

S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut (Aktualisierung 2023)

S2k guideline basal cell carcinoma of the skin (update 2023)

Berenice M. Lang¹  | **Panagiotis Balermipas**² | **Andrea Bauer**³ | **Andreas Blum**⁴ |
Thomas Dirschka^{5,6} | **Markus Follmann**⁷ | **Jorge Frank**⁸ | **Bernhard Frerich**⁹ |
Klaus Fritz¹⁰ | **Axel Hauschild**¹¹ | **Ludwig M. Heindl**¹² | **Hans-Peter Howaldt**¹³ |
Stephan Ihrler¹⁴ | **Vinodh Kakkassery**¹⁵ | **Bernhard Klumpp**^{16,17} |
Albrecht Krause-Bergmann¹⁸ | **Christoph Löser**¹⁹  | **Markus Meissner**²⁰ |
Michael M. Sachse²¹ | **Max Schlaak**²² | **Michael P. Schön**⁸ | **Lutz Tischendorf**²³ |
Michael Tronnier²⁴ | **Dirk Vordermark**²⁵ | **Julia Welzel**²⁶  | **Michael Weichenthal**¹¹ |
Susanne Wiegand²⁷ | **Roland Kaufmann**²⁸ | **Stephan Grabbe**¹ 

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Hautklinik der
 Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1,
 55131 Mainz.
 Email: stephan.grabbe@unimedizin-mainz.de

Diese Leitlinie entstand unter Federführung der
 Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), der
 Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
 (DDG) sowie der Arbeitsgemeinschaft
 Dermatologische Onkologie (ADO).

Aufgrund der limitierten Wörterzahl wurde die
 Leitlinie an manchen Stellen für diese
 Druckversion gekürzt. Die Langfassung ist unter
 folgendem Link abrufbar: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-021>

Zusammenfassung

Das Basalzellkarzinom ist der häufigste maligne Tumor der hellhäutigen Bevölkerung mit weiterhin steigender Inzidenz. Ein Update der S2k-Leitlinie unter Beteiligung aller mit dem Krankheitsbild vertrauten Fachgesellschaften sowie vorangegangener Literaturrecherche ist für die Qualität der Versorgung der betroffenen Patienten von hoher Bedeutung. Neben der Epidemiologie werden Diagnostik und Histologie diskutiert. Die Therapie wird nach einer Risikostratifizierung in topische, systemische und Strahlentherapie gegliedert. Die chirurgische Entfernung bleibt weiterhin in den meisten Fällen die Therapie der ersten Wahl. Durch die Zulassung von Anti-PD1-Inhibitoren für lokal fortgeschrittene und metastasierte Tumoren ergab sich in der Zweitlinien-Therapie eine neue Option (nach Hedgehog-Inhibitoren).

Summary

Basal cell carcinoma is the most common malignant tumor in the fair-skinned population and its incidence continues to rise. An update of the S2k guideline with the participation of all specialist societies familiar with the clinical picture and previous literature research is of great importance for the quality of care for affected patients. In addition to epidemiology, diagnostics and histology are discussed. After risk stratification, therapy is divided into topical, systemic and radiotherapy. Surgical removal remains the treatment of first choice in most cases. The approval

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2024 The Author(s). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Deutsche Dermatologische Gesellschaft.

of anti-PD1 inhibitors for locally advanced and metastatic tumors has opened up a new option in second-line therapy (after hedgehog inhibitors).

PRÄAMBEL

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

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 Basalzellkarzinom (BZK) ist der häufigste maligne Tumor des Menschen in Mitteleuropa.¹ Es handelt sich um eine lokal destruierende epitheliale Neoplasie mit basaloïder 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.^{4–6} 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 Basalzellkarzinome 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} Basalzellkarzinome 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. Zehn Prozent 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).^{14–17} Daraus folgend geht eine hohe Gefahr von der Nutzung von Solarien aus.¹⁸ Patienten mit sehr hoher beruflicher UV-Exposition haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von BZK (*Odds Ratio* [OR] 1,43; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,23–1,66) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.^{19,20} Der Zusammenhang ist jedoch – verglichen mit Plattenepithelkarzinomen – insgesamt weniger stark und konsistent.^{20,21} Derzeit liegen für BZK als Folge von beruflicher solarer UV-Exposition die rechtlichen Voraussetzungen für eine Anerkennung als BK 5103 nicht vor.²² 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.

GENODERMATOSEN MIT VERMEHRTER INZIDENZ VON BASALZELLKARZINOMEN

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

DIAGNOSTIK

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 vielfältig. Typische Merkmale insbesondere der ulzernodulären Formen sind Perlmutterglanz, Teleangiectasien, erhabener Randbereich, zentrale Ulzeration und 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.^{23,24}

Wesentlich zur Einschätzung des Risikos für ein Rezidiv oder aggressive Ausbreitung sind neben dem histologischen Subtyp klinische Befundparameter wie Größe, Lokalisation, klinische Begrenzung sowie anamnestiche 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.

Nicht-invasive diagnostische Verfahren

Dermatoskopische Diagnose

Statement

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

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

Konfokale Lasermikroskopie

Statement

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

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

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)

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

Hochfrequente Sonografie

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

Schnittbildgebung

Die Indikation für eine weiterführende bildgebende Diagnostik besteht beim BZK nur in bestimmten Fällen. Hierzu gehören lfbZK sowie bei klinischem Verdacht auf ein perineurales Wachstum oder eine Metastasierung.²⁵

Lokal-fortgeschrittene Basalzellkarzinome (lfbZK)

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.^{26,27} 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.²⁸ Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist im Vergleich hierzu unterlegen für die Beurteilung der Kortikalis, SIE 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.²⁹

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)

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

Perineurales Wachstum

Die Angaben zur Häufigkeit perineuraler Ausbreitung bei BZK reichen von 0,18 % bis 3%.^{30–33} Prospektive Untersuchungen legen nahe, dass eher die höheren Werte richtig sind und erheblich zu subklinischer Ausbreitung und Erhöhung des Rezidivrisikos beitragen.^{34,35} 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.³⁶ 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.³⁷ Die MRT mit fettgesättigten hochauflösenden kontrastverstärkten T1w Sequenzen

ist die Methode der Wahl, falls der Verdacht auf ein perineurales Wachstum besteht.

Metastasiertes Basalzellkarzinom

Empfehlung

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

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

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)

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

HISTOLOGIE

Empfehlung

Zur Diagnosesicherung eines BZK soll die histologische Untersuchung je nach Größe des Tumors und therapeutischem Ansatz nach Biopsientnahme und/oder nach therapeutischer Exzision am Exzisionsmaterial erfolgen. Bei multiplen, superfiellen 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 Hämatoxylin-Eosin [HE]-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 fibrosierend/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 Stanzylinder die Diagnosestellung, weiterhin erhöhen Stufenschnitte die Genauigkeit der Subklassifizierung und der Tiefenmessung.³⁸ Grundsätzlich ist die Subtyp-Klassifikation in Stanzbiopsaten aufgrund von Tumorinhomogenitäten oft aber nicht ausreichend zuverlässig.³⁹ Die größte Genauigkeit zur histologischen Detektion subklinischer Ausläufer wird mit einer lückenlosen Randaufarbeitung erzielt.^{40,41} 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 Tumorteil. Erreicht der Tumor den unteren Rand des Biopsates ist die Tumordicke als minimale Tumordicke anzugeben. Auch bei Flachabtragungen sollte unter Angabe der Entnahmearart eine orientierende Tumordicke angegeben werden. Bei Durchführung einer konventionellen histologischen Aufarbeitung sollten nach Möglichkeit Angaben zum minimalen Resektionsabstand gemacht 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 Tumorausläufer hinzuweisen, die sehr nahe an den Schnitttrand heranreichen (auch abhängig vom Wachstumstyp), und deren räumliche Lokalisation anzugeben. Grundsätzlich müssen im histopathologischen Befundbericht bei Tumorexzisionen Angaben zur Vollständigkeit der Entfernung enthalten sein, die in der Kommunikation zwischen Chirurgie und Pathologie auf das gewählte Resektionsverfahren zugeschnitten sind.

Die „Ursprungszelle“ des BZK ist nicht sicher charakterisiert, neben den Basalzellen der interfollikulären Epider-

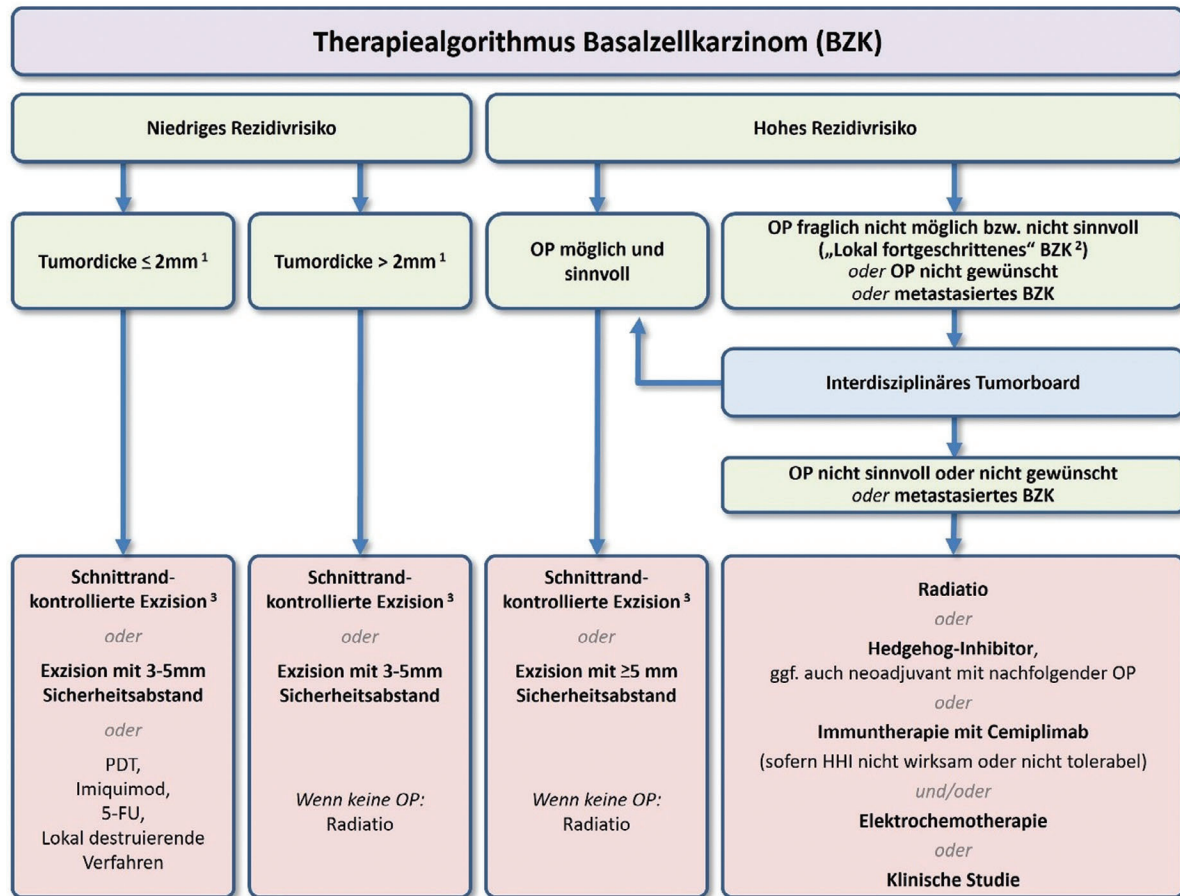
mis wird als Ausgangsstruktur der primitive Haarfollikel vermutet, mit dem morphologisch wie auch histochemisch viele Gemeinsamkeiten bestehen.⁴² Manche Autoren verwenden daher die Bezeichnung „trichoblastäre Karzinome“. Wie klinisch besitzt das BZK auch histologisch eine große morphologische Bandbreite. So können die Tumoren verschiedene Differenzierungsformen, insbesondere die von Adnexstrukturen (zum Beispiel follikulär, sebozytär, adenoid-drüsig), aufweisen.

Für den Kliniker und die therapeutischen Erwägungen weit mehr von Bedeutung ist das Wachstumsmuster der Tumoren.⁴³ 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 HE-gefärbten Schnittpräparat, Sonderfärbungen und immunhistologische Untersuchungen sind nur selten erforderlich. Analog zum Plattenepithelkarzinom kann eine TNM-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 vorkommen. Daher sind diese Angaben beim BZK nicht erforderlich.

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 darauffolgenden Therapieoptionen hilfreich sein soll.



Fett gedruckt: starke Empfehlung; normal gedruckt: abgeschwächte bzw. offene Empfehlung

¹ 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.

² Unter „lokal-fortgeschrittenen“ Basalzellkarzinomen versteht man eine Untergruppe von Tumoren, die aufgrund ihrer Ausdehnung und insbesondere ihres destruierenden Tiefenwachstums eines interdisziplinären Therapiekonzepts bedürfen.

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

ABBILDUNG 1 Therapiealgorithmus zur Behandlung des BZK.^{49,61–64}

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.⁴⁴

- **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.^{45–47} Als „H-Zone“, also Zonen mit hohem Rezidivrisiko, werden Nase, Augenlider/Augenbrauen/periorbitale Bereiche, Lippen, Kieferwinkel, Schläfe und Ohren/periaurikuläre 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.⁴⁸

- **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 1).^{47,49} 86,88 Die diesbezüglich in der Tabelle 1 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.⁵⁰ 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 Tumorrund klar belegt. Sofern

TABELLE 1 Einteilung der Rezidivrisikostufen bei Basalzellkarzinomen (adaptiert nach⁴⁹).

	Hohes Rezidivrisiko*	Niedriges Rezidivrisiko
Horizontaler Tumordurchmesser und Lokalisation	- H-Zone** > 6 mm - M-Zone** > 10 mm - L-Zone** > 20 mm	- H-Zone < 6 mm - M-Zone < 10 mm - L-Zone < 20 mm
Begrenzung	Schlecht definiert	Gut definiert
Lokalrezidiv	Ja	Nein
(Histologischer) Subtyp	Sklerodermiform Infiltrativ Metatypisch Mikronodulär	Superfiziell Nodulär Adenoid Trabekulär Infundibulozystisch Zystisch Fibroepithelial (Pinkus-Tumor)
Tumor auf Radioderm	Ja	Nein
Perineurales Wachstum	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

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%.⁵¹

- Rezidive: Sofern einmal ein Rezidiv aufgetreten ist, ist das Risiko für ein weiteres Lokalrezidiv im Vergleich zu nicht vorbehandelten Primärfällen erhöht.^{50,52,53}
- 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.^{54,55}
- Histologischer Subtyp: Siehe Tabelle 1.
- Perineurale Invasion: BZK mit perineuraler Invasion werden mit einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert,⁵⁶ obwohl neuere Studien und Metaanalysen dies nicht bestätigten.^{57,58} In bisherigen Studien wurde jedoch das Ausmaß der perineuralen Invasion sowie die Größe des involvierten Nervs histologisch nicht quantifiziert, was möglicherweise die Variabilität dieses Parameters hinsichtlich des Rezidivrisikos erklären könnte. Aufgrund der unklaren Datenlage wird dieser Parameter daher vorerst weiter als Risikofaktor gewertet.

Bei Immunsuppression sowie bei genetischen Syndromen besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Zweitumoren. Immunsuppression erhöht das Risiko für die Entstehung eines BZK um das 4- bis 7-fache.⁵⁹ Basalzellkarzinome bei Organtransplantierten weisen jedoch keine erhöhte Aggressivität auf, wie bei Plattenepithelkarzinomen beschrieben.⁶⁰

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 tumor-adaptiertem 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)

Empfehlung

Unvollständig (R1) exzidierte BZK sollen als Therapie der ersten Wahl nachexzidiert werden. Bei unvollständig (R1) exzidierten BZK mit niedrigem Rezidivrisiko können auch nichtoperative Verfahren angeboten 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 ^{65–67}].

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.^{68,69}

Zur besseren Sichtbarkeit der Tumorgrenzen können bei unscharfen Randbefunden – insbesondere bei Rezidiven – präoperativ bildgebende Verfahren (Kapitel 3 „Diagnostik“) hilfreich sein.⁷⁰

Konventionelle Chirurgie des BZK

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.^{51,71,72} 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 Metaanalyse von 89 Publikationen, 10 261 Patienten und 16 066 soliden Niedrigrisiko-BZK < 2 cm Durchmesser zeigen.⁶³ In Abhängigkeit des tumorspezifischen Risikos für Lokalrezidive und/oder residualer 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.^{73,74}

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.⁷⁵ Bei Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Tabelle 1), 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 Schrumpfungsfenomenen 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.^{76,77} 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.^{65,78–80} Dennoch gibt es hierfür keine verlässlichen prädiktiven Indikatoren, und Rezidivtumoren können nach inkompletter Entfernung einen aggressiveren Wuchs aufweisen.^{81,82} 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.^{69,83} Alternativ kann bei inkomplett resezierten Hochrisiko-BZK eine Strahlentherapie eingesetzt werden, insbesondere, wenn Faktoren vorliegen, welche die praktische Durchführung einer erneuten Operation erschweren (Ausmaß der Re-OP, Komorbidität des Patienten).

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

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.^{41,84} 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% vs. 12,2%, p = 0,100; allerdings nur für Rezidivtumoren (n = 204) signifikant 3,9% vs. 13,5%, p = 0,023).⁸⁵ Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie ist insbesondere bei Tumoren indiziert, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit subklinischer Ausläufer und Rezidive einhergehen.^{41,86} Hierzu zählen auch Rezidivtumoren, die ausgedehnte subklinische Ausläufer aufweisen,⁸⁷ und deren Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung erneuter Rezidive zwischen 11,6% und 17,4% liegt.⁵²

Abgesehen vom höheren Risiko einer inkompletten Exzision kann eine konventionelle Chirurgie mit Sicherheitsabständen zu unnötig ausgedehnten Rekonstruktionen mit entsprechenden funktionell-ästhetischen Einbußen führen.⁸⁸

Flachexzision (Shave)

Empfehlung

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

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

Chirurgische Therapie von BZK der Augenlider

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

Operatives Vorgehen bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (lfBZK)

Empfehlung

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

Bei lfBZK, für die 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 Tumolvolumens erfolgen. Die Planung einer entsprechenden Behandlungsstrategie wie auch die Erfordernis einer präoperativen Bildgebung soll im Rahmen einer multidisziplinären Tumorkonferenz erfolgen.^{74,89}

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 auch des nicht lokal fortgeschrittenen BZK angeboten werden, wenn Kontraindikationen gegen eine OP bestehen oder eine OP nicht gewünscht wird. (*starker Konsens*)

Empfehlung

Die Strahlentherapie sollte postoperativ in Fällen, in denen eine *In-sano*-Resektion nicht möglich ist oder bei einer Perineuralscheideninfiltration (pn1) eines größeren Nervs empfohlen werden. (*starker Konsens*)

Empfehlung

Eine Strahlentherapie soll bei Patienten mit Syndromen und Autoimmunerkrankungen, die mit erhöhter Strahlenempfindlichkeit einhergehen, nicht angewandt werden (wie Basalzellkarzinom Syndrom, 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 nichtoperativen 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).^{52,90–98} 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).⁹⁹ 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.¹⁰⁰ 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: 19 x 3 Gy, bei Olschewski et al., 94% „exzellent“ oder „gut“;¹⁰¹ hypofraktioniertes Schema mit 3 x 10,2 Gy bei Abbattucci et al., 48% „gut“, 50% „akzeptabel“, 2% „schlecht“.¹⁰² Eine Metaanalyse von Lee et al. verglich das kosmetische Ergebnis von Exzision (24 Studien), Moh's Surgery (13 Studien), externer Strahlentherapie (*external-beam radiation therapy*, EBRT, 19 Studien) und Brachytherapie (7 Studien) bei insgesamt 21 371 Patienten mit NMSC (keine Unterscheidung zwischen BZK und PEK). Sie kamen zu dem Schluss, dass für T1-T2 N0-Tumoren Brachytherapie und Moh's Surgery der ERBT und konventionellen Exzision überlegen zu sein scheinen. Die lokale Krankheitskontrolle war ähnlich in allen vier Modalitäten.^{103,104}

Die Indikationsstellung zur Strahlentherapie soll die Lebenserwartung in Abhängigkeit des Auftretens von strahleninduzierten Zweitmalignomen berücksichtigen.¹⁰⁵ 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 allein dadurch relativiert wird.^{106–108}

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.¹⁰⁹ 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).^{90–98} 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 54 Gy) oder auch stark hypofraktionierte Schemata (5 bis 6 Gy 2 x pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy) angeboten werden.^{49,92,104} Allgemeine Empfehlungen zur Dosis: in der definitiven Situation normofraktioniert (1,8–2 Gy) bis zur biologisch äquivalenten Gesamtdosis (BED)₁₀ von 70–93,5 Gy und hypofraktioniert (2,1–5 Gy) bis BED₁₀ 56–88 Gy. Postoperativ könnte im Allgemeinen etwas tiefere Dosierung angewandt werden: normofraktioniert BED₁₀ 59,5–79,2 Gy und hypofraktioniert BED₁₀ 56–70,2 Gy.¹¹⁰

Die folgenden wenigen randomisierten Daten für den Vergleich einer Strahlentherapie gegen andere nichtoperative 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.¹¹¹ Des Weiteren hat eine kleine prospektive-randomisierte kontrollierte Studie mit 27 Patienten mit Augenlid-BZK gleiche Kontrollraten bei einer besseren Verträglichkeit der Bestrahlung in dieser Lokalisation gezeigt.¹¹²

Eine inkomplette Resektion (R1, R2) oder ein perineurales Wachstum sind mit hohen Lokalrezidivraten assoziiert.^{34,113,114} Obwohl prospektiv randomisierte Daten hierzu fehlen, ist es naheliegend, dass eine postoperative Strahlentherapie die lokale Tumorkontrolle bei inkompletter Resektion verbessern kann.^{37,115,116} 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.¹¹⁷ Eine Metaanalyse für R0 resezierte BZK mit perineuralem Wachstum konnte keine Verbesserung der Rezidivrate nach zusätzlicher adjuvanter Radiatio im Gegensatz zur Chirurgie alleine zeigen.⁵⁸ In bisherigen Studien wurde jedoch das Ausmaß der perineuralen Invasion sowie die Größe des involvierten Nervs histologisch nicht quantifiziert, was möglicherweise die Variabilität dieses Parameters hinsichtlich des Rezidivrisikos erklären könnte. Ein signifikanter Unterschied in der Prognose abhängig vom „Nervenkaliber“ konnte beim kutanen Plattenepithelkarzinoms nachgewiesen werden, sogenannte „extensive pn1“.¹¹⁸ Generell wird eine postoperative Radiotherapie am ehesten nur in Fällen von klinisch oder radiologisch nachgewiesenem makroskopischem perineuralem Wachstum empfohlen.¹¹⁰

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 erythematodes, Sklerodermie).

TOPISCHE THERAPIE

Externa

Zur Behandlung von Niedrigrisiko-BZK sowie von 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.⁶⁵ Zudem sind topische Therapieoptionen beim Vorliegen von multiplen (superfiziellen) BZK von Bedeutung.

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.¹¹⁹

Für das sBZK konnte in verschiedenen Studien eine Tumorfreiheit von 43% bis 100% gezeigt werden.¹²⁰ 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 (Relatives Risiko [RR] 0,84, 98%-KI 0,78–0,91; $p < 0,0001$). Auch die Nachsorge nach 5 Jahren zeigte ähnliche Ergebnisse.^{121,122} Eine weitere Studie mit 601 Patienten vergleicht die Anwendung von MAL-PDT mit Imiquimod und 5-Fluorouracil (5-FU). Hier konnte nach 3 Jahren eine Tumorfreiheit von 80% in der Imiquimod-Gruppe (95%-KI 71,6–85,7), 58% der MAL-PDT-Gruppe (95%-KI 47,8–66,9) sowie 68% der 5-FU-Gruppe gezeigt werden (95%-KI 58,1–76,3), wobei etwa 60% der BZK am Rumpf lokalisiert waren.¹²³

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.¹²⁴ Zudem kann es bei der Anwendung von Imiquimod zu Ggrippe-artigen Allgemeinsymptomen und lokalisierten Lymphknotenschwellungen kommen.

5-Fluorouracil (5-FU)

Empfehlung

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

5-Fluorouracil 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 4 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%-KI 66,8–79,4] für MAL-PDT, 83,4% [78,2–88,9] für Imiquimod, 80,1% [74,7–5,9] für 5-FU).¹²⁴ Auch die 3-Jahres-Daten dieser Studie zeigten das gleiche Ergebnis (Tumorfreiheit nach 36 Monaten: 58,0% für MAL-PDT [95%-KI 47,8–66,9], 79,7% für Imiquimod [95%-KI 71,6–85,7], 68,2% für 5-FU [95%-KI 58,1–76,3]).¹²³ Als Nebenwirkung ist insbesondere die Entzündungsreaktion im Anwendungsgebiet zu nennen, die mit Rötung, Schwellung, Schuppung, Blasenbildung bis hin zur Ulzeration sowie Schmerzen einhergehen kann.

Text gekürzt, das ausführliche Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

Diclofenac

Empfehlung

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

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

Remetinostat

Empfehlung

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

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

Photodynamische Therapie (PDT)

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 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 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, nichtkontrollierten, 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.¹²⁵ 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.^{126,127} 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.

Text gekürzt, das ausführliche Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

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*)

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

Laser

Empfehlung

Ablative (CO₂, 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*)

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

SYSTEMTHERAPIE

Empfehlung

Bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten BZK sollen in einem interdisziplinären Tumorboard neben der operativen Therapie auch andere lokale (Strahlentherapie, Elektrochemotherapie) oder systemische (*Hedgehog*-Inhibitoren, Immuntherapie mit anti-PD-1) Behandlungsoptionen diskutiert werden. Zudem soll die Möglichkeit des Einschlusses in eine klinische Studie geprüft werden. (*starker Konsens*)

Empfehlung

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten BZK, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem *Hedgehog*-Inhibitor aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit hiergegen haben, soll eine Therapie mit anti-PD-1 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. Zudem soll die Möglichkeit des Einschlusses in eine klinische Studie geprüft werden. (*starker Konsens*)

Empfehlung

Wenn bei lokal fortgeschrittenen BZK durch eine Systemtherapie eine Remission erzielt wurde, sollte die Resektabilität erneut evaluiert werden. (*starker Konsens*)

Metastasierte Basalzellkarzinome, 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).¹²⁸

Hedgehog-Inhibitoren (HHI)

Durch die Zulassung (FDA und EMA) von zwei HHI, bei denen es sich um spezifische Inhibitoren des *Smoothed*-Moleküls handelt, das bei der Entwicklung von BZK eine entscheidende Rolle spielt, wurde im Jahre 2012 eine neue Ära der systemischen Therapie eingeleitet. *Hedgehog*-Inhibitoren wurden für das mBZK und das lfbZK in Studien eingesetzt und nachfolgend zugelassen (mBZK: Vismodegib; lfbZK: Sonidegib, Vismodegib). Anzumerken ist hier allerdings, dass vor den Studien der HHI 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 HHI, 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.¹²⁹ 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.¹³⁰ 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.¹³¹ In einer STEVIE-Aktualisierung im Oktober 2017 zeigte sich bei 1215 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.¹³² Aus den nun vor-

liegenden Langzeitdaten geht hervor, dass die 26 mit dem genannten HHI behandelten Patienten (150 mg/Tag) im Vergleich zum Placeboarm (n = 15) eine signifikant niedrigere Anzahl an neu aufgetretenen resezierbaren BZK aufwies.¹³³ Bei der Mehrzahl der Patienten wurde die Therapie mit Vismodegib wegen Nebenwirkungen unterbrochen. Eine Subgruppe der Studienteilnehmer (n = 18) erhielt die Möglichkeit, den HHI über einen Zeitraum von 36 Monaten einzunehmen. Nur drei 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.^{132,133} Frühere Beobachtungen bezüglich eines gehäuft auftretens von Plattenepithelkarzinomen konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.¹³⁴ Aufgrund des unter Langzeittherapie besonderen medikamentösen Nebenwirkungsspektrums und einer im Vergleich zu anderen BZK-Formen deutlich niedrigeren Arzneimittelresistenz gegenüber HHI erscheint eine intermittierende Gabe von Vismodegib bei dieser Hochrisikogruppe sinnvoll.^{133,135}

Der zweite zugelassene und im Jahre 2017 auch in Deutschland in den Markt eingeführte HHI, 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.¹³⁶ 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 länger als 6 Monate an. In der letzten BOLT-Aktualisierung vom August 2017.¹³⁷ 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). Es traten keine neuen, bisher nicht berichteten Nebenwirkungen auf.

Die Therapie mit HHI kann nebenwirkungsreich und für Patienten belastend sein. Dennoch wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten (gemessen anhand Skindex-16) unter Therapie gezeigt.^{138,139} Aufgrund der erheblichen therapie-assoziierten Nebenwirkungen, welche die durchschnittliche Therapiedauer auf 6 Monate begrenzt, wurden intermittierende Dosierungen bei Patienten mit multiplen BZK getestet.¹⁴⁰ Eine Gruppe erhielt vier Zyklen von 150 mg Vismodegib für 12 Wochen, gefolgt von 8 Wochen Therapiepause (n = 116). Eine

andere Gruppe erhielt zunächst 150 mg Vismodegib für 24 Wochen und anschließend drei Zyklen von je 8 Wochen Therapiepause, gefolgt von 8 Wochen Therapie (n = 113). Die Ansprechrate war mit 63% beziehungsweise 54% in beiden Gruppen vergleichbar mit der Dauertherapie, die Verträglichkeit der Therapie war ebenfalls nicht eindeutig gegenüber der Dauertherapie verbessert, wobei die Therapieadhärenz während der 72-wöchigen Therapie immerhin bei > 50% lag. Aufgrund dieser Daten und der aufgrund allgemeiner klinischer Erfahrung schlecht tolerierbaren Dauertherapie hat sich eine Intervalltherapie aus 12 Wochen Therapie und 8 Wochen Pause als aktuell praktikabelstes Therapieregime etabliert.

In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse wurden Ansprechraten und Nebenwirkungsprofile der HHI aus 22 klinischen Studien mit insgesamt 2384 Patienten evaluiert.¹⁴¹ Hier zeigte sich, dass HHI im Allgemeinen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BZK eine Ansprechrate von 65% und eine Krankheitskontrolle (CR, PR, SD) von 95% erzeugten. Alle histologischen Subtypen zeigten ein ähnliches Therapieansprechen.^{142,143} Auch spezielle Lokalisationen, wie periokuläre oder periorale BZK zeigen ähnlich gute Ansprechraten.^{144–146} Für Vismodegib zeigten sich Ansprechraten von 74% (lfBZK) beziehungsweise 41% (mBZK), während diese für Sonidegib bei 50% (lfBZK) beziehungsweise 14% (mBZK) lagen, wobei jedoch die analysierte Studienlage für Sonidegib (2 Studien, insgesamt 237 Patienten) im Vergleich zu Vismodegib (20 Studien, insgesamt 2147 Patienten) deutlich schlechter ist und sich die Messparameter zur Bewertung eines Therapieansprechens teils unterschieden. Insofern ist eine vergleichende Beurteilung der Wirksamkeit beider Substanzen schwierig, zumal die Substanzen bislang nicht im direkten Vergleich gegeneinander getestet wurden.¹⁴⁷ Das Nebenwirkungsprofil beider Substanzen scheint ebenfalls leicht unterschiedlich zu sein (mehr Muskelspasmen, Alopezie und Geschmacksveränderungen unter Vismodegib, mehr Nausea, Appetitverlust und Diarrhöen unter Sonidegib); die Therapieadhärenz unterschied sich mit jeweils durchschnittlich 6 Monaten für beide Substanzen jedoch nicht. Zusammengefasst erlaubt die Studienlage derzeit keine Aussage zur Überlegenheit eines HHI gegenüber dem anderen.

Zudem wurde eine neoadjuvante Therapie mit Vismodegib untersucht.¹⁴⁸ Hierbei erhielten 55 Patienten, deren Tumoren nur mit erheblicher funktioneller oder kosmetischer Beeinträchtigung operierbar waren, vor einer geplanten OP eine Vismodegib-Therapie (150 mg täglich für 4–10 Monate). Bei 80% der Patienten konnte anschließend eine weniger beeinträchtigende Operation gewählt werden, 50% der Patienten zeigten histologisch eine Komplettremission nach HHI-Therapie, von denen die überwiegende Zahl dann keine OP mehr benötigte. Eine vergleichbare Studie erzielte ähnliche Ergebnisse.¹⁴⁹

Zum Nebenwirkungsmanagement gibt es erste Studien, die auf eine Reduktion der Muskelkrämpfe bei gleichzeitiger Einnahme von L-Carnitin (zum Beispiel 500 mg 2 x

tgl.) hinweisen. Ebenso wurde der Einsatz von Calcium-Kanalblockern, wie Amlodipin, sowie Substanzen wie Gabapentin und Chinin diskutiert.^{150,151} Hier können aufgrund fehlender größerer Studienlage noch keine abschließenden Empfehlungen gegeben werden.

Immuncheckpoint-Inhibitoren

Basalzellkarzinome 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 therapienaiven und auch therapierefraktären (also mit HHI erfolglos vorbehandelten) Patienten mit fortgeschrittenen BZK wurden Studien mit verschiedenen Anti-PD-1-Antikörpern durchgeführt.

Eine Phase-II-Zulassungsstudie mit dem PD1-Antikörper Cemiplimab, die bei Patienten mit laBZK und mBZK nach erfolgloser Therapie mit HHI durchgeführt wurde, zeigte Ansprechraten von 31% und Komplettremission bei 6% der Patienten (n = 84 Patienten, 350 mg Cempilimab alle 3 Wochen).¹⁵² Diese Ergebnisse führten zur Zweitlinien-Zulassung von Cemiplimab bei Patienten mit lfBZK oder mBZK, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.

Kleinere Studien wurden auch mit Nivolumab oder Pembrolizumab in dieser Indikation durchgeführt, die teilweise noch nicht abgeschlossen sind.^{153–155} Auch hier wurden ähnlich moderate Ansprechraten von bis zu 3% Komplettremission und 19%–44% partielle Remission berichtet. Eine kombinierte Therapie mit HHI plus Pembrolizumab führte überraschenderweise nicht zu einer erhöhten Remissionsrate, obwohl HHI durchaus immunstimulatorische Wirkungen haben.¹⁵⁴

Elektrochemotherapie (ECT)

Empfehlung

Bei lokal fortgeschrittenen BZK, bei denen eine Strahlentherapie und/oder systemische Therapie bereits erfolglos durchgeführt wurde oder kontraindiziert ist, kann eine Elektrochemotherapie angeboten werden. *(starker Konsens)*

Empfehlung

Bei Patienten mit Basalzellkarzinomsyndrom kann eine Elektrochemotherapie angeboten werden. *(starker Konsens)*

Bei der ECT handelt es sich um ein nichtthermisches Tumorablationsverfahren. Durch elektrische Impulse mit speziellen Nadelelektroden werden Zellmembranen für Chemotherapeutika, meistens Bleomycin oder Cisplatin, vorübergehend durchlässiger gemacht (Elektroporation).¹⁵⁶ Das Verfahren wird zur unspezifischen

Behandlung fortgeschrittener Tumoren und kutaner Metastasen verschiedenster Primärtumorarten eingesetzt. Auch epitheliale Tumoren, darunter das BZK, können mit diesem Verfahren behandelt werden, was in mehreren Fallserien gezeigt wurde.^{157,158} In einer randomisierten Studie zeigte sich eine Komplettremission bei 87,5% der mit Elektrochemotherapie behandelten BZK, wobei 12% der Läsionen eine zweite Anwendung der ECT benötigten.¹⁵⁹ In dieser Studie war die ECT statistisch der OP nicht unterlegen. Diese Ergebnisse wurden in einer kürzlich erschienenen Registerstudie bestätigt: hier zeigte sich bei 623 BZK bei 330 Patienten eine Komplettremissionsrate von 81%.¹⁶⁰ Auch andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse.^{161,162} Das kosmetische Resultat nach ECT wird von Patienten hervorragend bewertet.¹⁶³ Insofern hat sich die ECT als weitere Therapieoption vor allem bei Patienten mit lfBZK, die keine weitere Therapieoption mehr haben, etabliert.

Die ECT bildet zudem eine gute Therapieoption bei Patienten mit multiplen BZK, vor allem auch beim Basalzellkarzinomsyndrom.¹⁶⁴

THERAPIE ÄLTERER PATIENTEN

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

PRÄVENTION

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

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*, lfBZK, 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 Basalzellkarzinomsyndrom oder auch chronisch immunsupprimierte Patienten – sollen sich vor übermäßiger Sonneneexposition schützen. (*starker Konsens*)

Dieses Kapitel ist in der AWMF-Langfassung nachzulesen.

AFFILIATIONS

- ¹Hautklinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz
- ²Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz
- ³Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
- ⁴Hautarzt- und Lehrpraxis, Konstanz
- ⁵CentroDerm, Wuppertal
- ⁶Fakultät für Gesundheit, Universität Witten-Herdecke
- ⁷Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin
- ⁸Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen
- ⁹Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie, Universitätsmedizin Rostock
- ¹⁰Hautärzte und Laserzentrum, Landau (Pfalz)
- ¹¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- ¹²Zentrum für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Köln
- ¹³Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Gießen
- ¹⁴Labor für Dermatohistologie und Oralpathologie, München
- ¹⁵Klinik für Augenheilkunde, Klinikum Chemnitz
- ¹⁶Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen
- ¹⁷Radiologie, Rems-Murr-Klinikum Winnenden
- ¹⁸Plastische und ästhetische Chirurgie, Klinikum Gütersloh
- ¹⁹Hautklinik, Hauttumorzentrum, Klinikum Ludwigshafen
- ²⁰Dermatologie Wiesbaden, Wiesbaden
- ²¹Klinik für Dermatologie, Allergologie und Phlebologie, Klinikum Bremerhaven
- ²²Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Berlin
- ²³Praxis für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Halle
- ²⁴Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Helios Klinikum Hildesheim
- ²⁵Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- ²⁶Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Augsburg
- ²⁷Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig
- ²⁸Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt

DANKSAGUNG

Open access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

INTERESSENKONFLIKT

Siehe AWMF-Leitlinienreport online.

ORCID

Berenice M. Lang  <https://orcid.org/0000-0002-4679-3777>

Christoph Löser  <https://orcid.org/0000-0001-7028-3446>

Julia Welzel  <https://orcid.org/0000-0002-6099-7418>

Stephan Grabbe  <https://orcid.org/0000-0002-6863-8719>

LITERATUR

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166:1069-80
2. Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, et al. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell* 2015;16:400-12
3. Kossard S, Epstein EH, Cerio J, et al. Basal cell carcinoma. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A: *Skin Tumours: Pathology and Genetics. World Health Organization Classification of Tumours*. IARC Press, 2006; 13-20
4. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017 (DOI: 10.17886/rkipubl-2017-007)
5. Krebsregister RLP Bericht 2017: Nicht-melanozytäre Hauttumore (C44), https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/C44_2017.pdf "accessed on December 1, 2023"
6. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in basal cell carcinoma incidence and identification of high-risk subgroups, 1998–2012. *JAMA Dermatol* 2015;151:976-98
7. Leiter U, Keim U, Eigentler T, et al. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol* 2017;137(9):1860-1867
8. Chahal HS, Rieger KE, Sarin KY. Incidence ratio of basal cell carcinoma to squamous cell carcinoma equalizes with age. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(2):353-354
9. Rubin AL, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2262-2269
10. Lobeck A, Weiss C, Orouji A, et al. Betrachtung des dermatologischen Patientenkollektivs an einem Hauttumorzentrum in Deutschland. *Hautarzt* 2017;68:377-384
11. Schäfer I, Reusch M, Siebert J, et al. Health care characteristics of basal cell carcinoma in Germany: the role of insurance status and socio-demographic factors. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12(9):803-11
12. Ling G, Ahmadian A, Persson A, et al. PATCHED and p53 gene alterations in sporadic and hereditary basal cell cancer. *Oncogene* 2001;20:7770-8
13. Bonilla X, Parmentieri L, King B, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2016;48(4):398-406
14. Krickler A, Weber M, Sitas F, et al. Early Life UV and Risk of Basal and Squamous Cell Carcinoma in New South Wales, Australia. *Photochem Photobiol* 2017;93(6):1483-1491
15. Krickler A, Armstrong BK, English DR, et al. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995;60:489-94
16. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996;73:1447-54
17. Lashway SG, Worthen ADM, Abuasbeh JN, et al. A meta-analysis of sunburn and basal cell carcinoma risk. *Cancer Epidemiol* 2023;85:102379
18. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, et al. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e5909
19. Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, et al. Occupational UV-exposure is a Major Risk Factor for Basal Cell Carcinoma: Results of the Population-Based Case-Control Study FB-181. *J Occup Environ Med* 2018;60(1):36-43
20. Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational UV-irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiologic literature. *Br J Dermatol* 2011;165(3):612-25
21. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational UV-light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011;164:291-307
22. Wissenschaftliche Begründung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales (2013) Plattenepithelkarzinome oder multiple Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung. *GMBI*35: 671-690
23. Christensen E, Mjones P, Grimstad Ø, et al. Diagnostic Accuracy in Subtyping Basal Cell Carcinoma by Clinical Diagnosis Compared with Punch Biopsy. *Acta Derm Venereol* 2016;96(6):862-3
24. Roozeboom MH, Kreukels H, Nelemans PJ, et al. Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy. *Acta Derm Venereol* 2015;95(8):996-8
25. Humphreys TR, Shah K, Wysong A, et al. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: When is imaging necessary? *J Am Acad Dermatol* 2017;76: 591-607
26. Hay A, Strahan JE, Torres A, Kim JY. Basal cell carcinoma with calvarium invasion. *Dermatol Surg* 2011;37:399-401
27. Kleydman Y, Manolidis S, Ratner D. Basal cell carcinoma with intracranial invasion. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1045-1049
28. Bier G, Hoffmann V, Kloth C, et al. CT imaging of bone and bone marrow infiltration in malignant melanoma – challenges and limitations for clinical staging in comparison to 18FDG-PET/CT. *Eur J Radiol* 2016;85:732-738
29. Mitchell DG, Burk DL, Vinitski S, Rifkin MD. The biophysical basis of tissue contrast in extracranial MR imaging. *Am J Radiol* 1987;149:831-837
30. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, et al. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23(3-4):389-402
31. Niazi ZB, Lamberty BG. Perineural infiltration in basal cell carcinomas. *Br J Plast Surg* 1993;46(2):156-7
32. Mohs FE, Lathrop TG. Modes of spread of cancer of skin. *AMA Arch Derm Syphilol* 1952;66(4):427-39
33. Ballanythe AJ, McCarten AB, Ibanez ML. The extension of cancer of the head and neck through peripheral nerves. *Am J Surg* 1963;106:651-67
34. Ratner D, Lowe L, Johnson TM, Fader DJ. Perineural spread of basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery. *Cancer* 2000;88(7):1605-13
35. Martin RC 2nd, Edwards MJ, Cawte TG, et al. Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. *Cancer* 2000;88(6):1365-9
36. Galloway TJ, Morris CG, Mancuso AA, et al. Impact of radiographic findings on prognosis for skin carcinoma with clinical perineural invasion. *Cancer* 2005;103:1254-125
37. McCord MW, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Skin cancer of the head and neck with clinical perineural invasion. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000;47:89-93
38. Nguyen KP, Knuiman J, van Erp PEJ, et al. Standard step sectioning of skin biopsy specimen diagnosed as superficial basal cell carcinoma frequently yields deeper and more aggressive subtypes. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:351-353
39. Genders RE, Kuizinga MC, Teune TM, et al. Does biopsy accurately assess basal cell carcinoma (BCC) subtype? *J Am Acad Dermatol* 2016;74:758-7603
40. Böhringer A, Adam P, Schnabl S, et al. Analysis of incomplete excisions of basal-cell carcinomas after breadloaf microscopy compared with 3D-microscopy: a prospective randomized and blinded study. *J Cutan Pathol* 2015;42:542-553
41. Löser CR, Rompel R, Möhrle M, et al. S1 guideline: microscopically controlled surgery (MCS). *J Dtsch Dermatol Ges* 2015. 13, 942-51
42. Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN, et al. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell* 2015;16:400-412
43. Armstrong LTD, Magnusson MR, Guppy MPB. Risk factors for recurrence of facial basal cell carcinoma after surgical excision:

- a follow-up analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2017;70(12): 1738-1745
44. Frerich B, Prall F. Basalzellkarzinom der Gesichts und Kopfhaut. Update der Therapieverfahren. *MKG-Chirurg* 2018;11:49-63
 45. Dubin N, Kopf AW. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1983;119:373-377
 46. Rigel DS, Robins P, Friedman RJ. Predicting recurrence of basal-cell carcinomas treated by microscopically controlled excision: a recurrence index score. *J Dermatol Surg Oncol* 1981;7: 807-810
 47. Bogelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2007;87:330-334
 48. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002;147(1):41-7
 49. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell Skin Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:574-597
 50. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17(9):713-8
 51. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:574-8
 52. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15(3):315-28 und 15: 424-431
 53. Tischendorf L. *Kliniksbezogene retrospektive Studie zum Wandel von Prognose und prognostisch relevanten Faktoren operativ behandelter Mund-, Kiefer- und Gesichtstumoren zwischen 1948 und 1982*. Medizinische Dissertation B, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 1991. <https://d-nb.info/1143595866/34> "accessed on December 1, 2023"
 54. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 1996. 88(24):1848-53
 55. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, et al. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000;136(8):1007-11
 56. Abushukur Y, Ibrahim Y, Cascardo C, Keeley J, Knackstedt T. Basal Cell Carcinoma With Perineural Invasion: A Systematic Review and Pooled Survival Analysis. *Dermatol Surg*. 2022;48(11): 1159-1165
 57. Hill MJ, Hoegler KM, Zhou AE, Snow CR, Khachemoune A. A systematic review of the incidence of basal cell carcinoma with perineural invasion: conventional pathology versus Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(2):127-132
 58. Ash MM, Lacy FA, Patel J, Varma R. Surgery Alone (Without Adjuvant Radiation) Adequately Treats Histologic Perineural Basal Cell Carcinomas: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Dermatol Surg*. 2023;49(1):1-7
 59. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther*. 2000;7:147-56
 60. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2010;90(6):683-7
 61. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol* 2006;16(4):394-401
 62. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159(1):35-48.
 63. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(4):1222-31
 64. Reinhold U, Dirschka T, Kurzen H, et al. Praxisnaher Behandlungspfad Basalzellkarzinom. *Der Deutsche Dermatologe* 2016;10: suppl. 1-12.
 65. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014;24:312-29
 66. Kauvar AN, Cronin T, Roenigk R, et al. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg* 2015;41:550-71
 67. Fukumoto T, Fukumoto R, Oka M, Horita N. Comparing treatments for basal cell carcinoma in terms of long-term treatment-failure: a network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(11):2050-2057
 68. Abramson AK, Krasny MJ, Goldman GD. Tangential shave removal of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2013;3:387-92
 69. Kofler L, Häfner HM, Schulz C, et al. Chirurgische Techniken in der Therapie des Basalzellkarzinoms – eine prospektive Untersuchung. *Hautarzt*. 2020;71(12):960-968
 70. Venturini M, Gualdi G, Zanca A, et al. A new approach for presurgical margin assessment by reflectance confocal microscopy of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2016;174:380-5
 71. Kofler L, Breuninger H, Schreiber RH, et al. Three-dimensional histology vs. serial section histology in the treatment of primary basal cell carcinoma: a randomized, prospective, blinded study of 569 tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(6):1323-1330
 72. Fraga SD, Besaw RJ, Murad F, et al. Complete Margin Assessment Versus Sectional Assessment in Surgically Excised High-Risk Keratinocyte Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Surg*. 2022;48(7):704-710
 73. Nahhas AF, Scarbrough CA, Trotter S. A Review of the Global Guidelines on Surgical Margins for Nonmelanoma Skin Cancers. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017;10:37-46
 74. Newlands C, Currie R, Memon A, et al. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130:S125-S132
 75. Ito T, Inatomi Y, Nagae K, et al. Narrow-margin excision is a safe, reliable treatment for well-defined, primary pigmented basal cell carcinoma: an analysis of 288 lesions in Japan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(9):1828-31
 76. Blasco-Morente G, Garrido-Colmenero C, Pérez-López I, et al. Study of shrinkage of cutaneous surgical specimens. *J Cutan Pathol* 2015;42:253-7
 77. Kerns MJ, Darst MA, Olsen TG, et al. Shrinkage of cutaneous specimens: formalin or other factors involved? *J Cutan Pathol* 2008;35:1093-6
 78. Masud D, Moustaki M, Staruch R, Dheansa B. Basal cell carcinoma: Risk factors for incomplete excision and results of re-excision. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69:652-6
 79. Bozan A, Gode S, Kaya I, et al. Long-term Follow-up of Positive Surgical Margins in Basal Cell Carcinoma of the Face. *Dermatol Surg* 2015;41:761-7
 80. Borghi A, Corazza M, Ricci M, et al. Basal cell carcinoma incompletely excised: a case-control study on recurrence. *G Ital Dermatol Venereol* 2016;151:145-53
 81. Boulinguez S, Grison-Tabone C, Lamant L, et al. Histological evolution of recurrent basal cell carcinoma and therapeutic implications for incompletely excised lesions. *Br J Dermatol* 2004;151:623-6
 82. Angulo J, Serra-Guillén C, Traves V, et al. Mohs micrographic surgery for repeat excision of basal cell carcinomas on the head with positive margins. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:797-804
 83. Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol* 2000;136:1318-24
 84. Lacerda PN, Lange EP, Luna NM, et al. Recurrence rate of basal cell carcinoma among different micrographic surgery techniques: systematic review with meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1178-1190
 85. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014;50(17):3011-20

86. Sin CW, Barua A, Cook A. Recurrence rates of periocular basal cell carcinoma following Mohs micrographic surgery: a retrospective study. *Int J Dermatol* 2016;55(9):1044-7
87. Hoorens I, Batteuw A, Van Maele G, et al. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma: evaluation of the indication criteria and predictive factors for extensive subclinical spread. *Br J Dermatol* 2016;174(4):847-52
88. Wain RA, Tehrani H. Reconstructive outcomes of Mohs surgery compared with conventional excision: A 13-month prospective study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68(7):946-52
89. Lohuis PJ, Joshi A, Borggreven PA, et al. Aggressive basal cell carcinoma of the head and neck: challenges in surgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:3881-3889
90. Veness MJ, Chong L, Tiver K, Gebiski V. Basal cell carcinoma of the nose: an Australian and New Zealand radiation oncology patterns-of-practice study. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008;52:382-93
91. Bhatnagar A, Patel R, Werschler WP, et al. High-dose Rate Electronic Brachytherapy: A Nonsurgical Treatment Alternative for Nonmelanoma Skin Cancer. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016;9(11):16-22
92. Valeriani M, Nicosia L, Agolli L, et al. Mono- and Bi-weekly Hypofractionated Radiation Therapy for the Treatment of Epithelial Skin Cancer in Very Elderly Patients. *Anticancer Res* 2017;37(2):825-830
93. Piccinno R, Benardon S, Gaiani FM, et al. Dermatologic radiotherapy in the treatment of extensive basal cell carcinomas: a retrospective study. *J Dermatolog Treat* 2017;28(5):426-430
94. Delishaj D, Rembielak A, Manfredi B, et al. Non-melanoma skin cancer treated with high-dose-rate brachytherapy: a review of literature. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8(6):533-540
95. Ballester-Sánchez R, Pons-Llanas O, Candela-Juan C, et al. Electronic brachytherapy for superficial and nodular basal cell carcinoma: a report of two prospective pilot trials using different doses. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8(1):48-55
96. Duinkerken CW, Lohuis PJ, Heemsbergen WD, et al. Orthovoltage for basal cell carcinoma of the head and neck: Excellent local control and low toxicity profile. *Laryngoscope* 2016;126(8):1796-802
97. Pampena R, Palmieri T, Kyrgidis A, et al. Orthovoltage radiotherapy for nonmelanoma skin cancer (NMSC): Comparison between 2 different schedules. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(2):341-7
98. Rishi A, Hui Huang S, O'Sullivan B, et al. Outcome following radiotherapy for head and neck basal cell carcinoma with 'aggressive' features. *Oral Oncol* 2017;72:157-164
99. Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76(1):100-6
100. Cho M, Gordon L, Rembielak A, Woo TC. Utility of radiotherapy for treatment of basal cell carcinoma: a review. *Br J Dermatol* 2014;171(5):968-73
101. Olschewski T, Bajor K, Lang B, et al. Radiotherapy of basal cell carcinoma of the face and head: Importance of low dose per fraction on long-term outcome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(2):124-30
102. Abbattuoli JS, Boulier N, Laforge T, Lozier JC. Radiation therapy of skin carcinomas: results of a hypofractionated irradiation schedule in 675 cases followed more than 2 years. *Radiother Oncol* 1989;14(2):113-9
103. Lee CT, Lehrer EJ, Aphale A, Lango M, Galloway TJ, Zaorsky NG. Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: An international meta-analysis of 58 studies with 21,000 patients. *Cancer*. 2019;125(20):3582-3594
104. Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, Galloway TJ. Skin Cancer Brachytherapy vs External beam radiation therapy (SCRiBE) meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2018;126(3):386-393
105. Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4(8):462-9
106. McKeown SR, Hatfield P, Prestwich RJ, et al. Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. *Br J Radiol* 2015;88(1056):20150405
107. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. 2003. *Radiat Res* 2012;178(2):AV146-72
108. Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, et al. No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials. *J Clin Oncol* 2015;33(15):1640-6
109. Schulte KW, Lippold A, Auras C, et al. Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(6):993-1001
110. Likhacheva A, Awan M, Barker CA, et al. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(1):8-20
111. Hall VL, Leppard BJ, McGill J, et al. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol* 1986;37(1):33-4
112. Garcia-Martin E, Gil-Arribas LM, Idoipe M, et al. Comparison of imiquimod 5% cream versus radiotherapy as treatment for eyelid basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol* 2011;95(10):1393-6
113. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(3):458-63
114. Brown CI, Perry AE. Incidence of perineural invasion in histologically aggressive types of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2000;22(2):123-5
115. Gupta A, Veness M, De'Ambrosio B, et al. Management of squamous cell and basal cell carcinomas of the head and neck with perineural invasion. *Australas J Dermatol* 2016;57(1):3-13
116. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* 2009;119(10):1994-9
117. Swanson EL, Amdur RJ, Mendenhall WM, et al. Radiotherapy for basal cell carcinoma of the medial canthus region. *Laryngoscope* 2009;119(12):2366-8
118. Massey PR, Wang DM, Murad F, et al. Extensive Perineural Invasion vs Nerve Caliber to Assess Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Prognosis. *JAMA Dermatol*. 2023;159(12):1332-1338
119. Geisse J, Caro I, Lindholm J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):722-33
120. Love E, Bernhard J, Bordeaux J. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma-systematic review. *Arch Derm* 2009;145(12):1431-1438
121. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:96-105
122. Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, et al. Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol* 2017;137:614e619
123. Roozeboom MH, Arits AH, Mosterd K, et al. Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol* 2016;136(8):1568-74
124. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(7):647-54
125. Wiegell SR, Skødt V, Wulf HC. Daylight-mediated photodynamic therapy of basal cell carcinomas – an explorative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(2):169-75

126. Collier NJ, Ali FR, Lear JT. Efficacy of photodynamic therapy for treatment of basal cell carcinoma in organ transplant recipients. *Lasers Med Sci* 2015;30(4):1407-9
127. Alter M, Hillen U, Leiter U, et al. Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(9):863-74
128. McCusker M, Basset-Sequin N, Dummer R, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014;50:774-78314
129. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171-9
130. Sekulic A, Migden MR, Basset-Sequin N, et al. ERIVANCE BCC Investigators. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMS Cancer* 2017;17:332
131. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Pri-mary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017;86:334-348
132. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(23):2180-8
133. Tang JY, Ally MS, Chanana AM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1720-1731
134. Mohan SV, Chang J, Li S, et al. Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol* 2016;152(5):527-32
135. Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, et al. Smoothened variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2015;27(3):342-53
136. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:716-28
137. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 bolt study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(3):372-381
138. Hansson J, Bartley K, Karagiannis T, et al. Assessment of quality of life using Skindex-16 in patients with advanced basal cell carcinoma treated with vismodegib in the STEVIE study. *Eur J Dermatol* 2018;28(6):775-783
139. Schadendorf D, Hauschild A, Fosko S, et al. Quality-of-life analysis with intermittent vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas: patient-reported outcomes from the MIKIE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):e526-e529
140. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):404-412
141. Nguyen A, Xie P, Litvinov IV, Lefrançois P. Efficacy and Safety of Sonic Hedgehog Inhibitors in Basal Cell Carcinomas: An Updated Systematic Review and Meta-analysis (2009-2022). *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(3):359-374
142. Fosko SW, Chu MB, Armbrecht E, et al. Efficacy, rate of tumor response, and safety of a short course (12-24 weeks) of oral vismodegib in various histologic subtypes (infiltrative, nodular, and superficial) of high-risk or locally advanced basal cell carcinoma, in an open-label, prospective case series clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):946-954
143. Dummer R, Lear JT, Guminski A, et al. Efficacy of sonidegib in histologic subtypes of advanced basal cell carcinoma: Results from the final analysis of the randomized phase 2 Basal Cell Carcinoma Outcomes With LDE225 Treatment (BOLT) trial at 42 months. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):1162-1164
144. Kahana A, Unsworth SP, Andrews CA, et al. Vismodegib for Preservation of Visual Function in Patients with Advanced Periorcular Basal Cell Carcinoma: The VISORB Trial. *Oncologist*. 2021;26(7):e1240-e1249
145. Gershoni A, Tiosano A, Ben Ishai M, et al. Vismodegib improves quality of life in patients with periorcular locally advanced basal cell carcinoma: subgroup analysis, STEVIE trial. *Eye (Lond)*. 2022;36(2):407-413
146. Ben Ishai M, Tiosano A, Fenig E, Ben Simon G, Yassur I, et al. Outcomes of Vismodegib for Periorcular Locally Advanced Basal Cell Carcinoma From an Open-label Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(7):749-755
147. Gutzmer R, Robert C, Loquai C, et al. Assessment of various efficacy outcomes using ERIVANCE-like criteria in patients with locally advanced basal cell carcinoma receiving sonidegib: results from a preplanned sensitivity analysis. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1244
148. Bertrand N, Guerreschi P, Basset-Sequin N, et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study): Neoadjuvant Vismodegib in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma. *EclinicalMedicine*. 2021;35:100844
149. Soon SL, Ibrahim SF, Arron ST. A randomized phase II study evaluating vismodegib as neoadjuvant treatment of basal cell carcinoma preceding Mohs micrographic surgery: results and lessons learned. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):208-209
150. Lacouture ME, Dréno B, Ascierto PA, et al. Characterization and management of Hedgehog pathway inhibitor-related adverse events in patients with advanced basal cell carcinoma. *Oncologist*. 2016;21(10):1218-1229
151. Bossi P, Ascierto PA, Basset-Sequin N, et al. Long-term strategies for management of advanced basal cell carcinoma with hedgehog inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;189:104066
152. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):848-857
153. Véron M, Chevreton S, Grob JJ, et al. Safety and efficacy of nivolumab, an anti-PD1 immunotherapy, in patients with advanced basal cell carcinoma, after failure or intolerance to sonic Hedgehog inhibitors: UNICANCER AcSé NIVOLUMAB trial. *Eur J Cancer*. 2022;177:103-111
154. Chang ALS, Tran DC, Cannon JGD, et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):564-566
155. Ishii M, Hirai I, Tanese K, et al. Anti-PD-1 antibody therapy for epithelial skin malignancies: An investigator-initiated, open-label, single-arm, multicenter, phase II clinical trial (NMSC-PD1 Study). *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(44):e22913
156. Reinhold U. Electrochemotherapy for primary skin cancer and skin metastasis re-lated to other malignancies. *Anticancer Drugs*. 2011;22(8):711-8
157. Kreuter A, van Eijk T, Lehmann P, et al. Electrochemotherapy in advanced skin tumors and cutaneous metastases - a retrospective multicenter analysis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(4):308-15
158. Jamsek C, Sersa G, Bosnjak M, Groselj A. Long term response of electrochemotherapy with reduced dose of bleomycin in elderly patients with head and neck non-melanoma skin cancer. *Radiol Oncol*. 2020;54(1):79-85
159. Clover AJP, Salwa SP, Bourke MG, et al. Electrochemotherapy for the treatment of primary basal cell carcinoma; A randomised control trial comparing electrochemotherapy and surgery with five year follow up. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(5):847-854
160. Bertino G, Muir T, Odili J, et al. Treatment of Basal Cell Carcinoma with Electrochemotherapy: Insights from the InspECT Registry (2008-2019). *Curr Oncol*. 2022;29(8):5324-5337
161. Hendel K, Jemec GBE, Haedersdal M, Wiegell SR. Electrochemotherapy with bleomycin for basal cell carcinomas: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):2208-2215

162. Clover AJP, de Terlizzi F, Bertino G, et al. Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous malignancy: Outcomes and subgroup analysis from the cumulative results from the pan-European International Network for Sharing Practice in Electrochemotherapy database for 2482 lesions in 987 patients (2008-2019). *Eur J Cancer*. 2020;138:30-40
163. Lyons P, Kennedy A, Clover AJP. Electrochemotherapy and basal cell carcinomas: First-time appraisal of the efficacy of electrochemotherapy on survivorship using FACE-Q. *JPRAS Open*. 2020 25;27:119-128
164. Kis E, Baltás E, Kinyó A, et al. Successful treatment of multiple basalomas with bleomycin-based electrochemotherapy: a case series

of three patients with Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Derm Venereol* 2012;92(6):648-51

How to cite this article: Lang BM, Balermipas P, Bauer A, et al. S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut (Aktualisierung 2023). *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2024;22:1697–1716.
https://doi.org/10.1111/ddg.15566_g