
Photodynamische Therapie des Basalzellkarzinoms: Segen oder Fluch?

Das Basalzellkarzinom ist der häufigste helle Hautkrebs mit weltweit weiterhin wachsender Inzidenz. Eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung tritt nur selten auf, das lokal aggressive Wachstum allerdings verursacht kosmetische und teils funktionelle Probleme. An Popularität gewinnt hier die Photodynamische Therapie.

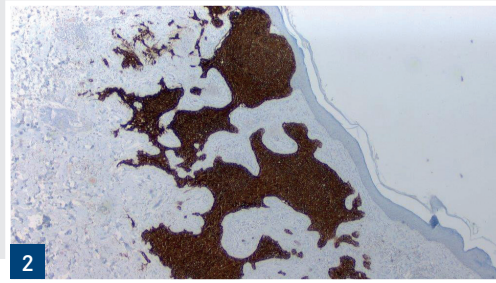
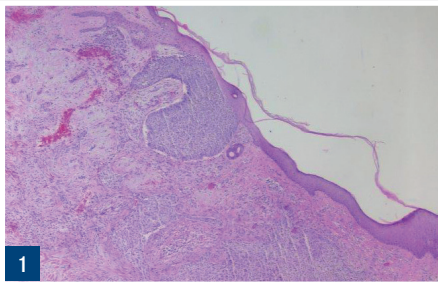
PD Dr. med. Claudia Kauczok, Würzburg

■ Neben der mikrografisch kontrollierten Chirurgie des Basalzellkarzinoms können zur Behandlung auch nicht-invasive Verfahren wie die Kryotherapie oder auch topische Chemotherapien eingesetzt werden. Eine stetig an Popularität gewinnende Alternative mit exzellenten kosmetischen Ergebnissen ist die photo-

dynamische Therapie (PDT), ein ebenfalls nicht invasives Verfahren. Alle nicht-invasiven Therapieoptionen sollten jedoch nur nach feingeweblicher Diagnostik erfolgen. Insbesondere bei Basalzellkarzinomen ab einer distinkten Tumordicke gewährleistet ein nichtinvasives Vorgehen nicht eine vollständige

Tumorthherapie. Gleiches gilt ebenso für invasive Plattenepithelkarzinome.

Die photodynamische Therapie basiert auf der Anwendung eines topischen Photosensibilisators, der aktiviert wird, sobald er gleichzeitig mit dem Sauerstoff im Gewebe in Kontakt kommt und die Stelle mit Licht einer bestimmten



1. Teils solide, teils infiltrativ wachsendes Basalzellkarzinom unterhalb sowie neben der Narbe durch PDT
2. Darstellung mit Ber-EP4

Wellenlänge beleuchtet wird. Der Sensibilisator wird auf das erkrankte Gewebe aufgetragen und dieses wird nach der Inkubationszeit mit sichtbarem Licht bestrahlt. So wird die Typ-II-Photooxidations-Reaktion hervorgerufen. Dieser Energietransfer vom Photosensibilisator zum Gewebesauerstoff führt dazu, dass toxische Sauerstoffradikale entstehen. Diese zerstören Zellmembranen und Organellen, was zum Zelltod im Bereich des Zielgewebes führt. Darüber hinaus wurden auch verschiedene immunmodulatorische pro- und antiinflammatorische Effekte beschrieben.

Drei Agenzien verfügbar

Drei verschiedene lichtsensibilisierende Agenzien sind in Europa zugelassen: 5-Aminolävulinsäure (ALA) und sein Esther Methylaminolevulinat (MAL) sind die beiden üblicherweise eingesetzten Wirkstoffe – beides inaktive Stoffe, die zu einer Produktion des photoaktiven Protoporphyrin IX führen. Obwohl beide Stoffe einen ähnlichen Aktivierungsmechanismus haben, gibt es einige erhebliche Unterschiede: ALA ist ein hydrophiles Molekül und durch die mäßige Gewebepenetration optimal für oberflächliche Basaliome einsetzbar. MAL ist ein Methyl-ester von ALA, ein lipophiles Molekül, was in einer höheren Gewebepenetration und einer höheren intrazellulären Akkumulation des aktiven Protoporphyrins IX (PpIX) im Zielgewebe resultiert. PpIX absorbiert bei einer Wellenlänge von 410 nm, im Blaubereich, das meiste Licht. Zumeist werden allerdings für die PDT Lichtquellen im Rotbereich mit

630 nm angeboten, da diese das Gewebe besser durchdringen. In kleinen Studien zeigt sich auch im Vergleich bei Anwendung von Licht im Rotspektrum ein deutlich besserer Therapieerfolg sowie eine höhere Rezidivfreiheit. Die drei verfügbaren Handelsprodukte Metvix™, Alacare® und Ameluz® sind in Europa für die Therapie aktinischer Keratosen, des M. Bowen sowie für oberflächliche und noduläre Basaliome zugelassen. In den US hat die FDA nur die Anwendung bei aktinischen Keratosen genehmigt.

Gut verträglich, aber schmerzhaft

Die Therapie ist gut verträglich, bis auf die Schmerzhaftigkeit unter Bestrahlung, die jedoch bei der Tageslicht-PDT deutlich geringer ist und auch durch eine kürzere Applikationszeit des Photosensibilisators reduziert werden kann. Die Schmerzen unter der Behandlung führen jedoch häufig dazu, dass die Therapie nur inkomplett durchgeführt wird, was den Erfolg erheblich gefährdet. Kühlung oder vorherige topische Lokalanästhesie können die Schmerzen mindern und die Compliance verbessern. Insgesamt sind die Beschwerden bei der Substanz MAL geringer ausgeprägt.

Bei hyperkeratotischen Läsionen wie z. B. aktinischen Keratosen, aber auch vereinzelt bei Basaliomen ist eine keratolytische Vorbereitung über Nacht anzuraten, um das Therapieergebnis zu optimieren. Direkt nach der PDT zeigt sich das behandelte Areal deutlich gerötet und ödematisiert, wobei dies 4–7 Tage persistieren kann. Eine Milderung wird durch Pflegecremes erzielt. Nach Abklingen der

phototoxischen Reaktion können sich die obersten Hautschichten ablösen, begleitet von Juckreiz. In 20–30% der Fälle kommt es zum Auftreten steriler Pusteln durch eine Follikelruptur mit anschließender Reaktion der Neutrophilen. Bei der Behandlung dickerer Läsionen, wie solider Basaliome, kann es neben der Ausbildung von Krusten auch zu Hyper- oder Hypopigmentierungen kommen. Über all diese möglichen Reaktionen muss der Patient für eine höchstmögliche Compliance im Vorfeld aufgeklärt werden.

Die PDT kann sowohl zur Therapie einzelner Läsionen wie auch zur Feldtherapie eingesetzt werden. Im letztgenannten Fall kann hier mittels Fluoreszenz neben den klinisch sichtbaren Läsionen auch die Feldkanzerisierung sichtbar gemacht werden. So kann die Bestrahlung auch auf die präklinischen Läsionen ausgeweitet werden. Bei oberflächlichen oder nodulären Basaliomen besteht dann eine Indikation für die PDT, wenn andere Therapiemöglichkeiten nicht möglich sind – z. B. auf Grund einer erhöhten Morbidität im Rahmen einer Operation oder eines nicht tolerablen kosmetischen Ergebnisses auf Grund der Lokalisation und Größe der Läsion. Auch eine Feldkanzerisierung mit in diesem Bereich lokalisiertem Basaliom erlaubt den Einsatz der PDT.

Rezidivraten vergleichbar

Die Rezidivraten nach Therapie sind vergleichbar mit den Therapiealternativen, einzig beim nodulären Basaliom ist die Rezidivrate bei chirurgischen Vorgehen deutlich geringer. 92–97% aller oberflächlichen Basaliome sind nach einma-

liger Bestrahlung und auch bei einem Regime mit einer Wiederholung nach sieben Tagen kurativ behandelt. 9% beträgt die Rezidivrate im ersten Jahr, 22% in den ersten fünf Jahren. Die nodulären Basaliome dagegen weisen bei einem primären Ansprechen von zwischen 33 und 89% – verifiziert durch histologische Untersuchungen nach Exzision der behandelten Stelle – eine Rezidivrate von 24% in den ersten fünf Jahren auf. Die Ansprechrate der Basaliome ist abhängig von der Tumordicke (< 2 cm) und Größe. Bei einer Tumordicke bis zu 0,7 mm beträgt die Rezidivhäufigkeit in den ersten fünf Jahren nach PDT 6%, bei dickeren Läsionen 35%. Eine zweimalige PDT mit ALA – nach erfolgter primär histologischer Diagnosesicherung – zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Rezidivrate im Vergleich zu alternativ chirurgisch behandelten Basaliomen. Insgesamt zeigte die PDT mit MAL im Vergleich zu ALA beim Basaliom ein besseres Ansprechen. Die PDT ist also eine sinnvolle Methode bei Basaliomen. Auch wenn sie im Endeffekt unter Beachtung der verschiedenen Basaliomkriterien, wie Wachstumstyp und Tumordicke, der chirurgischen Therapie unterlegen ist, birgt sie den Vorteil des guten posttherapeutischen kosmetischen Ergebnisses. Die PDT eignet sich gut zur Therapie von Low-risk-Basaliomen sowie für Patienten, die für ein besseres kosmetisches Ergebnis das höhere Rezidivrisiko akzeptieren. Solide Basaliome zeigen ein besseres Ansprechen nach Vorbehandlung und wiederholter Durchführung der PDT. Auch für das Basalzellnävus-Syndrom ist die Therapie eine vielversprechende Option. Das basosquamöse und das infiltrativ wachsende Basalzellkarzinom jedoch stellen keine Indikation für die PDT dar.

Verbesserte Technik in Aussicht

Basierend auf den durchgeführten Zulassungsstudien erschienen 2002 erstmals Leitlinien zur PDT von der Vereinigung der Britischen Dermatologen. Mittlerweile gibt es zahlreiche internationale Vorgaben, jedoch bisher keine aus dem deutschsprachigen Raum. Es müssen noch weitere Studien durchgeführt werden, um ein optimales Behandlungsprotokoll für die PDT zu erarbeiten, das die höchste Therapieeffizienz und Rezidivfreiheit für die jeweiligen unterschiedlichen Entitäten erzielt. Eine angestrebte Optimierung der PDT-Technik sowie die Penetrationsbereitschaft der Photosensibilatoren in das Zielgewebe stellen eine weitere Verbesserung in Aussicht. Darüber hinaus wird die Entwicklung neuer Lichtquellen die Rolle der PDT in der Therapie der nicht-melanozytären Hauttumore weiter stabilisieren. ■

PD Dr. med. Claudia Kauczok

praxis für dermatohistologie Würzburg

E-Mail: praxis@dermatohistologie-wuerzburg.de