

Maligne Hauttumoren aus der Sicht des Dermatologen

Aktinische Keratosen, Basalzellkarzinom, malignes Melanom

Hautkrebs ist heute weltweit in weissen Bevölkerungsgruppen die häufigste Krebserkrankung. Seit 1970 ist eine Verfünffachung der Hautkrebsfälle eingetreten – bei stabiler bis sinkender Mortalität. Prävention, Früherkennung, frühzeitige Behandlung und zielgerichtete Therapien bei diesen Hauttumoren haben derzeit eine grosse Bedeutung.

.....
BARBARA M. GAUS UND MARK D. ANLIKER

Nichtmelanozytärer Hautkrebs nimmt europaweit jährlich um 5 bis 7 Prozent an Häufigkeit zu. Die Mortalität ist trotz der dramatischen Zunahme jedoch stabil oder sogar sinkend. Das maligne Melanom ist für über 90 Prozent der durch

Hauttumoren verursachten Todesfälle verantwortlich und bedingt in der Schweiz jährlich rund 260 Todesfälle.

Die steigende Lebenserwartung sowie veränderte Kleidungs- und Freizeitgewohnheiten mit einer hohen kumulativen UV-Exposition haben maligne Hauttumoren zu einem der häufigsten Krankheitsbilder in der dermatologischen Praxis werden lassen. Entsprechend wird geschätzt, dass sich insgesamt 30 bis 40 Prozent der Patienten wegen eines Hauttumors in der dermatologischen Praxis vorstellen.

Die Hauttumor Chirurgie umfasst als Konsequenz daraus derzeit rund 50 Prozent aller Tumoroperationen.

Aktuell und in den letzten Jahren hat es vor allem beim metastasierten malignen Melanom durch systemische zielgerichtete Therapien grosse Fortschritte in der Behandlung gegeben. Auch für die aktinischen Keratosen wurden und werden neue Therapien entwickelt. Mit dem Wirkstoff Vismodegib gibt es nun erstmals auch eine «targeted therapy» beim fortgeschrittenen, inoperablen und metastasierten Basalzellkarzinom. Nachfolgend werden wichtige Aspekte und aktuelle Therapien vorgestellt.

Merksätze

- ❖ Aktinische Keratosen sind In-situ-Plattenepithelkarzinome der Haut und gehen in zirka 10 Prozent der Fälle in ein invasives Plattenepithelkarzinom über, deshalb ist eine Behandlungsindikation gegeben.
- ❖ Basalzellkarzinome sind die häufigsten Tumoren weltweit bei Kaukasiern, die Inzidenz in der Schweiz beträgt geschätzt mehr als 100 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Die komplette Exzision ist die Therapie der Wahl und in der Regel möglich.
- ❖ Mit dem spezifischen, oralen Hedgehog-Signalweg-Inhibitor Vismodegib steht erstmals eine «targeted therapy» bei fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Basalzellkarzinomen zur Verfügung.
- ❖ Vismodegib ist sowohl in der Prävention als auch in der Behandlung von Basalzellkarzinomen bei Patienten mit Basalzell-Nävus-Syndrom wirksam.
- ❖ Das maligne Melanom verursacht über 90 Prozent der durch Hauttumoren bedingten Todesfälle, vor allem intermittierend exzessive UV-Exposition ist ein Risikofaktor für die Entstehung der Mehrzahl der malignen Melanome.
- ❖ Früherkennung durch Selbstuntersuchung durch den Patienten und die ärztliche Untersuchung sind immens wichtig für die Prognose.

Aktinische Keratosen

Epidemiologie

Aktinische Keratosen (*Abbildung 1*) entstehen in chronisch UV-exponierten Hautarealen (vor allem an Kopf, Hals, Dekolleté, Handrücken und an den Armen streckseitig) und haben eine Latenz von etwa 10 bis 20 Jahren. Sie sind als In-situ-Plattenepithelkarzinome der Haut zu verstehen (1). Aufgrund des veränderten Freizeit- und Bekleidungsverhaltens und des stetig ansteigenden Durchschnittsalters der Bevölkerung kommt es weltweit und auch in der Schweiz zu einer steigenden Inzidenz von aktinischen Keratosen. Die genaue Prävalenz ist nicht bekannt, da die meisten Tumorregister aktinische Keratosen nicht erfassen (2). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter und in Regionen mit hoher UV-Einstrahlung. Prävalenzen bei Erwachsenen in den USA und Australien schwanken dementsprechend zwischen 11 und 26 Prozent (3). Studien aus Grossbritannien beschreiben eine niedrigere (4) und solche aus Australien eine deutlich höhere Prävalenz (5).

Das Fortschreiten einer aktinischen Keratose zu einem Plattenepithelkarzinom ist ein dynamischer Prozess und betrifft durchschnittlich etwa 10 Prozent (0,025–16%) der Patienten mit aktinischen Keratosen und zirka 30 Prozent der immunsupprimierten Patienten mit aktinischen Keratosen (6). Die durchschnittliche Progressionszeit von einer aktinischen Keratose zu einem Plattenepithelkarzinom betrug in einer



Abbildung 1: Multiple aktinische Keratosen



Abbildung 2: Basalzellkarzinom

retrospektiven Studie zwei Jahre (7). Eine sichere Bestimmung der aktinischen Keratosen, die ein erhöhtes Potenzial haben, in ein invasives Plattenepithelkarzinom überzugehen, ist nicht möglich. Aus diesem Grund ist eine Behandlungsindikation aller aktinischen Keratosen gegeben.

Klinik

Aktinische Keratosen imponieren als einige Millimeter bis mehrere Zentimeter grosse, hautfarbene, erythematöse oder erythematös-bräunliche, raue, schuppene Maculae, Papeln oder Plaques. Es können einzelne Läsionen auftreten, oder es können in einem Areal unterschiedliche Stadien von aktinischen Keratosen auftreten, in letzterem Fall spricht man von Feldkanzerisierung.

Therapie

Das Ziel der Behandlung ist es, klinisch sichtbare und subklinische aktinische Keratosen zu eliminieren und somit das Risiko einer Progression in ein invasives Plattenepithelkarzinom zu reduzieren. Die Therapie richtet sich entscheidend nach der Art der Läsionen. Für einzelne aktinische Keratosen kommen läsionsgerichtete Therapien wie Exzision oder Kryotherapie zur Anwendung und für grössere befallene Areale eine feldgerichtete Flächentherapie, zum Beispiel

mittels topischer 5-Fluorouracil (Efudix®), Imiquimod 5 Prozent (Aldara®), Diclofenac 3 Prozent in Hyaluronsäuregel (Solaraze®) oder photodynamischer Therapie (PDT). Die nach bisherigen Erkenntnissen erfolversprechendste Behandlung stellt eine sequenzielle Kombinationstherapie aus läsions- und feldgerichteter Therapie dar. In mehreren Studien konnte zudem gezeigt werden, dass regelmässig angewendeter Sonnenschutz sowohl präventiv wirkt als auch bereits bestehende aktinische Keratosen reduziert (8).

Neuere läsionsgerichtete Therapieoptionen sind die seit 2011 in der EU zugelassenen Präparate Actikerall® sowie das 5-Aminolävulinsäure-haltige PDT-Pflaster Alacare® (Grösse 40 x 40 mm). Actikerall® ist ein Lack zur einmal täglichen Behandlung einzelner hyperkeratotischer aktinischer Keratosen über einen Zeitraum von 6 bis 12 Wochen. Der Lack enthält 0,5 Prozent 5-Fluorouracil (5-FU) und 10-prozentige Salicylsäure sowie Dimethylsulfoxid (DMSO). Die Inhaltsstoffe Salicylsäure und DMSO unterstützen die Penetration von 5-FU und die Ablösung der Hyperkeratosen. Studienergebnisse zeigten eine histologisch vollständige Abheilung der behandelten aktinischen Keratosen bei 72 Prozent der Patienten (9). In Kürze soll es auch neue feldgerichtete Therapieoptionen geben. Zu nennen ist das in den USA im Januar 2012 von der FDA bereits zugelassene Ingenol-Mebutat-Gel. Das Gel ist in den USA in zwei Konzentrationen erhältlich und muss nur über einen Zeitraum von 2 bis 3 Tagen angewendet werden. Das niedriger konzentriertere Gel (0,015%) wird im Gesicht und am Kapillitium an 3 aufeinanderfolgenden Tagen appliziert. Das höher konzentrierte Gel (0,05%) ist für die Applikation am Rumpf und den Extremitäten an 2 aufeinanderfolgenden Tagen vorgesehen (10). Auch zu erwähnen ist «Imiquimod low dose», 3,75 Prozent (Zyclara®), welches seit August 2012 in der EU zugelassen ist. Die Creme mit 3,75 Prozent Imiquimod wird 2 Wochen lang täglich angewendet. Nach einer Therapiepause von 2 Wochen wird die Behandlung nochmals für 2 Wochen durchgeführt. Die Therapie ist weniger wirksam als diejenige mit 5 Prozent Imiquimod, verursacht aber auch weniger Irritationen und verspricht somit eine bessere Compliance (11). Eine weitere Substanz, Resiquimod, befindet sich derzeit in einer Phase-II-Studie. Resiquimod gilt als Nachfolgesubstanz von Imiquimod und ist vermutlich wirksamer, da es zur stärkeren Induktion von IL-12 und TNF führt.

Basalzellkarzinome

Epidemiologie

Basalzellkarzinome (Abbildung 2) sind die häufigste Tumorentität in weissen Bevölkerungsgruppen weltweit. Zirka 80 Prozent der nicht melanozytären malignen Hauttumore sind Basalzellkarzinome. Das durchschnittliche Lebenszeitrisiko, ein Basalzellkarzinom zu entwickeln, beträgt für Kaukasier rund 30 Prozent. Derzeit liegt das Durchschnittsalter bei Erkrankung bei zirka 60 Jahren. Rund 80 Prozent der Basalzellkarzinome entwickeln sich im Kopf-Hals-Bereich. Der wichtigste ätiologische Risikofaktor ist die kumulative UV-Bestrahlung der Haut. Als weitere Risikofaktoren gelten unter anderem ein heller Hauttyp nach Fitzpatrick (I+II), eine langfristige medikamentöse Immunsuppression und eine Arsenexposition (12). Auch bei dem genetisch seltenen, durch eine Mutation im PTCH-Gen determinierten

Basalzell-Nävus-Syndrom (Gorlin-Goltz-Syndrom) finden sich multiple (oftmals Hunderte) Basalzellkarzinome. Hier findet man diese schon im jüngeren Alter, und zwar bereits in der 2. und 3. Lebensdekade.

Klinik

Basalzellkarzinome der Haut entwickeln sich in der Regel über Zeitspannen von Monaten bis Jahren. Die komplette Exzision der Basalzellkarzinome ist in der Regel die Therapie der Wahl. In seltenen Fällen kommt es zu einer fortgeschrittenen, inoperablen Basalzellkarzinomerkrankung. Noch seltener tritt eine Metastasierung auf. Die Metastasierungsrate liegt unter 0,001. Dabei treten Metastasen vor allem in lokoregionären Lymphknoten, in Knochen, in der Lunge und in der Leber auf. Die Prognose ist ungünstig mit einer geschätzten 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 10 Prozent. Die mediane Überlebenszeit beträgt 8 Monate nach dem Auftreten von Metastasen (13, 14). Bis anhin waren für die fortgeschrittenen, inoperablen und metastasierten Basalzellkarzinome keine wirksamen Behandlungen und Therapiestandards verfügbar.

Fast alle Basalzellkarzinome zeigen genetische Veränderungen im Hedgehog-Signaltransduktionsweg. Etwa 90 Prozent der sporadischen Basalzellkarzinome haben Mutationen im Tumorsuppressorgen PTCH, das für den inhibierenden Rezeptor PTCH1 kodiert. Weitere 10 Prozent der sporadischen Basalzellkarzinome haben aktivierende Mutationen im Hedgehog-Signalweg im SMO-Gen. Der Hedgehog-Signalweg spielt eine wichtige Rolle während der Embryonalentwicklung und bleibt in adulten Geweben normalerweise inaktiv. Kommt es jedoch zu einer Reaktivierung des Hedgehog-Signalweges in adulten Geweben, führt das zur Tumorentstehung. In adulten Geweben inhibiert PTCH1 in der Regel das Transmembranprotein SMO und inhibiert damit den Hedgehog-Signalweg.

Tritt jedoch wie bei den meisten Basalzellkarzinomen ein Funktionsverlust von PTCH1 ein, führt das über einen Wegfall der Hemmung von SMO zu einer abnormen Hedgehog-Signalwegaktivierung und in Folge zum unkontrollierten Wachstum von Basalzellen (14–17).

Zielgerichtete Therapie mit Vismodegib (GDC-0449)

Mit Vismodegib (GDC-0449) steht neuerdings ein orales Medikament zur Behandlung von fortgeschrittenen, inoperablen Basalzellkarzinomen und metastasierten Basalzellkarzinomen zur Verfügung. Vismodegib wurde in den USA bereits im Januar 2012 von der FDA zugelassen. Eine Zulassung für die EU wurde beantragt und wird für das 1. Quartal 2013 erwartet. Vismodegib ist ein «small molecule», das SMO inhibiert und somit zu einer Inhibition des Hedgehog-Signaltransduktionsweges führt. Vismodegib ist das erste Medikament, das spezifisch den Hedgehog-Signalweg hemmt, und stellt somit eine vielversprechende Therapiemöglichkeit beim fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Basalzellkarzinom dar.

In die multizentrische, internationale, einarmige und offene Zulassungsstudie wurden insgesamt 104 Patienten eingeschlossen. Davon hatten 71 Patienten ein lokal fortgeschrittenes und 33 ein metastasiertes Basalzellkarzinom. Die

Patienten erhielten täglich 150 mg Vismodegib p.o. in Form von Kapseln bis zur Progression, bis zu nicht tolerierbarer Toxizität oder bis zum Rücktritt von der Studie.

Der primäre Endpunkt dieser Phase-II-Studie war die objektive Ansprechrate (ORR) nach unabhängiger Überprüfung. Der primäre Endpunkt wurde erreicht. Die Ansprechrate von Vismodegib betrug 43 Prozent bei den Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom und 30 Prozent bei den Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom. Die mediane Ansprechdauer betrug in beiden Gruppen 7,6 Monate. Das progressionsfreie Überleben betrug 9,5 Monate in der Gruppe mit metastasiertem Basalzellkarzinom. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Muskelkrämpfe, Alopezie, Geschmacksstörungen, Gewichtsverlust und Erschöpfung. Diese unerwünschten Ereignisse traten bei über 30 Prozent der Patienten auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 25 Prozent der Patienten auf, es kam zu insgesamt 7 Todesfällen aufgrund von schweren unerwünschten Ereignissen. Die Todesfälle wurden von den behandelnden Ärzten als nicht mit der Einnahme von Vismodegib assoziiert eingeschätzt (16).

In eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-II-Studie wurden 41 Patienten mit Basalzell-Nävus-Syndrom eingeschlossen. In der Verumgruppe wurden täglich 150 mg Vismodegib p.o. in Form von Kapseln verabreicht. In der Studie sollten die Rate von neu auftretenden Basalzellkarzinomen in den beiden Gruppen verglichen werden, die Grössenreduktion der bestehenden Basalzellkarzinome sowie die Dauer des Therapieeffektes nach Absetzen von Vismodegib beurteilt werden. Die Ergebnisse wurden im Juni 2012 im «New England Journal of Medicine» publiziert. Während der Einnahme von Vismodegib kam es zu keiner Tumorprogression, alle Basaliome sprachen auf Vismodegib an, und bei einigen Patienten kam es klinisch zur fast kompletten Regression der bestehenden Basalzellkarzinome. Auch die für das Basalzell-Nävus-Syndrom pathognomonischen palmoplantaren Pits verschwanden unter der Vismodegibtherapie. Die Rate von neu aufgetretenen Basalzellkarzinomen war gegenüber der Plazebogruppe signifikant reduziert. Im Durchschnitt traten in der Verumgruppe 2 neue Basalzellkarzinome (vs. 29 in der Plazebogruppe) auf. 54 Prozent der Patienten in der Verumgruppe brachen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse wie Muskelkrämpfe, Geschmacksstörungen, Alopezie und Gewichtsverlust ab. Nach dem Absetzen waren die unerwünschten Ereignisse reversibel. Einige Monate nach dem Absetzen kam es zum Wachstum der vormals regredienten Basalzellkarzinome auf Baselinegrösse, auch die palmoplantaren Pits traten wieder auf (17).

Malignes Melanom Epidemiologie

Am malignen Melanom (*Abbildung 3*) erkranken in der Schweiz zirka 1730 Menschen pro Jahr, zirka 260 Menschen in der Schweiz sterben jährlich an diesem Tumor (18). Während die Heilungschance bei einem im Frühstadium diagnostizierten malignen Melanom recht gut ist, nehmen die 5-Jahres-Überlebensraten in fortgeschrittenen Stadien ab. Patienten im Stadium IV, also mit Fernmetastasierung, haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 10 Prozent. Das me-



Abbildung 3: Malignes Melanom

Tabelle:

Relatives Risiko zur Entwicklung eines malignen Melanoms gegenüber der Normalbevölkerung

Hauttyp I	Relatives Risiko 2,3
Melanom in der Familie	Relatives Risiko 1,7
> 100 Nävuszellnävi	Relatives Risiko 7–12
dysplastisches Nävuszellnävusyndrom	Relatives Risiko 6–18
Sonnenbrände vor dem 16. Lebensjahr	Relatives Risiko 2,4–3,5
Melanom in der Eigenanamnese	Relatives Risiko ca. 3–4
Status nach Chemotherapie	Relatives Risiko 2,3
Langzeitimmunsuppression	Relatives Risiko ca. 8

diane Überleben beträgt 6 bis 10 Monate (19). Im Gegensatz zum weissen Hautkrebs (Basalzellkarzinome und Spinaliome) treten Melanome zudem häufiger im früheren Alter auf (erster Häufigkeitsgipfel zwischen 45. und 50. Lebensjahr). Damit nehmen Prävention und Früherkennung einen zentralen Stellenwert ein, denn bei dünnerer Melanomdicke ist die Prognose ungleich günstiger.

Beim malignen Melanom werden das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das noduläre Melanom (NMM), das Lentigo Maligna Melanom (LMM) und das akrolentiginöse Melanom (ALM) unterschieden. Selten treten primäre Metastasen eines malignen Melanoms mit okkultem Primärtumor, Aderhautmelanome und Schleimhautmelanome auf. Nur etwa 20 Prozent der malignen Melanome entstehen aus vorbestehenden Nävuszellnävi, 80 Prozent entstehen de novo auf zuvor unveränderter Haut. Das SSM ist mit 60 Prozent der malignen Melanome der am häufigsten vorkommende Melanomtyp und wird, wie auch das 20 Prozent der Melanome ausmachende NMM, mit intermittierend exzessiven UV-Belastungen wie Sonnenbränden, Sonnenurlauben und Solarienbesuchen assoziiert.

Bei Frauen treten Melanome zu rund 60 Prozent an den Extremitäten, bei Männern in über 50 Prozent der Fälle am Rumpf auf. Das LMM, das vorwiegend in chronisch aktinisch geschädigter Haut, vor allem im Gesicht, auftritt, ist

mit einer chronischen UV-Exposition assoziiert und gilt als «das Melanom des alten Menschen». Weitere Risikofaktoren sind in der *Tabelle* aufgeführt.

Früherkennung

Für die Früherkennung sind die Selbstuntersuchung durch den Patienten, das Screening durch den Hausarzt und die Untersuchung beim Hautfacharzt essenziell. Makroskopische Kriterien für ein Melanom sind

- ❖ Asymmetrie der Hautveränderung
- ❖ eine unregelmässige Begrenzung
- ❖ Mehrfarbigkeit
- ❖ eine Grösse von über 5 mm
- ❖ Pigmentabbruch
- ❖ Wachstum
- ❖ Unterschied zu den übrigen Pigmentmalen (das «hässliche Entlein»)
- ❖ Exulzeration und Blutungsneigung.

Genauer kann das Pigmentmal anhand dermatoskopischer Kriterien («black dots», Schleierbildung, Trabekelbildung u.a.m.) durch den Hautarzt beurteilt werden. Die Therapie ist die chirurgische Exzision mit Sicherheitsabstand. Dieser ist abhängig von der Tumordicke und liegt zwischen 1 und 2 cm. Die Therapie und Nachsorgeuntersuchungen richten sich nach dem Tumorstadium, das nach der TNM-Klassifikation der AJCC angegeben wird (vergleiche weitere Artikel hierzu in dieser Ausgabe). ❖

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Barbara M. Gaus
E-Mail: barbara.gaus@kssg.ch

Dr. med. Mark D. Anliker
E-Mail: mark.anliker@kssg.ch

Klinik für Dermatologie
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen
E-Mail: barbara.gaus@kssg.ch

Interessenkonflikte: Barbara M. Gaus hat am Vismodegib Advisory Board teilgenommen.

Literatur unter www.arsmedici.ch

Erstpublikation in «Schweizer Zeitschrift für Onkologie» 4/2012.

Quellen:

1. Ackerman AB.: Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2003; 139(9): 1216–17.
2. Trakatelli M, Ulrich C, et al.: Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol.* 2007; 156 Suppl 3: 1–7. Erratum in: *Br J Dermatol.* 2007 Sep; 157(3): 634.
3. Salasche SJ.: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(1 Pt 2): 4–7.
4. Memon AA, Tomenson JA, et al.: Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000; 142(6): 1154–59.
5. Frost C, Williams G, Green A.: High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol.* 2000; 115(2): 273–77.
6. Stockfleth E, Ulrich C, et al.: Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res.* 2002; 160: 251–58.
7. Fuchs A, Marmur E.: The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2007; 33(9): 1099–101.
8. Stockfleth E, et al.: S1-Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen. Deutsche Dermatologische Gesellschaft, publiziert bei AWMF online, aktueller Stand 12/2011.
9. Stockfleth E, Kerl H, et al.: Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol.* 2011; 165(5): 1101–8.
10. Berman B.: New developments in the treatment of actinic keratosis: focus on ingenol mebutate gel. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2012; 5: 111–22. Epub 2012 Aug 24.
11. Hanke CW, Beer KR, et al.: Imiquimod 2,5% and 3,75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(4): 573–81.
12. Wong CS, Strange RC, Lear JT.: Basal cell carcinoma. *BMJ.* 2003; 4; 327(7418): 794–98.
13. Lo JS, Snow SN, et al.: Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 24(5 Pt 1): 715–19.
14. Von Hoff DD, LoRusso PM, et al.: Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 17; 361(12): 1164–72. Epub 2009 Sep 2.
15. Tang J, So PL, Epstein EH Jr.: Novel Hedgehog pathway targets against Basal Cell Carcinoma. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 224(3): 257–64.
16. Sekulic A, Migden MR, et al.: Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012; 366(23): 2171–79.
17. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, et al.: Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 7; 366(23): 2180–88.
18. Anita Feller et al.: Statistics of Cancer Incidence 1985–2009 and Statistics of Cancer Mortality 1985–2009, Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration & Federal Statistical Office, Switzerland, online publication.
19. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, McArthur GA.: Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012; 366(8): 707–14.