

Onkologische Leitlinien**Kurzleitlinie – Basalzellkarzinom der Haut**

Axel Hauschild, Helmut Breuninger, Roland Kaufmann, Rolf-Dieter Kortmann, Volker Schwipper, Jochen Werner, Julia Reifenberger, Thomas Dirschka, Claus Garbe

Definition

Das Basalzellkarzinom (Basaliom, Basalzellepitheliom) ist ein lokal destruierender epidermaler Hauttumor, der in der Regel nicht metastasiert. Das Basalzellkarzinom ist die häufigste Krebsform in den USA und in Australien. In Mitteleuropa stellt das Basalzellkarzinom einen der häufigsten malignen Tumoren dar. In Deutschland beträgt die Inzidenz ca. 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Das Durchschnittsalter liegt derzeit bei 60 Jahren. Eine Tendenz zu jüngerem Manifestationsalter ist erkennbar. Männer und Frauen sind gleichmäßig betroffen. Es tritt zu 80 % im Kopf-Hals-Bereich auf. Bei Basalzellkarzinomen der Kopf-Hals-Region mit Infiltration knorpeliger und knöcherner Strukturen und Ausbreitung bis zur Schädelbasis sind letale Verläufe bekannt. Nur sehr selten tritt eine Metastasierung auf.

Ätiologische Faktoren sind insbesondere eine genetische Disposition mit geringer Hautpigmentierung sowie die UV-Belastung der Haut. Das Tumorstadium beginnt in der Regel ohne Präkanzerose. Basalzellkarzinome auf Narben und auf Nävi sebacei werden beobachtet. Eine Auslösung durch Arsen und ein erhöhtes Risiko bei langfristiger medikamentöser Immunsuppression sind bekannt. Das Basalzellkarzinom kann im Rahmen assoziierter Syndrome wie Xeroderma pigmentosum, Baszellnävussyndrom und Albinismus entstehen.

Basalzellkarzinome beginnen zumeist als flach erhabene, umschriebene, gelblich-rötliche Papeln mit einem perlchnurartigen Randsaum. Daneben existieren andere Varianten wie die als rote Flecken erscheinenden Rumpfhautbasaliome (superfizieller Typ) oder die an Vernarbungen erinnernden sklerodermiformen Basaliome. Fortgeschrittenere Basalzellkarzinome gehen in Erosionen und Ulzerationen über. Das Wachstum zerstört knorpelige und knöcherne Strukturen

und kann Organamputationen wie Exenteratio orbitae, Amputatio nasi/auris etc. notwendig machen.

Histogenetisch stammen Basalzellkarzinome von den Zellen der Basalzellschicht und/oder der äußeren Wurzelscheide der Haarfollikel ab. Zum Teil zeigen sie eine Differenzierung, die an Merkmale von Adnexorganen (Follikel, Talgdrüsen, ekkrine oder apokrine Schweißdrüsen) erinnern. Die histologische Subtypisierung der Basalzellkarzinome basiert auf unterschiedlichen Differenzierungsmustern, die auch in der aktuellen histologischen Klassifizierung der WHO zum Ausdruck kommen. Diese Einteilung hat sich in der Praxis bewährt: Das Basalzellkarzinom der Haut entwickelt sich über Monate bis Jahre und geht in langen Verläufen in ulzerierende Läsionen (Ulcus rodens) über, die auch tiefe Gewebsstrukturen zerstören können (Ulcus terebrans). Wenn durch das schrankenlose Wachstum lebenswichtige Strukturen erreicht werden (Frontobasis, Arteria carotis u. a.) sind letale Verläufe möglich. Metastasierungen sind seltener als 1 : 1000. Für Basalzellkarzinome wie für Plattenepithel- und andere Karzinome der Haut gilt die derzeitige Stadieneinteilung nach der UICC-Klassifikation. Allerdings ist sie im klinischen Gebrauch wertlos, da die T-Klassifizierung zu grob ist und die Kategorien N und M praktisch nicht vorkommen. Um eine Sicherung der Therapiequalität zu ermöglichen, sind demgegenüber folgende Angaben hilfreich:

- klinische Tumorgröße (horizontaler Tumordurchmesser)
- Lokalisation
- histologischer Typ
- histologische Tiefenausdehnung (vertikaler Tumordurchmesser)
- therapeutischer Sicherheitsabstand (bei Resektion bzw. bei Radiatio oder Kryotherapie)
- Resektionsränder mikroskopisch im Gesunden/nicht im Gesunden. Diese

Aussage setzt die Angabe der histopathologischen Aufarbeitungstechnik des Tumorpräparates voraus.

Diagnostik

Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt. Notwendig ist die histologische Sicherung je nach Größe des Tumors und therapeutischem Ansatz durch Inzisionsbiopsie, Exzisionsbiopsie oder therapeutische Exzision. Die subklinische Ausbreitung entzieht sich der Nachweisbarkeit auch durch modernste nicht-invasive Diagnoseverfahren und kann nur mikroskopisch festgestellt werden. Bei destruierenden Basalzellkarzinomen und/oder klinischem Anhalt für eine Infiltration in tiefe Strukturen kann eine weitere Ausbreitungsdiagnostik mittels CT oder MRT notwendig werden.

Therapie

Die operative Therapie mit histologischer Absicherung stellt das Standardvorgehen in der Behandlung von Basalzellkarzinomen dar. Bei inkompletter Resektion müssen alle operativen Möglichkeiten der Nachexzision bzw. -resektion wahrgenommen werden, soweit dies der Allgemeinzustand des Patienten und die Tumorausdehnung erlauben. Dies gilt insbesondere für alle Basalzellkarzinome vom infiltrativ wachsenden und sklerodermiform wachsenden Typ und bei Infiltrationen von tieferen Strukturen, die nicht allein auf die Haut beschränkt sind. Die Zahl der weiteren Therapiemodalitäten ist groß und umfasst in ausgewählten Fällen die Strahlentherapie sowie lokal destruierende Verfahren wie die Kürettage, Kryotherapie, Lasertherapie und photodynamische Therapie sowie lokale medikamentöse Behandlungen mit Imiquimod und 5-Fluorouracil. Der Nachteil dieser Verfahren liegt in der fehlenden histologischen Kontrolle des Behandlungsergebnisses und einer höheren Rezidivrate im Vergleich

zur Chirurgie. Ein Überblick über risikoangepasste Therapieempfehlungen ist in den Tabellen 1 und 2 enthalten.

Bei sehr alten oder multimorbiden Patienten mit asymptomatischen oder mit niedrigem Risiko verbundenen Basalzellkarzinomen erscheinen aggressive Therapieansätze nicht mehr angemessen, ein palliatives Vorgehen ohne kurative Intention ist dann indiziert. So kann eine lokale Tumorabtragung oder eine Radiotherapie durchgeführt werden, um die lokale Tumorkontrolle zu sichern und kurzfristig die Lebensqualität zu bessern.

Histographische/Mikrographische Chirurgie
Die histographische Chirurgie bedeutet die sparsame chirurgische Exzision des Tumors (2–4 mm Sicherheitsabstand) mit einer nachvollziehbaren Markierung und einer anschließenden lückenlosen histopathologischen Beurteilung der la-

teralen und basalen Exzisschnittträger. Damit ist eine topographische Zuordnung von subklinischen Ausläufern möglich, gegebenenfalls mit der Durchführung von gezielten Nachexzisionen, bis die Exzissataußenfläche tumorfrei ist. Auch bei kleinen unproblematischen Tumoren kann das Verfahren von Vorteil sein, da wegen der hohen diagnostischen Sicherheit gesunde Haut geschont werden kann und nur entsprechend der histologisch festgestellten Tumordinfiltration exzidiert wird. Die Aufarbeitung ist sowohl im Kryostat- als auch im Parafinschnittverfahren möglich. Das Parafinschnittverfahren ist dem Kryostat-schnittverfahren aber in seiner Aussagefähigkeit überlegen.

Andere Behandlungsverfahren
Die konventionelle Chirurgie mit stichprobenartiger histologischer Kontrolle

muss infolge der lokalen Infiltration der Basalzellkarzinome mit einem höheren Anteil an Tumorresten rechnen, der je nach Sicherheitsabstand in der Regel 5–34 % beträgt (Tabelle 3). Um bei konventioneller Chirurgie eine ausreichende Sicherheit in der Rezidivverhütung zu erreichen, müssen auch bei kleinen Tumoren zu Lasten des Patienten größere Sicherheitsabstände (0,3–1 cm) eingeplant werden.

Die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff nach dem Kontakt- oder offenen Sprayverfahren bei –196 °C wird ohne histologische Kontrolle durchgeführt, kann jedoch bei kleinen oder oberflächlichen Tumoren insbesondere bei Patienten höheren Alters eine Alternative zur Operation darstellen. In bestimmten Fällen, insbesondere bei multiplen superfiziellen Basalzellkarzinomen, können die Kürettage mit Elektrodesikkation oder das tangentielle Abtragen (Shave-Exzision) besonders im Rumpf- und Extremitätenbereich angewendet werden. Bei den thermisch destruierenden Verfahren sind Abheilung und ästhetische Ergebnisse schlechter als bei konventioneller Exzision. Diese Methoden bleiben heute dem Einzelfall vorbehalten wegen der fehlenden postoperativen histologischen Kontrolle.

Für die Behandlung superfizieller Basalzellkarzinome stehen weitere Therapiealternativen zur Verfügung. Die photodynamische Therapie ist ein Verfahren, bei dem vorwiegend lokal Photosensitizer (z. B. delta-Aminolävulin säure und seine Ester) auf den Tumor aufgebracht werden und nachfolgend eine intensive Lichtbestrahlung durchgeführt wird. Diese Behandlung wirkt weitgehend selektiv auf das Tumorge webe. Die Behandlungsergebnisse sind vergleichbar mit denen durch Kryotherapie und die Indikationen überschneiden sich. Die lokale Behandlung mit Imiquimod 5 % in Creme kann ebenfalls zur Behandlung superfizieller Basalzellkarzinome eingesetzt werden, vorzugsweise bei multiplen BZK. Bei einer Behandlung 5 × wöchentlich lag die histologisch kontrollierte komplette Rückbildungsrate bei superfiziellen Basalzellkarzinomen bei ca. 80 %. Entsprechend der Zulassungsstudien empfiehlt die EMA die Behandlung superfizieller Basalzellkarzinome mit Imiquimod einmal täglich für 5 Tage/Woche für insgesamt 6 Wochen. Weiterhin kann das Zytostatikum 5-Fluorouracil topisch

Tabelle 1: Empfehlungen zur operativen Therapie des Basalzellkarzinoms (mit histologischer Kontrolle) in Bezug auf Tumortyp, Lokalisation und Rezidivrisiko.

Operatives und histologisches Verfahren	Empfohlene Indikationen
Operation mit systematischer Randschnittkontrolle (histographische/mikrographische Chirurgie)	- „Problemlokalisationen“ im Gesicht (z. B. Lider, Lippe, Nase und Ohr) in Verbindung mit Größe und histologischem Typ sowie Rezidivtumoren
Operation mit tumoradaptiertem Sicherheitsabstand und konventioneller Histologie	- kleine Tumoren in jeder Lokalisation - größere Tumoren an Stamm und Extremitäten
Horizontalexzision mit konventioneller Histologie	- multifokale, superfizielle BZK vor allem an Stamm und Extremitäten (Rumpfhauttyp)

Tabelle 2: Therapiealternativen zur operativen Therapie (ohne histologische Kontrolle).

Art der Therapie und Indikation
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Strahlentherapie: bei primärer Inoperabilität sowie nach inkompletter chirurgischer Entfernung (R1, R2), wenn Nachresektion nicht möglich ist. Kontraindiziert bei Basalzellnävussyndrom ◆ Kryotherapie: Kleinere oberflächliche Tumoren, insbesondere an den Augenlidern. Besonders bei Patienten höheren Alters, wenn eine Operation eine größere Belastung darstellt. ◆ Immunologische Therapie mit Imiquimod: ausschließlich bei superfiziellen BZK und bei Basalzellnävussyndrom ◆ Photodynamische Therapie: ausschließlich bei superfiziellen BZK und bei Basalzellnävussyndrom ◆ Lokale Chemotherapie mit 5-Fluorouracil: ausschließlich bei superfiziellen BZK und bei Basalzellnävussyndrom

Tabelle 3: Zu erwartende prozentuelle Häufigkeit von Tumorresten bei vorgegebenem Sicherheitsabstand und in Abhängigkeit vom Tumortyp.

Tumortyp	Sicherheitsabstand	Wahrscheinlichkeit von Tumorresten
Basalzellkarzinom mit Durchmesser < 20 mm	3 mm	15 %
	4-5 mm	5 %
Infiltratives Basalzellkarzinom	3 mm	34 %
	5 mm	18 %
	13–15 mm	5 %

täglich für vier bis sechs Wochen angewendet werden (5 % in Creme), wenn gleich bisher keine prospektiv randomisierten Studien zu den Therapieergebnissen vorliegen.

Strahlentherapie

Die Heilungsergebnisse alleiniger Strahlentherapie sind insbesondere bei kleinen Tumoren denen der konventionellen chirurgischen Verfahren vergleichbar, die adjuvante Radiotherapie bewirkt bei R1- und R2-Resektionen eine beträchtliche Herabsetzung der lokalen Rezidivrate. Indikationen ergeben sich aus fehlender Einwilligung zur Operation, aus allgemeiner oder lokaler Inoperabilität, im Falle von R1- oder R2-Situationen und Rezidiven. In Abhängigkeit von der Lokalisation und Ausdehnung werden Einzeldosen zwischen 2,0 und 5,0 Gy eingesetzt. Postoperativ kommen Gesamtdosen zwischen 40,0 Gy (R1) und 60,0 Gy (R1, R2) zur Anwendung. Für definitive Bestrahlungen ist eine Gesamtdosis von 70,0 Gy mit ausreichendem Sicherheitsabstand notwendig. Der Einsatz der unterschiedlichen Strahlenqualitäten und ggf. des Afterloading richtet sich nach der jeweiligen Bestrahlungsregion, der Größe des Tumors und dem Zustand des Patienten.

Nachsorge

Nach mikrographischer Chirurgie ist trotz der geringen Rezidivrate bei Primärtumoren eine Nachsorge nötig, da neue Tumoren in ca. 30 % auftreten können. Bei anderen Verfahren sind Rezidive nach nicht erkannter subtotaler Exzision meist in einem Zeitraum von drei Jahren (ca. 70 %) klinisch erfassbar, können aber auch noch nach über zehn Jahren auftreten. Eine klinische Nachkontrolle ist zumindest drei Jahre lang jährlich empfehlenswert. Patienten mit lokal rezidivierenden oder nicht in toto exzidierten Tumoren oder solche mit höherem Risiko für weitere neue Tumoren

(Immunsuppression, genetische Disposition) werden individuell engmaschiger nachkontrolliert. Von großer Bedeutung ist die Aufklärung des Patienten verbunden mit einer genauen Anweisung zur Selbstuntersuchung.

Verfahren zur Konsensbildung

Aktualisierte Kurzfassung erstellt im Juli bis September 2007 in interdisziplinärer Kooperation im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, basierend auf den „Interdisziplinären Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren“ (C. Garbe, ed.), Kapitel „Deutsche Leitlinie: Basalzellkarzinom“ mit den Autoren Helmut Breuninger, Tübingen; Günter Sebastian, Dresden; Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig; Volker Schwippen, Münster; Jochen Werner, Marburg und Claus Garbe, Tübingen.

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. C. Garbe, Universitäts-Hautklinik Tübingen.

Autoren: Axel Hauschild*, Universitäts-Hautklinik Kiel; Helmut Breuninger*, Universitäts-Hautklinik Tübingen; Roland Kaufmann, Universitäts-Hautklinik Frankfurt; Rolf-Dieter Kortmann, Universitäts-Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Leipzig; Volker Schwippen, Fachklinik Hornheide, Münster; Jochen Werner, Universitäts-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Marburg; Julia Reifenberger, Universitäts-Hautklinik Düsseldorf; Thomas Dirschka, Hautarztpraxis Wuppertal; Claus Garbe, Universitäts-Hautklinik Tübingen.

*Equally contributing, H. Breuninger war Erstautor dieser Leitlinie von 1996–2006 und hat die Urfassung des Textes verfasst. A. Hauschild übernahm die Erstautorenschaft seit 2007 und ist verantwortlich für die Einarbeitung der seitdem erfolgten Änderungen.

Nächste Aktualisierung geplant: Frühjahr 2010.

Der Leitlinienkoordinator wird außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich ist, wird die aktualisierte Version der Leitlinie unter www.krebsgesellschaft.de, www.ado-homepage.de und unter www.aumf.org veröffentlicht.

Interessenkonflikt

Professor Hauschild war in den vergangenen zwei Jahren beratend tätig für die folgenden Firmen, oder hat von diesen Vortragshonorare erhalten:

- MEDA Pharma (Germany)
- Abraxis Oncology (USA)
- BayerSchering (Germany/USA)
- BMS (USA, Europe)
- Celgene (Europe)
- essex pharma/Schering-Plough (Germany, USA)
- Galderma Deutschland
- Genta (USA)
- GSK (USA, Europe)
- Hermal (Germany)
- La Roche-Posay (Germany)
- Merck (Germany)
- Onyx (USA)
- Pfizer (USA, Germany)
- Roche Pharma (Germany)
- Synta (USA)

Helmut Breuninger: Kein Interessenkonflikt; die anderen Autoren haben Keine Interessenkonflikte angegeben.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Axel Hauschild
Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein – Campus Kiel
Schittenhelmstraße 7
D-24105 Kiel
Tel.: +49-43 1-59 7-18 52
Fax: +49-43 1-59 7-18 53
E-Mail:
aHauschild@dermatology.uni-kiel.de

Literatur

- 1 Breuninger H, Sebastian G, Kortmann RD, Schwippen V, Werner J, Garbe C (2005) Deutsche Leitlinie: Basalzellkarzinom. In: Garbe C (Hrsg.) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York S. 1–11.