

Die aktinische Keratose

Im neuen WHO-Buch über Hauttumoren wird die aktinische Keratose definiert als eine häufig auftretende intraepidermale Neoplasie auf sonnengeschädigter Haut, charakterisiert durch eine variable Atypie von Keratinozyten. Im folgenden Beitrag wird auf Epidemiologie, Klinik, Therapie und Prävention aktinischer Keratosen eingegangen.

LEO SCHÄRER

Aktinische Keratosen treten üblicherweise bei älteren Patienten auf. Hauttyp I und II haben ein deutlich erhöhtes Risiko, diese Neoplasie zu entwickeln. Aktinische Keratosen wurden auch in Vitiligoarealen beschrieben. Die Inzidenz ist bei Männern höher als bei Frauen und wahrscheinlich durch das unterschiedliche berufliche respektive freizeitleiche Sonnenexpositionsverhalten bedingt. Sie liegt bei 250/100 000 pro Jahr. Bei unter 30-Jährigen finden sich in weniger als 10 Prozent aktinische Keratosen, bei über 70-Jährigen sind bereits über 80 Prozent betroffen. Eine deutlich höhere Risikokonstellation allerdings findet sich bei Patienten mit iatrogener Immunsuppression (z.B. Organtransplantatempfänger), bei Rothmund-Thompson-, Cockayne- und Bloom-Syndrom sowie bei Patienten mit Xeroderma pigmentosum.

Ätiologie

Für die Entstehung aktinischer Keratosen wird vorwiegend eine kumulative UV-Exposition verantwortlich gemacht. Dabei überwiegt der Effekt von UV-B-Strahlung, wobei jedoch auch dem UV-A-Licht eine gewisse Bedeutung beigemessen wird (Solarium!). UV-B-Licht induziert DNS-Thymidin-Dimere, welche unter anderem auch zu Mutationen im P-53-Signal-Path-

way führen können. In letzter Konsequenz wird dadurch die Apoptosefähigkeit der Zelle negativ beeinflusst. Damit kommt es zu einer klonalen Expansion Apoptose-unfähiger Zellen, die weitere UV-bedingte DNS-Schäden akkumulieren. Bei immunsupprimierten Patienten spielen zusätzlich noch humane Papillomviren (HPV) vom Epidermodysplasia-verruciformis-Typ als Kokarzinogen eine pathogenetisch wichtige Rolle.

Die daraus resultierende, unkontrollierte Zellproliferation entspricht dem mikromorphologischen Korrelat einer aktinischen Keratose. In zirka 80 Prozent der spinozellulären Karzinome lassen sich histologisch assoziierte aktinische Keratosen nachweisen. Für diesen Übergang sind wahrscheinlich Ereignisse wie die Deletion von Chromosom 9p21, welches für das Tumorsuppressorgen p16 kodiert, die Aktivierung von ras-Genen sowie eine veränderte inflammatorische «host-reaction» verantwortlich.

Klinischer Aspekt

Die aktinische Keratose zeigt sich als solitär oder multipel auftretende erythematöse, manchmal gelblich bis bräunlich gefärbte, schuppige Plaque. Insgesamt findet sich ein variables klinisches Bild mit atrophischen sowie auch hyperkeratotischen Formen, bis hin zur Ausbildung eines Cornu cutaneum (Hauthorn) (siehe *Abbildung 1*). Vereinzelt werden auch stark pigmentierte Varianten gesehen, bei denen die sichere Abgrenzung gegenüber melanozytären Läsionen klinisch äusserst schwierig sein kann. Üblicherweise haben die aktinischen Keratosen einen Durchmesser von bis zu einem Zentimeter.

Die umliegende Haut zeigt fast ausnahmslos weitere Zeichen der aktinischen Schädigung wie zum Beispiel Atrophie, Hypo- oder Hyperpigmentierungen, Teleangiektasien sowie aktinische Elastose. Sonnenexponierte Hautareale sind denn auch die typischen Lokalisationen der aktinischen Keratose. Dazu zählen insbesondere das Gesicht, der Nacken, die Unterarme sowie die Handrücken. Selten finden sich aktinische Keratosen auch unter dem Bild der Cheilitis actinica an der Unterlippe.

Je nach Literaturstelle wird in 0,1 bis 10 Prozent der Fälle ein Übergang einer aktinischen Keratose in ein spinozelluläres Karzinom beschrieben. Da in der Regel multiple aktinische Keratosen vorliegen, stellen sie insgesamt einen Gradmesser des UV-Schadens eines Patienten dar. Vor diesem Hintergrund stellen multiple aktinische Keratosen einen wichtigen Indikator zur



Abbildung 1: Klinisches Bild aktinischer Keratosen im Glatzenbereich

Identifikation von Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung eines spinzellulären Karzinoms dar. Wenn mehr als zehn aktinische Keratosen vorliegen, liegt die kumulative Wahrscheinlichkeit, ein spinzelluläres Karzinom zu entwickeln, bei 14 Prozent in fünf Jahren.

Klinische Differenzialdiagnose

Diskoider Lupus erythematoses:

Hier finden sich oft eine Hypopigmentierung, eine follikuläre Hyperkeratose sowie Zonen epidermaler Atrophie.

Unpigmentierte seborrhoische Keratosen:

Im Unterschied zur aktinischen Keratose sind hier relativ scharf begrenzte, flache Akanthome zu beobachten, welche ein unterschiedliches Verteilungsmuster aufweisen und typischerweise am Stamm vorliegen. Zeichen der aktinischen Schädigung der umliegenden Haut können fehlen.

Morbus Bowen:

Der Morbus Bowen und insbesondere die bowenoide Variante der aktinischen Keratose sind klinisch oft nur schwer zu differenzieren. Hier hilft die Biopsie weiter.

Basalzellkarzinome vom superfiziellen Typ (Basalioma multiloculare):

Diese Tumoren finden sich in 65 Prozent der Fälle im Schultergürtelbereich respektive am Stamm und können durchaus schon bei jungen Patienten (ab 30 Jahren) auftreten. 35 Prozent der Fälle treten jedoch im Gesichtsbereich auf und zeigen eine mitunter ähnliche Klinik wie eine aktinische Keratose. Auch hier hilft in der definitiven diagnostischen Zuordnung eine Abtragungsbiopsie.

Histologie

Histologisch lassen sich sechs Typen aktinischer Keratosen differenzieren:

- hypertroph
- atroph
- bowenoid
- akantholytisch
- pigmentiert
- lichenoid.

Die klassische Histologie der aktinischen Keratose umfasst neben einer basalen Hyperzellularität eine gestörte Keratinozytenmaturation sowie zytomorphologisch atypische Keratinozyten. Letztere zeigen vergrößerte, hyperchromatische Kerne, zum Teil prominente Nukleolen, Dyskeratose sowie eine erhöhte mitotische Aktivität.

Von diesen histologischen Veränderungen sind in der Regel nur die interadnexialen Epithelabschnitte betroffen. Die Akrotrichia und Akrosyngia sind in der Regel, im Gegensatz zum Morbus Bowen, nicht involviert. Damit ergibt sich insbesondere bei hyperkeratotischen Formen eine klassische vertikale Abfolge von Parakeratose und Orthokeratose (blue-pink-blue) (Abbildung 2).

Versuche, die aktinische Keratose als KIN I-III (keratinozytische intraepidermale Neoplasie), analog der Nomenklatur für entsprechende Veränderungen an der Zervix (CIN I-III), zu etablieren, fanden bisher keine breite Akzeptanz.

Zusätzlich finden sich in den Biopsaten weitere Zeichen aktinischer Schädigung, wie zum Beispiel die aktinische Elastose und die epidermale Atrophie.

Therapie

Es gibt eine Vielzahl guter Therapiemöglichkeiten aktinischer Keratosen. Die Wahl des Therapieverfahrens wird unter anderem durch die Erfahrung und die Ausrüstung des Therapeuten, durch die Lokalisation der Läsionen (zum Beispiel Augennähe, über der A. temporalis) und durch die Hautbeschaffenheit der betroffenen Stellen (Gefahr der Depigmentierung, altersatrophe Haut) beeinflusst. Grundsätzlich können je nach Lokalisation arztbasierte Therapiemodalitäten (zum Beispiel Chirurgie, Kryotherapie, CO₂-Laser usw.) von patientenbasierten Therapiemodalitäten abgegrenzt werden (topische 5-Fluorouracil-Therapie, Imiquimod). Ein 70-jähriger Patient mit guter Compliance wird Mühe haben, selbst eine interskapuläre Läsion topisch korrekt zu behandeln.

Aufgrund der Feldkanzerisierung (grössere Areale mit multiplen Läsionen in verschiedenen Stadien, einschliesslich subklinischer Läsionen) kommen vermehrt Verfahren zur Anwendung, mit welchen eine grössere Region behandelt werden

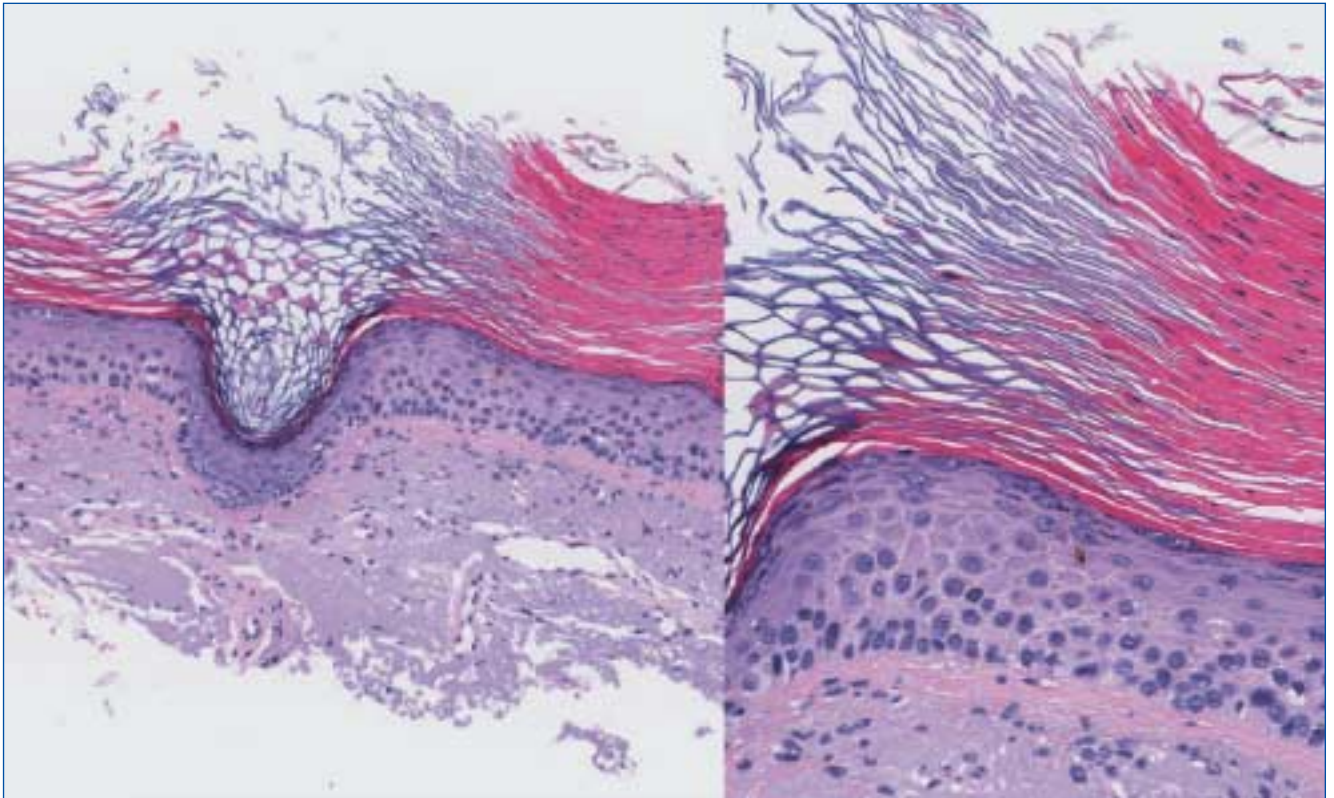


Abbildung 2: Histologische Übersichtsaufnahme einer aktinischen Keratose

kann. Von den etablierten Therapieverfahren seien hier die wichtigsten dargestellt:

Kürettage:

Die Abtragung aktinischer Keratosen mittels scharfem Löffel oder Ringkürette stellt eine gute Therapiemodalität dar, weil Material für die histologische Diagnosesicherung anfällt. Allerdings kann am fragmentierten Kürettagematerial keine histologische Totalitätsdiagnostik mehr erfolgen. Dann müssen Patienten klinisch nachkontrolliert werden.

Chirurgische Exzision:

Da es sich um ein In-situ-Karzinom handelt, aber auch im Hinblick auf eine Feldkanzerisierung ist die einfache chirurgische Exzision in der Standardsituation selten die Therapie erster Wahl.

Besteht hingegen klinisch der Verdacht, dass die aktinische Keratose bereits in ein spinözelluläres Karzinom übergeht, so stellt die Totalexzision die Therapie erster Wahl dar. Dies gilt insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, weil hier in der Regel die Läsionen bezüglich ihrer Eindringtiefe klinisch unterschätzt werden.

Kryochirurgie:

Bei diesem Verfahren werden die aktinischen Keratosen entweder mit flüssigem Stickstoff besprüht oder mit einem in flüssigem Stickstoff vorbereiteten Wattestäbchen betupft. Viele Therapeuten verwenden hierzu auch entsprechende Silikontrichter, um den Sprühstrahl des Stickstoffs präziser zu richten. Da

bei dieser destruktiven Therapieform kein Material zur Histologie anfällt, muss bei diagnostischen Unsicherheiten vorgängig biopsiert werden.

Nach der kryochirurgischen Behandlung kommt es zur Hautrötung, später zur Blasenbildung und schliesslich zur krustösen Abheilung der Läsion. Mit dieser Methode können ohne Lokalanästhesie eine Vielzahl aktinischer Keratosen gleichzeitig behandelt werden. Selten werden nach der Kryotherapie Pigmentverschiebungen beobachtet.

Chemische Destruktion/zytotoxische Substanzen:

Aktinische Keratosen können auch mit ätzenden Substanzen (zum Beispiel Trichlor-Essigsäure) behandelt werden. Dabei werden die befallenen Hautpartien bestrichen. Die Epidermis wird nekrotisch und reepithelisiert innert weniger Tage. Topisch anwendbare zytotoxische Substanzen wie 5-Fluorouracil können ebenfalls eingesetzt werden.

CO₂- und Erbium-YAG-Laser:

Mittels CO₂-Laser oder Erbium-YAG-Laser werden die neoplastischen Keratinozyten einer aktinischen Keratose vaporisiert. Damit lassen sich in kurzer Zeit grosse Flächen behandeln. Allerdings ist eine entsprechende Lokalanästhesie notwendig. Nach grossflächiger Lasertherapie im Gesicht werden selten Pigmentverschiebungen sowie ein persistierendes faciales Erythem beobachtet. Die Lasertherapie eignet sich hervorragend zur Therapie der aktinischen Keratosen an der Unterlippe (Cheilitis actinica) und stellt hier zusammen mit der oberflächlichen Röntgentherapie die Therapie der ersten Wahl dar.

Oberflächliche Röntgentherapie:

Mit der oberflächlichen Röntgentherapie können grossflächige Areale von aktinischen Keratosen saniert werden. Insbesondere die so genannte «Glatzensanierung» wie auch die Therapie der aktinischen Cheilitis stellen Standardindikationen der Röntgentherapie dar. Da mit einer insgesamt kleinen Gesamtdosis bestrahlt wird, ist die Gefahr der Ausbildung eines Radioderms verschwindend gering. Auch eine Pigmentverschiebung wird bei den angewandten Dosen selten beobachtet.

Photodynamische Therapie (PDT):

Bei der photodynamischen Therapie wird auf die befallene Stelle ein Photosensibilisator aufgetragen (z.B. methylierte 5-Aminolävulinsäure). Dieser akkumuliert selektiv in Tumorzellen und wird mittels sichtbaren Lichts (632 nm, oranges Licht) zum Zellgift umgewandelt. Damit werden Tumorzellen selektiv zerstört. Auch mit dieser Methode lassen sich relativ grosse Flächen in einem Durchgang behandeln. Selten müssen hyperkeratotische Läsionen vorher etwas kürettiert werden. Insbesondere bei der Behandlung grosser Flächen im Gesicht ist je nach Schmerzperzeption des Patienten eine Lokalanästhesie notwendig. Nach der Bestrahlung werden kurzzeitige Gewebeschwellungen sowie Rötungen beobachtet. Diese klingen jedoch sehr schnell ab. Die Gefahr der Pigmentverschiebungen besteht nicht. Da mit sichtbarem Licht behandelt wird, kann die gleiche Stelle beliebig oft bestrahlt werden. Kumulative Dosis-effekte, wie sie bei der Röntgentherapie bedacht werden müssen, spielen hier keine Rolle.

Prävention

Da aktinische Keratosen einen Gradmesser der kumulativen UV-Exposition darstellen, muss nach erfolgter Therapie eine Expositionsprophylaxe instruiert werden. Nur ein möglichst voll-

ständiger Sonnenschutz verhindert die weitere Progression der Erkrankung. Einzelne Berichte beschreiben eine Regression von aktinischen Keratosen unter konsequentem UV-Schutz. Dabei können textile Sonnenschutzmassnahmen (Hut, Langarmhemden) mit Sonnenschutzpräparaten mit hohen Lichtschutzfaktoren, welche chemische und physikalische UV-Filter enthalten, kombiniert werden. Idealerweise wird ein Totalblocker angewandt.

Im Sinne einer Primärprophylaxe sollte die lebenszeitliche Gesamt-UV-Dosis generell klein gehalten werden. Diese Überlegungen schliessen künstliche UV-Lichtquellen wie Höhensonnen und Solarien mit ein, insbesondere, weil hier die Dosisleistung dem Anwender selten bekannt ist. ■

Dr. med. Leo Schärer
Oberarzt Dermatologische Klinik USZ
Leiter des dermatopathologischen Labors
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich
E-Mail: Leo.schaerer@usz.ch

Interessenkonflikte: keine

Referenzen:

LeBoit P.E., Burg G., Weedon D., Sarasin A. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Skin Tumors. IARC Press, Lyon 2006-01-12.
Weedon D.: Skin Pathology, Second Edition. Churchill Livingstone 2002.
Salasche S.J.: Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2000; 42(1 Pt 2): 4-7. PMID: 10607349.

Übernahme aus «medicos» 5/2005 mit freundlicher Genehmigung.