chirurgie mit einem über die sichtbaren Tumorgrenzen hinausreichenden Sicherheitsabstand und histologischer Kontrolle stichprobenartiger Querschnitte ist im Vergleich zur vollständigen mikroskopisch kontrollierten Exzision mit einem höheren Anteil verbliebener Tumorreste zu rechnen, der je nach Sicherheitsabstand und Risikokonstellation (histologischem Subtyp) bis zu etwa 35 % betragen kann [82]. Hinzuzufügen ist jedoch, dass bei kleinen Niedrigrisiko-BZK die Unterschiede zwischen den Verfahren zunehmend verschwinden und das Risiko auch bei 3 mm Abständen konventionell sehr gering ist, wie Gulleth et al. in einer Meta-Analyse von 89 Publikationen, 10.261 Patienten und 16.066 soliden Niedrigrisiko-BZK < 2 cm Durchmesser zeigen [91]. In Abhängigkeit des tumorspezifischen Risikos für Lokalrezidive und/oder residuale Tumoranteile werden

bei Anwendung der konventionellen Chirurgie in aktuellen Leitlinien anderer Länder variable Sicherheitsabstände bei Niedrigrisiko-BZK von bis zu 5 mm empfohlen. Bei Hochrisiko-BZK reichen die Abstände bis zu 15 mm mit einer Tiefe der Exzision bis in das Fettgewebe und im Bereich von Nase, Ohren oder der Kopfhaut bis zur unterliegenden Faszie, zum Perichondrium oder zum Periost [97,98].

Zur Rezidiv-Vermeidung sollten bei Tumoren mit niedrigem Rezidivrisiko Sicherheitsabstände von 3 bis 5 mm geplant werden. Ausnahmen können kleinere scharf abgrenzbare nBZK und pigmentierte BZK darstellen, in denen auch mit knappen Resektionsrändern von 2 bis 3 mm eine vollständige Entfernung in nahezu allen Fällen erreicht werden kann [99]. Bei Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Tabelle 2), in denen keine mikroskopisch kontrollierte Chirurgie verfügbar ist, sollte der Sicherheitsabstand bei konventioneller Exzision über 5 mm liegen. Klinisch und histologisch gemessene Resektionsabstände können infolge von Schrumpfungsphänomenen des entnommenen Gewebes voneinander abweichen. Wenngleich Unterschiede in gealterter und elastotisch geschädigter Haut geringer ausfallen, ist eine Schrumpfung von etwa 17 % bis 20 % in der Länge und 10 % in der Breite des Exzidates zu erwarten [100,101]. Aktuell gibt es keine Daten, die im Falle tumorfreier Schnittränder eine Nachexzision rechtfertigen, falls die histologisch gemessenen Sicherheitsabstände nicht den klinisch geplanten Messgrößen entsprechen.

Im Rahmen der konventionellen Chirurgie werden unvollständige Exzisionen in 4,7 % bis 24 % aller operierten Tumoren berichtet, wobei nur in 26 % bis 41 % der unvollständig exzidierten BZK mit einem Rezidiv zu rechnen ist und nach Re-Exzision etwa die Hälfte der Exzidate keine Tumorresiduen mehr aufweisen [93,102,103,104]. Dennoch gibt es hierfür keine verlässlichen prädiktiven Indikatoren, und Rezidivtumoren können nach inkompletter Entfernung einen aggressiveren Wuchs aufweisen [105,106]. Daher soll bei unvollständiger operativer Entfernung (R1-Resektion) eine Nachexzision erfolgen. In kritischen Lokalisationen, bei Hochrisikotumoren und bei Rezidiven in der Tiefe sollte die Nachexzision vorzugsweise als mikroskopisch kontrollierte Chirurgie zur Sicherstellung einer kompletten Tumorfreiheit durchgeführt werden [103,107]. Alternativ kann bei inkomplett resezierten Hochrisiko-BZK auch eine Strahlentherapie eingesetzt werden, insbesondere, wenn Faktoren vorliegen, die die praktische Durchführung

einer erneuten Operation erschweren (Ausmaß der Re-OP, Komorbidität des Patienten).

Bei inkomplett resezierten Niedrigrisiko-BZK können auch nicht-operative Verfahren zur Anwendung kommen (Imiquimod, PDT, Kryochirurgie Laser, klinische Verlaufskontrolle). Sollten nicht-operative Verfahren inkl. der alleinigen Nachbeobachtung zur Anwendung kommen, so ist eine engmaschige klinische Kontrolle erforderlich, auch unter Einsatz optischer Hilfsmittel.

## **6.2 Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie des BZK**

Unter mikroskopisch kontrollierter Chirurgie versteht man die sparsame chirurgische Exzision des Tumors mit einer nachvollziehbaren Markierung und anschließender lückenloser histopathologischer Beurteilung der lateralen und basalen Schnittränder. Dies ermöglicht eine topographische Zuordnung subklinischer Ausläufer, gegebenenfalls mit der Durchführung von gezielten Nachexzisionen bis zur Sicherstellung einer R0-Resektion. Die Methode wird in unterschiedlichen Modifikationen praktiziert [72]. Eine Aufarbeitung des Gewebes ist sowohl im Kryostat- als auch im hinsichtlich seiner Aussagefähigkeit überlegenen Paraffinschnittverfahren möglich (Kapitel 4 „Histologie“).

Das Verfahren ist überlegen bezogen auf die Rezidivhäufigkeit. So lag die kumulative 10-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit in einer prospektiv randomisierten Studie für Hochrisiko-Tumoren im Gesicht unter derjenigen einer konventionellen Chirurgie (für Primärtumoren (n=408) 4,4 % versus 12,2 %,  $p = 0,100$ ; allerdings nur für Rezidivtumoren (n=204) signifikant 3,9 % versus 13,5 %,  $p = 0,023$ ) [108]. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie ist insbesondere bei Tumoren indiziert, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit subklinischer Ausläufer und Rezidive einhergehen [72,109]. Hierzu zählen auch Rezidivtumoren, die ausgedehnte subklinische Ausläufer aufweisen [110] und deren Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung erneuter Rezidive zwischen 11,6 und 17,4 % liegt [83].

Abgesehen vom höheren Risiko einer inkompletten Exzision kann eine konventionelle Chirurgie mit Sicherheitsabständen zu unnötig ausgedehnten

Rekonstruktionen mit entsprechenden funktionell-ästhetischen Einbußen führen [111].

### 6.3 Flachexzision ("Shave")

#### **Empfehlung**

Eine Flachexzision kann in Einzelfällen zur Therapie von kleinen superfiziellen BZK an Rumpf oder Extremitäten angewendet werden, sofern Kontraindikationen gegen eine konventionelle Operation oder andere topische Therapieoptionen bestehen oder eine größere Anzahl von Läsionen vorhanden ist. (*starker Konsens*)

Die Abtragung des Tumors mittels Flachexzision (Shave-Exzision) von BZK lässt eine (eingeschränkte) histologische Kontrolle zu und kann daher in bestimmten Situationen in Erwägung gezogen werden. Aufgrund einer höheren Wahrscheinlichkeit von verbleibenden Tumorzellen im Behandlungsareal ist die Rezidivrate insbesondere an Kopf und Hals entsprechend hoch und wird mit 83 % bei nBZK angegeben [112]. Im Bereich des Körpers und insbesondere bei sBZK lassen sich jedoch bessere Ergebnisse erzielen [95,113]. Bei der Tumorentfernung mittels Flachexzision sind ästhetische Ergebnisse schlechter als bei konventioneller Exzision. Der Patient muss zuvor über die Narbenbildung aufgeklärt werden.

### 6.4 Chirurgische Therapie von BZK der Augenlider

#### **Empfehlung**

Bei BZK des Augenlids bestehen aufgrund der anatomischen Lokalisation spezifische Risiken hinsichtlich der Funktionserhaltung des Auges, des Augenlids und des Tränenapparates, die bei der Therapieplanung berücksichtigt werden sollen. (*starker Konsens*)

Das Auge hat als Sinnesorgan und in der sozialen Interaktion eine herausragende Bedeutung für den Menschen. Die Augenlider übernehmen eine wesentliche Schutzfunktion des Augapfels. Hier sind unter anderem willkürlicher Lidschluss, spontaner Blinkschlag (ca. 10.000-mal pro Tag) sowie die Fazialisfunktion von



Bedeutung. Aus diesem Grund sind weitere Überlegungen zur chirurgischen Sanierung von BZK an den Augenlidern essentiell. Eine Augenlid-chirurgische Sanierungsplanung von BZK mit erhöhtem Rezidivrisiko soll im Vorfeld Überlegungen zur Versorgung einer möglichen Augenverletzung mit beinhalten. Bei der chirurgischen Sanierung des Augenlides bei BZK mit erhöhtem Rezidivrisiko soll eine Aufklärung über mögliche Augenverletzungen wie auch mögliche Augenoberflächenstörungen (auch im Nachgang durch entstandene Lidschlussdefizite oder -fehlstellungen) erfolgen. Die Rekonstruktion des Augenlides soll die Schutzfunktion für das Auge sowie die Schonung oder Rekonstruktion des Tränenapparates (Tränendrüse sowie die zu- und abführenden Tränenwege) bestmöglich adressieren. Verschiedene Rekonstruktionsoptionen am Augenlid sind ohne Anspruch auf Vollständigkeit aufgeführt [114]. Der Lidschluss, die Lidstellung, die Augenoberfläche sowie die Funktion des Tränenapparats – sofern betroffen – sollen innerhalb der ersten drei Monate nach der chirurgischen Sanierung des BZK überprüft werden.

## 6.5 Operatives Vorgehen bei lokal-fortgeschrittenen Tumoren (lfBZK)

### **Empfehlung**

Bei lokal-fortgeschrittenen Tumoren soll das Behandlungskonzept interdisziplinär festgelegt werden. (*starker Konsens*)

Bei lfBZK, in denen eine R0-Resektion nicht sicher zu gewährleisten ist, soll die Operabilität des Befundes geprüft werden. Dies soll nicht nur hinsichtlich eines kurativen Ansatzes, sondern auch in palliativer Indikation oder im Rahmen eines neoadjuvanten Vorgehens nach Einsatz von Inhibitoren des Hedgehog-Signalweges zur Reduktion des Tumorzellvolumens erfolgen. Die Planung einer entsprechenden Behandlungsstrategie wie auch die Erfordernis einer präoperativen Bildgebung soll im Rahmen einer multidisziplinären Tumorkonferenz erfolgen [98,115].

## 7. Strahlentherapie

### Empfehlung

Bei lokal-fortgeschrittenen BZK, bei denen aufgrund von Ausdehnung, Lage, Alter oder Komorbidität des Patienten eine lokale in sano-Resektion nicht erreicht werden kann, soll nach interdisziplinärer Abstimmung die Indikation zur Strahlentherapie geprüft werden. (*starker Konsens*)

### Empfehlung

Die Strahlentherapie kann zur Therapie des BZK angeboten werden, wenn Kontraindikationen gegen eine OP bestehen. (*Konsens*)

### Empfehlung

Eine Strahlentherapie soll bei Patienten mit Syndromen und Autoimmunerkrankungen, die mit erhöhter Strahlenempfindlichkeit einhergehen, nicht angewandt werden (wie Basalzellkarzinomsyndrom, Xeroderma pigmentosum, Lupus erythematoses, Sklerodermie). (*starker Konsens*)

Die operative Behandlung ist der Goldstandard der lokalen Therapie des BZK. Allerdings können bestimmte Tumormerkmale (Ausdehnung, Infiltration von tiefen Strukturen, Lokalisation an Stellen, die zu mutilierenden Operationen führen), Komorbidität oder auch Patientenpräferenz zur Wahl eines nicht-operativen Verfahrens führen. In multiplen Untersuchungen (Fallserien, retrospektiven Studien, Reviews) konnten klinische Kontrollraten von 92 % bis 99 % für kleinere BZK und 70 % bis 90 % für Hochrisiko-BZK mit großer Ausdehnung, Risikolokalisation oder Rezidivsituationen zusammengetragen werden (Nachbeobachtungszeit zwischen 4 Monaten und 10 Jahren), wobei verschiedene Strahlentherapiemodalitäten zum Einsatz kamen (überwiegend Brachytherapie, zudem Elektronen, Orthovolt-Bestrahlung) [116,117,118,119,120,121,122,123,124,83]. Die einzige randomisierte Studie (n = 347), die zwischen Operation und Strahlentherapie verglichen hat (1:1 Randomisierung), zeigt eine signifikante Überlegenheit der Operation bezüglich lokaler Kontrolle mit 99,3 % vs. 92,5 % nach 4 Jahren (maximale Nachbeobachtungszeit) [125]. Hier wurden allerdings sehr unterschiedliche, nach

heutigem Standard teils unzureichende Dosis- und Fraktionierungskonzepte der Strahlentherapie benutzt.

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind relativ gering. Bezüglich des ästhetischen Ergebnisses konnte in einer Übersicht der Literatur gezeigt werden, dass über 90 % der Patienten mittels Fragebogenbewertung das ästhetische Ergebnis der Behandlung als „gut“ oder „exzellent“ bewerteten [126]. Außerdem gibt es Hinweise, dass das ästhetische Ergebnis abhängig von der Einzeldosis ist. Mit einer konventionell fraktionierten oder moderat hypofraktionierten Bestrahlung (1,8 bis 3 Gy) konnten folgende Ergebnisse erzielt werden: 19x 3 Gy, bei Olschewski et al., 94 % „exzellent“ oder „gut“ [127]; hypofraktioniertes Schema mit 3x 10,2 Gy bei Abbattucci et al., 48 % "gut", 50 % "akzeptabel", 2 % „schlecht“ [128].

Die Indikationsstellung zur Strahlentherapie soll die Lebenserwartung in Abhängigkeit des Auftretens von strahleninduzierten Zweitmalignomen berücksichtigen [129]. Die Latenzzeit bis zur Entstehung eines Zweitmalignoms der Haut beträgt mindestens 10 Jahre, so dass für Patienten älter als 70 Jahre (mittleres Alter der BZK-Diagnose) das Risiko alleine dadurch relativiert wird [130,131,132].

Es existiert kein direkter Vergleich unterschiedlicher Strahlentherapiemodalitäten, aber aus den vergleichbaren Ergebnissen in den oben erwähnten Fallserien lässt sich schließen, dass sowohl hochenergetische Elektronen (4 bis 10 MeV), HDR-Brachytherapie, Orthovolt- (100 bis 200 kV) oder Weichstrahltechnik (10 bis 50 kV) ähnlich effektiv sein können. Schulte et al. berichteten über insgesamt etwa 1300 Tumoren die mittels „Weichstrahltechnik“ (94,9 % klinische Tumorfreiheit bei einer mittleren Nachbeobachtung von 77 Monaten) behandelt wurden [133]. Allerdings ist extreme Vorsicht bei tiefer infiltrierenden Läsionen geboten, da hier besonders die „weichen Röntgenstrahlen“ aufgrund der geringen Eindring- und Wirtktiefe Nachteile bezüglich der Tumorkontrolle zeigen (bei Tumordicke > 5 mm schon < 90 % physikalische Dosis bei einer Energie von 50 kV und exponentieller Abfall in weiterer Tiefe) [116,117,118,119,120,121,122,123,124]. Die Gesamtdosis sollte bei Normofraktionierung (5 x 2 Gy pro Woche) mindestens 60 Gy betragen, bei größeren Läsionen (> 2 cm horizontaler Durchmesser) ist eine Dosiserhöhung bis auf 66 Gy möglich. Bei hochbetagten Patienten können moderat hypofraktionierte (5 x 2,5 Gy/Woche bis zu einer Gesamtdosis von 55 Gy; 5 x 3 Gy / Woche bis 57 Gy) oder

auch stark hypofraktionierte Schemata (5 bis 6 Gy 2x pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy) angeboten werden [118,80].

Die folgenden wenigen randomisierten Daten für den Vergleich einer Strahlentherapie gegen andere nicht-operative lokale Verfahren wie Kryochirurgie oder Imiquimod zeigen folgende Ergebnisse: Hall et al. konnten schon 1986 in einer prospektiven, randomisierten Studie zeigen, dass 2 Jahre nach Strahlentherapie die klinische Rezidivrate bei Strahlentherapie 4 % betrug verglichen mit 39 % nach Kryochirurgie [134]. Des Weiteren hat eine kleine prospektiv-randomisiert kontrollierte Studie mit 27 Patienten mit Augenlid-BZK gleiche Kontrollraten bei einer besseren Verträglichkeit der Bestrahlung in dieser Lokalisation gezeigt [135].

Eine inkomplette Resektion (R1, R2) oder ein perineurales Wachstum sind mit hohen Lokalrezidivraten assoziiert [58,136,137]. Obwohl prospektiv randomisierte Daten hierzu fehlen, ist es naheliegend, dass eine postoperative Strahlentherapie die lokale Tumorkontrolle verbessern kann [61,138,139]. Retrospektive Daten an einem Kollektiv von 33 Patienten mit non-in sano resezierten BZK im Bereich des Lidwinkels zeigen eine lokale klinische Tumorfreiheit von 100 % trotz positiver Resektionsgrenzen für diese Hochrisiko-Lokalisation [140].

Patienten, die für eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen, sind insbesondere diejenigen mit hohem Risiko für eine Zweittumorinduktion (Alter < 40 Jahre, Patienten mit Basalzellkarzinomsyndrom oder anderen genetischen Syndromen) sowie Patienten mit Kollagenosen, die ein erhöhtes Risiko für überdurchschnittliche akute Toxizität zeigen (Lupus erythematoses, Sklerodermie).

## 8. Topische Therapie

### 8.1 Externa

Zur Behandlung von Niedrigrisiko-BZK sowie für BZK in besonderen Lebenssituationen insbesondere bei älteren multimorbiden Patienten kommen verschiedene topische Therapien zum Einsatz. Als Vorteile sind insbesondere die Möglichkeit der Applikation zuhause, die Schonung des umgebenden Gewebes sowie gute kosmetische Ergebnisse durch Vermeidung einer Narbe zu sehen [93]. Zudem sind topische Therapieoptionen beim Vorliegen von multiplen (superfiziellen) BZK von Bedeutung.

#### 8.1.1 Imiquimod:

##### **Empfehlung**

Imiquimod 5 % Creme kann zur Therapie von superfiziellen BZK genutzt werden, vorzugsweise wenn Kontraindikationen gegen eine OP bestehen. (*starker Konsens*)

Imiquimod ist ein Toll-like-Rezeptor-Agonist (TLR7 und 8), der durch die Induktion proinflammatorischer Zytokine und weiterer Mediatoren sowohl die angeborene als auch die zelluläre Immunantwort aktivieren und hierdurch eine zielgerichtete Abtötung von Tumorzellen induzieren kann. Die Behandlung erfolgt in Form einer 5 %igen Creme einmal täglich an 5 Tagen pro Woche, insgesamt über 6 Wochen. Die Creme sollte vor dem Zubettgehen dünn auf das Behandlungsareal und die im Abstand von 1 cm befindliche umgebende Haut aufgetragen werden und über 8 Stunden einwirken. Die Zulassung in der EU besteht derzeit für sBZK mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm beim immunkompetenten Erwachsenen [141].

Für das sBZK konnte in verschiedenen Studien eine Tumorfreiheit von 43 % bis 100 % gezeigt werden [142]. Eine Vergleichsstudie zwischen Operation und Imiquimod mit 501 Patienten zeigt eine Überlegenheit der Operation mit Tumorfreiheit von 98 % nach 3 Jahren, verglichen mit 84 % in der Imiquimod-Gruppe (RR 0,84, 98 % CI 0,78–0,91;  $p < 0,0001$ ). Die Tumoren waren zu etwa einem Drittel im Gesicht und zu einem Drittel am Rumpf lokalisiert. Auch die Nachsorge nach 5 Jahren zeigte ähnliche Ergebnisse [143,144]. Eine weitere Studie mit 601 Patienten vergleicht die Anwendung von MAL-PDT mit Imiquimod und 5-FU. Hier konnte nach 3 Jahren eine

Tumorfreiheit von 80 % in der Imiquimod-Gruppe (95 % CI 71,6-85,7), 58 % der MAL-PDT-Gruppe (95 % CI 47,8-66,9) sowie 68 % der 5-FU-Gruppe gezeigt werden (95 % CI 58,1-76,3), wobei etwa 60 % der BZK am Rumpf lokalisiert waren [145].

Zusammenfassend zeigen die Daten der meisten Studien, dass Imiquimod insbesondere bei sBZK in Niedrigrisiko-Lokalisationen genutzt werden kann. Als Nebenwirkungen kann es zu einer Entzündungsreaktion im Anwendungsgebiet mit Rötung, Schwellung, Schuppung, Blasenbildung und Schmerzen kommen. Ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Entzündungsreaktion und dem klinischen Ansprechen konnte gezeigt werden [141]. Zudem kann es bei der Anwendung von Imiquimod zu grippe-artigen Allgemeinsymptomen und lokalisierten Lymphknotenschwellungen kommen.

### 8.1.2 5-Fluorouracil

#### **Empfehlung**

5-Fluorouracil kann zur Therapie von superfiziellen BZK genutzt werden, vorzugsweise wenn Kontraindikationen gegen eine OP bestehen. (*starker Konsens*)

5-FU ist zur topischen Therapie von sBZK zugelassen, wenn chirurgische Maßnahmen erfolglos waren oder nicht anwendbar sind. Es wird in einer Konzentration von 5 % zweimal täglich für die Dauer von vier Wochen angewendet. Neuere Daten von Arits et al. zeigen in einer Vergleichsstudie zwischen MAL-PDT, Imiquimod und 5-FU, dass 5-FU in der Behandlung von sBZK etwa gleich effektiv wie MAL-PDT, jedoch Imiquimod unterlegen ist (Tumorfreiheit nach 12 Monaten: 72,8 % (95 % CI 66,8-79,4) für MAL-PDT, 83,4 % (78,2-88,9) für Imiquimod, 80,1 % (74,7-85,9) für 5-FU) [146]. Auch die 3-Jahresdaten dieser Studie zeigten das gleiche Ergebnis (Tumorfreiheit nach 36 Monaten: 58,0 % für MAL-PDT (95 % CI 47,8-66,9), 79,7 % für Imiquimod (95 % CI 71,6-85,7), 68,2 % für 5-FU (95 % CI 58,1-76,3) [145]. Als Nebenwirkung ist insbesondere die Entzündungsreaktion im Anwendungsgebiet zu nennen, die mit Rötung, Schwellung, Schuppung, Blasenbildung bis hin zur Ulzeration sowie Schmerzen einhergehen kann.

Neben der topischen Anwendung ist auch eine intraläsionale Applikation von 5-FU möglich, in Deutschland existiert jedoch keine Zulassung hierfür. In einem aktuellen Review wurden die Daten zur intraläsionalen Anwendung von 5-FU von 8 Studien mit insgesamt 140 Tumoren zusammengetragen. Hierbei wurden histologische und klinische Ansprechraten zwischen 79 % bis 100 % für sBZK und nBZK berichtet, jedoch sind die entsprechenden Studien alt und es wurden nur kleine Kohorten untersucht, sodass sich hier keine Empfehlung geben lässt [147].

### 8.1.3 Ingenolmebutat

#### **Empfehlung**

Ingenolmebutat kann nicht zur Therapie des BZK empfohlen werden, da keine ausreichenden Daten vorliegen. (*starker Konsens*)

Ingenolmebutat wird in der Behandlung von aktinischen Keratosen erfolgreich eingesetzt und ist nur für diese Indikation zugelassen. Phase I/II-Studiendaten belegen die Wirksamkeit auch beim BZK, bislang gibt es hierzu jedoch keine Phase III-Studien. In Phase I/II-Studien konnte eine histologisch bestätigte Tumorfreiheit in 38 % bis 63 % der behandelnden BZK gezeigt werden, wobei unterschiedliche Therapieregime angewandt wurden [148,149]. Als Nebenwirkung kann es zu einer Entzündungsreaktion im Anwendungsgebiet mit Rötung, Schwellung, Schuppung, Blasenbildung und Schmerzen kommen, die dem Wirkmechanismus geschuldet ist.

### 8.1.4 Diclofenac

#### **Empfehlung**

Diclofenac kann nicht zur Therapie des BZK empfohlen werden, da keine ausreichenden Daten vorliegen. (*starker Konsens*)

NSAIDs können über verschiedene Wege in die Signalwege, die zur Entstehung eines BZKs führen, eingreifen, etwa über die Hemmung der Cyclooxygenase 2 (COX2). In einer Phase II-Studie konnte gezeigt werden, dass die topische Anwendung von Diclofenac 3 % zweimal täglich okklusiv über acht Wochen bei sBZK

in 64 % zu einer histologisch bestätigten Tumorfreiheit führen kann. Bei nBZK zeigte sich kein Effekt [150].

## 8.2 Photodynamische Therapie

### Empfehlung

Die photodynamische Therapie (mit 5-ALA oder MAL) kann zur Therapie von dünnen BZK genutzt werden, vorzugsweise wenn Kontraindikationen gegen eine OP bestehen. (*starker Konsens*)

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) werden Wirkstoffe (5-Aminolaevulinsäure (5-ALA) und ihr Ester Methyl-Aminolaevulinat (MAL)) topisch appliziert, die im Tumorgewebe in einen Photosensibilisator (Protoporphyrin IX, PPIX) umgewandelt werden. Anschließend erfolgt eine Rotlichtbestrahlung mit einer Wellenlänge von 570-670 nm, die im Absorptionsspektrum des Photosensibilisators liegt. Der im Rahmen der Aktivierung von PPIX intrazellulär entstehende Singulett-Sauerstoff führt zu einer Zerstörung der Tumorzellen. Diese Behandlung wirkt weitgehend selektiv auf das Tumorgewebe und muss zweimal pro Behandlungszyklus durchgeführt werden. In Deutschland sind verschiedene Substanzen zur Therapie des sBZK und nBZK zugelassen: MAL und eine ALA-haltige Nanoemulsion. Eine Vorbehandlung zum Abtragen von Krusten und eine Entfettung des Behandlungsareals sind empfehlenswert.

Die Behandlung von BZK mittels PDT wurde in multiplen randomisierten Studien untersucht und es konnte für **sBZK** eine Abheilungsrate von 92% bis 97 % mit MAL-PDT gezeigt werden, die Rezidivrate lag bei 9 % nach einem Jahr [151,152]. Auch für ALA-PDT konnten beim sBZK Abheilungsraten bis 89 % erzielt werden, wie ein Review aller verfügbaren Studien von 1990-1995 zeigt [153]. In einer retrospektiven Fallserie und Kohortenstudie von 323 Patienten wurden eine Lokalisation der BZK im Kopf-Hals-Bereich sowie eine Tumorgroße von > 10 mm als negative Prädiktoren für die Rezidivrate identifiziert [154].

Auch für **nBZK** lassen sich mit MAL-PDT Abheilungsraten von 91 % erzielen, wobei nach 5 Jahren noch 76 % der Patienten tumorfrei waren. Auffällig ist, dass die meisten Rezidive innerhalb der ersten 3 Jahre entstanden. Im direkten Vergleich war



die PDT hinsichtlich der Rezidivraten einer Operation unterlegen (14 % vs. 4 % Rezidivrate nach 5 Jahren) [155,156]. Eine andere Studie konnte nBZK sowie eine Lokalisation an den Extremitäten als negative Ansprechprädiktoren einer MAL-PDT darstellen, mit einer Tumorfreiheit von 33 % für nBZK und 82 % für sBZK [157]. In einer Metaanalyse aus 2016, die 596 nBZK aus 5 randomisiert-kontrollierten Studien einschließt, konnte nach MAL-PDT eine Tumorfreiheit von 79 % nach 5 Jahren berechnet werden [158]. Insbesondere das vorbereitende Abtragen von Krusten scheint für die Therapie von nBZK von besonderer Bedeutung zu sein und sollte daher durchgeführt werden [159]. Ein großer Nachteil der vorhandenen Studien ist, dass die Tumordicke (Eindringtiefe) zumeist nicht berücksichtigt wird. Insbesondere bei nBZK ist die Tumordicke jedoch von Bedeutung im Hinblick auf das Rezidivrisiko. Grundsätzlich sollten vorzugsweise nur dünne Tumoren mittels PDT behandelt werden. Ein Grenzwert der Tumordicke ist jedoch nicht hinreichend evidenzbelegt (Kapitel 5 „Risikostratifizierung“).

Die PDT ist zur Therapie des BZK nur in konventioneller Form, also mit einer Lampenbestrahlung im Wellenlängenbereich um 635 nm (= Rotlicht) zugelassen. Es liegen auch erste Studien zum Einsatz von Tageslicht-PDT mit natürlichem Licht vor. In einer offenen, nicht-kontrollierten, prospektiven explorativen Studie konnte bei 21 Patienten mit insgesamt 32 Tumoren eine klinische Tumorfreiheit von 74 % nach einem Jahr mit zwei Sitzungen innerhalb von einer Woche erzielt werden [160]. Hier sind jedoch Daten größerer Kollektive mit histologischer Kontrolle abzuwarten.

Vorteile der PDT sind gute bis sehr gute ästhetische Ergebnisse, und die ambulante Durchführung, zudem ist die Therapie von immunsupprimierten Patienten möglich [161,162]. Der größte Nachteil ist in der Schmerzhaftigkeit des Verfahrens zu sehen. Eine Analgesie mit Lokalanästhesie (nicht jedoch mittels topischer Analgetika) oder dem Zuführen von kalter Luft kann hier hilfreich sein. Nach einer Behandlung kann es zum Erythem mit oder ohne Ödem sowie zu einer Erosion und Krustenbildung kommen, die nach 2 bis 6 Wochen abheilt.

### **8.3 Kryochirurgie**

### **Empfehlung**

Kryochirurgie kann zur Therapie von kleinen superfiziellen BZK an Rumpf oder Extremitäten angewandt werden, wenn Kontraindikationen gegen eine Exzision oder topische Verfahren bestehen. (*starker Konsens*)

Bei der Kryochirurgie wird in Zellen eine Nekrose durch flüssigen Stickstoff unselektiv ausgelöst. Die Therapie kann nach dem Kontakt- oder offenen Sprayverfahren bei – 196 °C erfolgen und wird in der Regel ohne histologische Kontrolle durchgeführt. Eine vorangestellte Abtragung von Tumormaterial kann die Erfolgschancen erhöhen. Eine Standardisierung des Verfahrens gibt es bislang nicht. Insbesondere bei kleinen und multiplen sBZK an Rumpf und Extremitäten vor allem bei Patienten höheren Alters kann die Kryochirurgie eine Alternative zur Operation darstellen [163]. In einer prospektiven Vergleichsstudie zwischen Kryochirurgie und Radiatio aus dem Jahr 1986 mit 93 Patienten betrug die klinische Rezidivrate nach 2 Jahren in der Strahlentherapiegruppe 4 %, verglichen mit 39 % nach Kryochirurgie [134]. In einer Studie aus 2016 wurden sBZK bei 8 älteren Patienten (> 60. LJ) an der unteren Extremität mit intraläsionaler Kryochirurgie behandelt. Bei diesem Verfahren wird flüssiger Stickstoff mittels einer Sonde direkt in das Tumorgewebe eingebracht. Hierbei zeigte sich in der histologischen Kontrolle eine Tumorfreiheit von 100 % [164]. Die Rolle der intraläsionalen Kryochirurgie insbesondere bei älteren Menschen sollte in größeren Kollektiven verifiziert werden.

## **8.4 Laser**

### **Empfehlung**

Ablative (CO<sub>2</sub>, Er:YAG) und nicht-ablative (Farbstoff, Nd:YAG) Laser können zur Therapie von Niedrigrisiko-BZK eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegen eine Operation oder topische Verfahren bestehen. (*starker Konsens*)

#### **8.4.1 Ablative Lasertherapie**

CO<sub>2</sub> und Er:YAG Laser können in der Therapie von Niedrigrisiko-BZK zum Einsatz kommen. Studien haben belegt, dass beide Laser in Abhängigkeit der gewählten Parameter ähnlich gute Therapieergebnisse in Bezug auf Ablationstiefe, Tiefe thermischer Koagulation und dem ästhetischen Ergebnis erzielen können [165]. Eine umfangreichere Nutzung wurde bislang allerdings durch die Tatsache limitiert, dass

keine histopathologische Sicherung erfolgen kann; moderne bildgebende Verfahren können hier jedoch hilfreich sein (Kapitel 3 „Diagnostik“). Yung et al. zeigten bei Patienten, die mit ablativen Lasern behandelt wurden, dass die subklinische Ausdehnung der BZK eher in die Tiefe als zu den Seiten stattfindet [166]. Daher ist eine regelmäßige klinische Kontrolle nach Laserbehandlung wichtig.

#### **8.4.2 Assisted Drug Delivery (Ablative Lasertherapie zur unterstützten Medikamenteneinschleusung in Kombination mit anderen Verfahren)**

Ablative fraktionale Laser steigern die Aufnahme topisch aufgetragener Therapeutika. Die meisten Studien konzentrieren sich auf die Tatsache, dass eine solche Vorbehandlung mit ablativ fraktionalen Lasern die ALA- und MAL-induzierte Fluoreszenz deutlich steigert, wodurch die Effektivität einer PDT bei BZK verbessert werden kann [167]. Nguyen et al. präsentierten eine Studie zur Sicherheit und Effektivität des ablativ fraktionalen Laser-assistierten topischen 5-FU in der Behandlung von sBZK, die eine histologische Heilungsrate von 71 % zeigt [168].

#### **8.4.3 Nicht-ablative Laserverfahren**

Die Wirkung der nicht-ablativen Farbstofflaser beruht auf der selektiven Thrombosierung zuführender Gefäße ohne Schädigung der Epidermis oder Dermis. In einer 2015 veröffentlichten Studie wurde der Einsatz eines Farbstofflasers prospektiv untersucht. Hier konnten bei sBZK in Niedrigrisiko-Lokalisationen in 78 % eine Tumorfreiheit erreicht werden, jedoch kam es regelmäßig zu Pigmentverschiebungen [169]. Auch zum 1064nm Nd:YAG Laser liegen klinische Daten vor. So konnte in einer Studie mit 33 BZK an Rumpf und Extremitäten mit dieser Methode eine histologische Tumorfreiheit von 90 % erreicht werden, Narben wurden nicht beobachtet [170,171].

## 9. Systemtherapie

### Empfehlung

Bei lokal-fortgeschrittenen oder metastasierten BZK soll in einem interdisziplinären Tumorboard die Therapie mit einem Hedgehog-Inhibitor diskutiert werden. Zudem soll die Möglichkeit des Einschlusses in eine klinische Studie geprüft werden. (*starker Konsens*)

### Empfehlung

Bei multiplen BZK im Rahmen eines Basalzellkarzinomsyndrom soll eine Therapie mit Hedgehog-Inhibitoren angeboten werden. (*starker Konsens*)

### Empfehlung

Bei lokal-fortgeschrittenen BZK kann eine neoadjuvante Therapie mit einem Hedgehog-Inhibitor diskutiert werden. (*starker Konsens*)

mBZK, bei denen eine histologische Bestätigung der Metastasen vorliegt, finden sich in der Literatur ausgesprochen selten. Die geschätzte Inzidenz liegt bei 0,0028% bis 0,55 % [9]. Eventuell wird jedoch die Anzahl von mBZK auch systematisch unterschätzt, weil bei diesem Tumor im Allgemeinen keine Untersuchungen zur Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden und somit eventuelle Metastasen nicht detektiert werden können.

Die in der gesamten Literatur publizierten Fälle (n = 172) von mBZK im Zeitraum von 1970 und 2011 wurden in einer systematischen Metaanalyse hinsichtlich ihrer Prognose und ihrer Behandlung ausgewertet. Unter den 100 Fällen, die bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien dieser Metaanalyse erfüllten, zeigten 50 % regionale Metastasen, die anderen 50 % Fernmetastasen. Die Patienten mit Fernmetastasen waren jünger (mittleres Alter: 58,0 Jahre) im Vergleich zu den Patienten mit regionalen Metastasen (66,3 Jahre). Von 93 der 100 Patienten lagen Informationen zur Behandlung, allerdings ohne das konkrete Behandlungsergebnis, vor. Die meisten Patienten mit Fernmetastasen erhielten eine Chemotherapie (36,2 %), während bei den regionalen Metastasen die Chirurgie (87,0 %) die häufigste

Standardtherapie darstellte. Das mediane Überleben beim fernmetastasierten BZK lag bei 24 Monaten im Vergleich zu 87 Monaten beim regional metastasierten BZK. Aus den einzelnen Publikationen zum mBZK ist bekannt, dass vor dem Jahr 2012 zumeist platinhaltige Chemotherapien in Analogie zum metastasierten Plattenepithelkarzinom Verwendung fanden. Die Remissionsrate lag im Allgemeinen bei 20 % bis 30 % und die Remissionsdauer war kurz (2 bis 3 Monate) [62].

## **9.1 Hedgehog-Inhibitoren**

Durch die Zulassung (FDA und EMA) von zwei Hedgehog-Inhibitoren, die spezifische Inhibitoren des Smoothed-Moleküls, das bei der Entwicklung von BZK eine entscheidende Rolle spielt, darstellen, wurde im Jahre 2012 eine neue Ära der systemischen Therapie eingeleitet. Die Hedgehog-Inhibitoren wurden für das mBZK und das lfbZK in Studien eingesetzt und nachfolgend zugelassen. Anzumerken ist hier allerdings, dass vor den Studien der Hedgehog-Inhibitoren Vismodegib und Sonidegib keine klaren Kriterien für das Vorliegen eines so genannten lfbZK vorgelegen haben. Die in den Studien verwendeten Kriterien, die vorsahen, dass derartige Tumoren keine Indikation für eine konventionelle chirurgische Maßnahme oder auch Strahlentherapie darstellen (Tumorboard-Beschluss) oder auch multipel auftretend und mehrfach vorbehandelt sein sollten, wurden erst in den vergangenen Jahren erarbeitet. Dementsprechend findet sich in der Literatur keine Übersicht zu anderen systemischen Therapien wie Chemotherapien bei dieser speziellen Tumorentität.

Vismodegib ist der erste neu zugelassene Hedgehog-Inhibitor, der in der Zulassungsstudie bei 104 behandelten Patienten mit lfbZK und mBZK initial eine Remissionsrate von 48 % (lfbZK) und 33 % (mBZK) sowie eine mediane Remissionsdauer von 9,5 und 7,6 Monaten aufwies [172]. Eine 2017 publizierte Aktualisierung der Zulassungsstudie zeigte 39 Monate nach Beendigung der Rekrutierung der Studienpatienten eine Remissionsrate von 48,5 % für die metastasierten und 60,3 % für die lokal-fortgeschrittenen Tumoren [173]. In dieser Entität wiesen 20 Patienten eine komplette Remission und 18 Patienten eine partielle Remission auf. Beim mBZK zeigten sich ausschließlich partielle, aber keine kompletten Remissionen. Die mediane Remissionsdauer betrug 14,8 Monate (mBZK)

und 26,2 Monate (lfBZK). Das mediane Überleben lag bei 33,4 Monaten in der mBZK-Kohorte und wurde in der lfBZK-Kohorte noch nicht erreicht. Therapieassoziierte Todesfälle traten nicht auf, die üblichen klassenspezifischen Nebenwirkungen wie Muskelspasmen, Haarausfall, Fatigue oder auch Gewichtsabnahmen treten bei der überwiegenden Anzahl der Patienten auf und führen bei etwa 30 % der Patienten zu einem Therapieabbruch. Die Ergebnisse wurden auch noch durch eine weitere Studie (STEVIE), die international durchgeführt wurde, bestätigt [174]. In einer STEVIE-Aktualisierung im Oktober 2017 zeigte sich bei 1.215 evaluierbaren BZK-Patienten aus 36 Nationen eine Remissionsrate von 68,5 % für lfBZK und 36,9 % für mBZK. Das Nebenwirkungsprofil war nahezu identisch mit der vorherigen ERIVANCE-Studie.

Vismodegib wurde ebenfalls im Rahmen einer US-amerikanischen Phase II-Studie bei Patienten mit einem Basalzellkarzinomsyndrom untersucht [175]. Aus den nun vorliegenden Langzeitdaten geht hervor, dass die 26 mit dem genannten Hedgehog-Inhibitor behandelten Patienten (150 mg/Tag) im Vergleich zum Placeboarm (n = 15) eine signifikant niedrigere Anzahl an neu aufgetretenen resezierbaren BZK aufwiesen [176]. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde die Therapie mit Vismodegib wegen Nebenwirkungen unterbrochen. Eine Subgruppe der Studienteilnehmer (n = 18) erhielt die Möglichkeit, den Hedgehog-Inhibitor über einen Zeitraum von 36 Monaten einzunehmen. Nur 3 von 18 Patienten (17 %) tolerierten die Einnahme von Vismodegib über den gesamten Zeitraum. In den anderen Fällen kam es mehrheitlich aufgrund der Nebenwirkungen zu Behandlungsabbrüchen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus der Interimsanalyse führte die verlängerte medikamentöse Therapie mit Vismodegib über 16 bis 18 Monate gehäuft zu ausgeprägter und irreversibler Alopezie [175,176]. Frühere Beobachtungen bezüglich eines gehäuftten Auftretens von Plattenepithelkarzinomen konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden [177]. Aufgrund des unter Langzeittherapie besonderen medikamentösen Nebenwirkungsspektrums und einer im Vergleich zu anderen BZK-Formen deutlich niedrigeren Arzneimittelresistenz gegenüber Hedgehog-Inhibitoren erscheint eine intermittierende Gabe von Vismodegib bei dieser Hochrisikogruppe sinnvoll [176,178].

Der zweite zugelassene und im Jahre 2017 auch in Deutschland in den Markt eingeführte Hedgehog-Inhibitor, Sonidegib, zeigte initial in der Zulassungsstudie (BOLT) in der 200 mg (= jetzt zugelassenen) Dosisgruppe eine Remissionsrate von 36 % und ein nahezu identisches Nebenwirkungsspektrum wie Vismodegib [179]. In einer ein Jahr späteren folgenden Aktualisierung der Studie betrug die Remissionsrate für die 200 mg-Gruppe nunmehr 57,6 % (lfBZK) und 7,7 % (mBZK). Von den 94 Patienten mit lfBZK, die eine Remission aufwiesen, waren bis zu dem Zeitpunkt 18 progredient oder sind verstorben, bei mehr als 50 % der Patienten dauerte die Remission schon länger als 6 Monate an. In der letzten BOLT-Aktualisierung vom August 2017 [180] zeigte sich nach 30 Monaten Nachbeobachtungszeit eine Remissionsrate von 56,1 % (im zentralen Reviewprozess) und 71,2 % (Beurteilung durch den Studienarzt). Die korrespondierenden Zahlen für das mBZK lagen bei 7,7 % und 23,1 %. Die Dauer der Remission betrug 26,1 Monate (lfBZK) und 24,0 Monate (mBZK). In beiden Populationen wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 93,2 % (lfBZK) und 69,3 % (mBZK). Bis dato noch nicht berichtete, neue Nebenwirkungen traten nicht auf.

## **9.2 Immun-Checkpoint-Inhibitoren**

BZK besitzen eine sehr hohe Mutationslast, verursacht durch die chronische UV-Exposition als Kofaktor der Karzinogenese. Dies macht BZK zu guten Kandidaten für eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren, insbesondere den PD1-Antikörpern. Nach anekdotischen Berichten über Therapieerfolge bei Therapie-naiven und auch Therapie-refraktären (also mit Hedgehog-Inhibitoren erfolglos vorbehandelten) Patienten mit fortgeschrittenen BZK wird das Interesse an dieser Therapie stetig größer.

Derzeit wird eine Phase II-Zulassungsstudie mit einem PD1-Antikörper (Cemiplimab; REGN2810; NCT-Nr.: 03132636) bei Patienten mit laBZK und mBZK durchgeführt. Es werden 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen intravenös infundiert. Alle Patienten müssen vorher einen für diese Indikation bereits zugelassenen Hedgehog-Inhibitor (Vismodegib oder Sonidegib) erhalten haben. Unter der Therapie mit den Hedgehog-Inhibitoren sollte es anamnestisch dann entweder zu einer Progression, einem

fehlenden Therapieansprechen und/oder einer Intoleranz in Form nicht akzeptabler Nebenwirkungen gekommen sein.

### **9.3 Elektrochemotherapie (ECT)**

Bei der ECT handelt es sich um ein nicht-thermisches Tumorablationsverfahren. Durch elektrische Impulse mit speziellen Nadelelektroden werden Zellmembranen für Chemotherapeutika, meistens Bleomycin, vorübergehend durchlässiger gemacht (Elektroporation) [181]. Das Verfahren wird zur unspezifischen Behandlung fortgeschrittener Tumoren und kutaner Metastasen verschiedenster Primärtumorarten eingesetzt [182,183]. Auch epitheliale Tumoren, darunter das BZK, können mit diesem Verfahren behandelt werden [184]. Dazu zählt auch das multiple Auftreten beim Basalzellkarzinomsyndrom [185].



## 10. Therapie älterer Patienten

### Empfehlung

Die Behandlung eines BZK von älteren Menschen soll prinzipiell die gleichen kurativen Ziele verfolgen wie die Behandlung bei jüngeren Patienten. Die Therapie soll die individuellen Umstände wie Komorbidität, Lebenserwartung und Tumorcharakteristika berücksichtigen. (*starker Konsens*)

Mehr als 50 % aller Nicht-Melanom Hautkrebs-Erkrankungen (NMSC) werden bei Patienten diagnostiziert, die älter als 65 Jahre sind. Es wird ein Anstieg dieses Anteils an der erkrankten Bevölkerung in dieser Altersklasse auf über 70 % bis zum Jahr 2030 erwartet [186,187,188].

Das National Institute of Aging der USA klassifiziert ältere Personen in drei Kategorien: jüngere ältere Personen (65 bis 75 Jahre), alte Personen (76 bis 85 Jahre) und ältere alte Personen (ab 86 Jahre). Die demografische Subgruppe der älteren Menschen bis hin zu sehr alten Menschen zeigt den stärksten Anstieg der Inzidenzrate des BZK. Mit dem zunehmenden Alter einher geht eine geringere Resistenz gegenüber äußeren Stressoren, wie sie aggressiven Therapiemaßnahmen eigen sind. Um die Bedürfnisse älterer und alter Menschen besser beschreiben und verstehen zu können wurde das Konzept der Gebrechlichkeit (Frailty) entwickelt [189].

Die mit dem Alter zunehmende Komorbidität schränkt das therapeutische Spektrum ein (Antikoagulanzen, nachlassende Nierenfunktion). Eine niederländische Arbeitsgruppe hat eine Liste mit Zielen erarbeitet, die in der Formulierung von Leitlinien zur Behandlung von NMSC bei fragilen Patienten höheren Alters berücksichtigt werden sollten [190]. Ausgehend von den Ergebnissen dieser Studie empfehlen die Autoren mindestens die folgenden Parameter bei der Formulierung von Leitlinien zu berücksichtigen:

1. Eingeschränkte Lebenserwartung
2. Andere Behandlungsziele als eine kurative Behandlung
3. Vorhandene Komorbidität
4. Tumor-Charakteristika

Bei einer therapeutischen Abwägung sollte bedacht werden, dass eine chirurgische Therapie eines BZK in aller Regel mittels Lokalanästhesie und oft ambulant erfolgen kann. Selbst wenn ein Hauttransplantat eingebracht werden muss, dauert die Behandlung insgesamt etwa 4 Wochen, ist dann aber abgeschlossen. Auch eine topische Therapie kann – wenn nötig unter Einbeziehung einer Pflegeperson – für diese Patientengruppe einen Stellenwert haben, da diese Therapien größtenteils zuhause durchführbar sind oder nur ambulante Arztbesuche benötigen. Eine Strahlenbehandlung erfordert ein größeres Maß an Compliance und verläuft über einen längeren Zeitraum, verbunden mit täglichen Besuchen in der strahlentherapeutischen Einrichtung [191]. Eine – nicht operative – systemische Behandlung lfBZK ist primär langfristig angelegt und oft mit Nebenwirkungen behaftet, die die Lebensqualität der Patienten einschränken, sodass die systemische Therapie auch bei älteren Patienten keine sinnvolle Alternative zur Operation darstellt.

Das Therapieziel im Zusammenhang mit der Gebrechlichkeit und Komorbidität älterer Menschen mag zu einer stärker personalisierten und individuell abgestimmten medizinischen Betreuung führen als das Standard-Vorgehen [192]. Aufgrund des in aller Regel jedoch günstigen Verhältnisses von Therapieaufwand zu Nutzen sollte jedoch auch bei alten Patienten stets die vollständige Exzision des Tumors angestrebt werden.

## 11. Prävention

Es wird im Allgemeinen auf die S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ verwiesen. Darüber hinaus werden hier ergänzend neue Empfehlungen zur Chemoprävention gegeben.

### Empfehlung

Nicotinamid 500 mg 2 x täglich kann zur Prävention von BZK insbesondere bei an BZK vorerkrankten Patienten als Sekundärprävention eingesetzt werden. (*starker Konsens*)

### Empfehlung

Retinoide sollen nicht zur Prävention von BZK eingesetzt werden. (*starker Konsens*)

### 11.1 Nicotinamid (Vitamin B3)

Nicotinamid kann DNA-Reparaturmechanismen verstärken und dadurch zellulären UV-Schädigungen entgegenwirken. In der großangelegten australischen doppelblinden randomisiert kontrollierten ONTRAC-Studie (Oral Nicotinamide to Reduce Actinic Cancer) konnte an 386 Patienten mit NMSC gezeigt werden, dass durch die tägliche Einnahme von Nicotinamid 500 mg 2 x täglich das Risiko, an einem BZK zu erkranken, um 20 % gesenkt werden kann (95 % CI -6-39;  $p = 0,12$ ) [193]. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die bereits in der Vergangenheit an mehreren BZK erkrankt waren, sodass die Einnahme insbesondere als Sekundärprävention für diese Hochrisiko-Patientengruppe von Relevanz zu sein scheint. Erfolgte die Einnahme von Nicotinamid in deutlich niedrigeren Tagesdosen, stellte sich keine Reduktion der Inzidenz von BZK mehr dar. Ob Nicotinamid auch in der Primärprävention eine Rolle spielen könnte, ist in Diskussion [194].

### 11.2 Retinoide

Durch die Einnahme von Retinoiden wird der Zell-Zyklus verzögert und antitumoröse Effekte verstärkt. Dadurch kann die Zelle UV-induzierte DNA-Schäden effektiver beheben [195]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass dieser Effekt jedoch nur für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen und deren Vorläufern

von Relevanz ist und für die Entstehung von BZK nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint [196]. Da demgegenüber eine Reihe von relevanten Nebenwirkungen stehen kann (Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Sicca-Symptomatik, Arthralgien, Fatigue, Depression, Teratogenität), kann die Einnahme nicht empfohlen werden.

### **11.3 COX2-Hemmer**

Mehrere Studien geben Hinweise darauf, dass die medikamentöse Hemmung der COX2 zur Reduktion von epithelialen Neoplasien führen kann und das BZK Risiko durch die tägliche Einnahme von Celecoxib reduziert werden könnte [197,198]. Wie auch bei Nicotinamid scheinen besonders Hochrisiko-Patienten mit BZK in der Eigenanamnese zu profitieren. Jedoch findet sich in der Literatur keine ausreichende Evidenz und eine zu große Heterogenität der Daten, um diese Form der Chemoprävention zu empfehlen. Weitere großangelegte klinische Studien sind hier wünschenswert, um den Stellenwert von COX2-Hemmern in der Prävention von BZK weiter zu klären.

## 12. Nachsorge

### Empfehlung

Eine standardisierte Nachsorge von Patienten mit Basalzellkarzinomen dient der Früherkennung von Lokalrezidiven und von Zweittumoren und soll risikostratifiziert erfolgen:

- Isolierte chirurgisch therapierte BZK sowie niedriges Rezidivrisiko\*: Nachsorge nach 6 Monaten zum Ausschluss eines Lokalrezidives, dann einmal jährlich.
- Multiple BZK, hohes Rezidivrisiko\*, IfBZK, mBZK, Syndrome: Nachsorge alle 3 Monate. Wenn mehr als 2 Jahre kein neues BZK oder Rezidiv aufgetreten ist, Nachsorge einmal jährlich. Individuell engmaschigere Nachsorge ist möglich. (*Konsens*)

\*Zur Einteilung des Rezidivrisikos s. Kapitel 5 „Risikostratifizierung“

### Empfehlung

Patienten sollen zur regelmäßigen Selbstinspektion angeleitet werden, um Basalzellkarzinome möglichst frühzeitig zu entdecken. (*starker Konsens*)

### Empfehlung

Patienten mit Basalzellkarzinomen - insbesondere bei Basalzellkarzinom-Syndrom oder auch chronisch immunsupprimierte Patienten - sollen sich vor übermäßiger Sonnenexposition schützen. (*starker Konsens*)

Da Patienten, die einmal an einem BZK erkrankt waren, ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zweit-BZK aufweisen, ist eine regelmäßige Nachsorge unerlässlich. Darüber hinaus sind solche Patienten auch für die Entwicklung von weiteren Hauttumoren (Plattenepithel-Karzinomen und Melanomen) gefährdet. In einer Metaanalyse von 45 Studien wurde berichtet, dass knapp 30 % aller Patienten mit BZK erneut an einem BZK und knapp 5 % an einem Plattenepithelkarzinom erkranken [199]. In einer prospektiven Kohorten-Studie aus dem Jahr 2015 konnte anhand von 923 Patienten mit BZK in der Anamnese gezeigt werden, dass die 5-

Jahres-Wahrscheinlichkeit ein weiteres BZK zu entwickeln bei knapp 35 % lag und sich die Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren auf 50 % erhöhte [200]. Rees et al. konnten in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie zeigen, dass auch das Melanom-Risiko nach Erstdiagnose eines BZK erhöht ist (HR 3.28; CI 1.66-6.51) [201]. Das Risiko eines Lokalrezidives hängt neben den Tumoreigenschaften auch von der gewählten Therapie ab. Patienten, die bereits einmal ein Lokalrezidiv erlitten haben, haben darüber hinaus eine höhere Wahrscheinlichkeit, erneut ein Lokalrezidiv zu entwickeln. Neuere Studien bezüglich der Rate von Lokalrezidiven sind dringend notwendig, da die bisherigen Erkenntnisse auf sehr alten Daten beruhen.

Neben der regelmäßigen Nachsorge im Rahmen des Hautkrebsscreenings sollten Patienten auch dazu angeleitet werden, in regelmäßigen Abständen eine Selbstuntersuchung ihrer Haut durchzuführen oder sich durch ihren Partner/Familienangehörige untersuchen zu lassen und sich bei auffälligen Hautveränderungen vorzeitig ärztlich vorzustellen.