

# Heller Hautkrebs

## Epidemiologie, Klinik, Therapie

Von Reinhard Dummer und Valérie Enderlin

*Mindestens eine von drei Personen ist im Laufe ihres Lebens von einem Hauttumor betroffen. Besonders häufig sind die Formen des hellen Hautkrebses, wie das Basalzellkarzinom und das spinözelluläre Karzinom sowie dessen Vorläufer, die aktinischen Keratosen. Wichtig ist, dass diese auch von Nichtdermatologen möglichst rechtzeitig erkannt werden, da sie bei frühzeitiger Diagnostik und Behandlung in den allermeisten Fällen geheilt werden können. Im Folgenden werden Auftreten, Lokalisation sowie Präsentationsformen beschrieben und eine Übersicht über die therapeutischen Möglichkeiten gegeben.*

Die malignen Erkrankungen der Haut nehmen drastisch zu. So beträgt das Risiko eines im Jahre 2000 geborenen Kindes, im Laufe seines Lebens an einem Basalzellkarzinom (Basaliom) zu erkranken, mindestens 1:10, während das Risiko für ein Plattenepithelkarzinom (Spinaliom) mit 1:20 bis 1:30 angegeben wird. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des

Lebens aktinische Keratosen zu entwickeln, ist mit 1:3 bis 1:5 besonders hoch. Im Vergleich dazu beträgt dieses Risiko beim malignen Melanom etwa 1:60 (siehe Tabelle 1). Der schwarze Hautkrebs entsteht im Unterschied zum hellen aus Melanozyten, also den melaninbildenden Zellen. Formen hellen Hautkrebses bilden sich aus den Keratinozyten der Epidermis und der Adnexstrukturen. Das Basalzellkarzinom tritt an Haarfollikel tragenden Körperregionen auf, wobei es nur in seltensten Fällen zu einer Metastasierung (< 0,1%) kommt. Das Plattenepithelkarzinom entsteht aus verhornenden epithelialen Zellen, typischerweise auf aktinischen Keratosen, und breitet sich vor allem horizontal aus. Bei 5 Prozent der Patienten kommt es zur Metastasierung, wobei die Wahrscheinlichkeit bei Patienten unter Immunsuppression deutlich höher ist.

### Ätiologie

Zu den wichtigsten genetischen Faktoren, welche mit einer erhöhten Hautkrebserrkrankungsrate verbunden sind, gehört ein heller Hauttyp (Hauttypen 1 und 2). Daneben gibt es Erkrankungen/Syndrome, die mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit assoziiert sind, wie das Xeroderma pigmentosum oder das Basalzellnävus-Syndrom, und somit mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen. Die wichtigste exogene Ursache ist eine übermäßige UV-Licht-Exposition. Neben Karzinogenen wie Tabak, Arsen, Polyvinylchlorid und weiteren, können auch infektiöse Faktoren eine ursächliche Rolle spielen, etwa humane Papillomviren, insbesondere im Genitalbereich (Zervixkarzinom, Peniskarzinom).

## Basalzellkarzinom

Welche Basalzellkarzinom-Typen (Basaliome) sich histologisch von anderen Formen hellen Hautkrebses unterscheiden lassen, ist in *Tabelle 2* zusammengefasst. Im Folgenden werden die wichtigsten erörtert.

### Noduläres Basalzellkarzinom

Mit einem Anteil von 60 bis 80 Prozent an allen Basalzellkarzinomen stellt die noduläre Form die häufigste dar. Mehr als 85 Prozent sind im Kopfbereich zu finden. Der Durchmesser dieses Karzinoms liegt in den meisten Fällen zwischen 0,5 und 5 cm. Morphologisch handelt es sich um knotenartige, hautfarbene bis rötlich scheinende Strukturen mit einem pathognomonisch perlmuttartigen Glanz sowie Teleangiectasien. Häufig finden sich am Rand schnurartig angeordnete kleine, glasige Papeln. Als Folge von Verletzungen kann sich das klinische Bild ändern, sodass differenzialdiagnostisch oft zuerst an ein Hämangiom oder ein Melanom gedacht wird. Von nodulären Basalzellkarzinomen klinisch nicht zu unterscheiden sind histologische Subtypen, wie zum Beispiel das basosquamöse Basalzellkarzinom. Oberflächlich erosiv wachsende Tumoren werden *Ulcus rodens* genannt, in die Tiefe wachsende Basalzellkarzinome, die durch ihr aggressives Wachstum zu einer Zerstörung von umgebenden Strukturen führen, werden als *Ulcus terebrans* bezeichnet. Ulzerierende Basalzellkarzinome wachsen häufig tiefer ein als klinisch erwartet. Sehr häufig sind sie im Bereich der Nasolabialfalte zu finden.

### Superfizielles Basalzellkarzinom

Weniger häufig tritt das oberflächliche Basalzellkarzinom auf, das je zu etwa 40 Prozent im Kopf-/Hals-Bereich und im Stammbereich auftritt. Der Rest verteilt sich auf die Extremitäten. Dieses Karzinom präsentiert sich klinisch als rötlicher, scharf begrenzter Herd. Solche Läsionen treten typischerweise multipel auf. Die mehrere Millimeter bis



Abbildung 1: Noduläres Basalzellkarzinom



Abbildung 2: Multiple aktinische Keratosen an typischer Lokalisation

mehrere Zentimeter grossen superfiziellen Basalzellkarzinome sollten nicht mit einer Psoriasis oder einem mikrobiellen Ekzem verwechselt werden. Manchmal können sie bluten. Gelegentlich lassen sich darin Regressionszonen finden. Bei zu knapper Exzision kommt es häufig zum Rezidiv.

### Sklerodermiformes Basalzellkarzinom

Diese Variante des Basalzellkarzinoms (auch vernarbendes, sklerosierendes, infiltrierendes Basalzellkarzinom genannt) ist häufig im Gesicht anzutreffen und besteht aus kleinen, sternartig wachsenden Tumorzellsträngen, die sich bis über den Randbereich ausdehnen. Diese Ausdehnung darf bei chir-

Tabelle 1:

### Geschätzte Inzidenzen des Basalzellkarzinoms, des malignen Melanoms und des Plattenepithelkarzinoms

	Inzidenz	Life time risk*
Malignes Melanom	15–18/100 000/Jahr	1:60
Basalzellkarzinom	ca. 100/100 000/Jahr	1:8
Plattenepithelkarzinom	20–30/100 000/Jahr	1:25
Aktinische Keratose	ca. 250/100 000/Jahr	1:3–5

\*für im Jahr 2000 Geborene



Abbildung 3: Spinozelluläres Karzinom

urgischen Massnahmen nicht unterschätzt werden und bedingt einen ausreichenden Sicherheitsabstand. Klinisch präsentiert sich diese Form typischerweise als blasse, indurierte, unscharf begrenzte, infiltrierte Plaque.

### Aktinische Keratose

Aktinische Keratosen (solare Keratosen) gehören bei Kaukasiern zu den häufigsten kutanen Neoplasien (in situ) und treten ungefähr ab dem 50. Altersjahr typischerweise auf UV-geschädigter Haut auf. Besonders gefährdet sind hellhäutige Patienten mit hoher Lichtexposition.

Aktinische Keratosen stellen die Frühform des Plattenepithelkarzinoms dar, welches meist infiltrativ wächst. Die jährliche Progressionsrate der Präkanzerose zum spinozellulären Karzinom beträgt etwa 0,1 Prozent. Typische Lokalisationen sind Gesicht, insbesondere der Glatzenbereich bei Männern, sowie Ohren oder Handrücken. Zumeist sind multiple Läsionen vorhanden, die sich klinisch als persistierende, asymptomatische, meist schuppige hautfarbene bis rötlichbraune Herde zeigen. Es werden atrophe Varianten von hyperkeratotischen unterschieden. Gelegentlich können aktinische Keratosen auch pigmentiert sein.

### Morbus Bowen

Beim M. Bowen handelt sich um eine besondere Form eines Plattenepithelkarzinoms in situ. Das Risiko, dass ein invasives Plattenepithelkarzinom entsteht, beträgt 3 bis 5 Prozent. Vom M. Bowen betroffen sind zumeist Männer über 50 im Gesicht und Kopf-/Hals-Bereich. In seltenen Fällen tritt die Erkrankung auch an nicht lichtexponierten Körperregionen, zum Beispiel im Nagelapparat, auf. Klinisch handelt es sich um scharf begrenzte, meist rötliche, samtig erscheinende schuppige, hyperkeratotische Läsionen. Knotige Veränderungen deuten bereits auf ein invasives Wachstum hin. Die Läsionen nehmen oft langsam an Grösse zu. Histologisch zeigen sich atypische dyskeratotische Zellen in allen Ebenen der Epidermis.

Tabelle 2:

#### Epitheliale Hauttumoren (WHO-Klassifizierung)

Die Einteilung der Basalzellkarzinome, der Plattenepithelkarzinome, des Morbus Bowen sowie der aktinischen Keratosen:

#### Keratinozytische Tumoren

##### Basalzellkarzinome

- Superfizielles Basalzellkarzinom
- Noduläres (solides) Basalzellkarzinom
- Mikronoduläres Basalzellkarzinom
- Infiltrierendes Basalzellkarzinom
- Fibroepitheliales Basalzellkarzinom
- Basalzellkarzinom mit adnexialer Differenzierung
- Basosquamöses Basalzellkarzinom
- Keratotisches Basalzellkarzinom

##### Spinozelluläre Karzinome

##### (Plattenepithelkarzinom der Haut)

- Akantholytisches spinozelluläres Karzinom
- Spindelzellkarzinom
- Verruköses spinozelluläres Karzinom
- Pseudovaskuläres spinozelluläres Karzinom
- Adeno-squamöses Karzinom

##### Morbus Bowen

- Bowenoide Papulose

##### Aktinische Keratosen

- Arsen-induzierte Keratose
- PUVA-Keratose



Abbildung 4: Morbus Bowen

### Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom (spinozelluläres Karzinom, Spinaliom) entsteht auf aktinisch geschädigter Haut und im Bereich der Schleimhäute nach einer In-situ-Phase. Die invasive Form wächst in der Regel nur lokal. In 10 Prozent der Fälle können Tumoren mit tiefem Wachstum und schlechter Differenzierung, insbesondere bei perineuraler Invasion, rezidivieren und/oder metastasieren. Einen ungünstigeren Krankheitsverlauf zeigen Lokalisationen wie Zunge, Lippe, Vulva und Penis.

Typischerweise entsteht aus einer hautfarbenen bis gelb-grau-bräunlichen, keratotischen Plaque ein hyperkeratotischer Knoten, der häufig Krusten aufweist und ulzerieren kann. Die umgebende Haut weist als Zeichen der Lichtschädigung meist aktinische Keratosen auf. Histologisch lassen sich akanttholytische, spindelzellige, verruköse und andere Plattenepithelkarzinome unterscheiden.

### Therapien epithelialer Tumoren

Epitheliale Hauttumoren sind im Allgemeinen meist gut zu behandeln, insbesondere bei frühzeitiger Diagnose. Die therapeutischen Massnahmen erstrecken sich von physikalischen Therapieverfahren über die Chirurgie bis hin zu lokalen, immunologisch basierten Behandlungsansätzen. Grundsätzlich müssen flächig wachsende epitheliale Tumoren anders behandelt werden als knotige, infiltrative Formen.

#### Operatives Vorgehen

Für viele knotige Hauttumoren, wie spinozelluläre Karzinome, Basalzellkarzinome und Adnextumoren, die nicht nur die Epidermis, sondern auch tiefere Hautschichten betreffen und bis ins subkutane Fettgewebe oder tiefer reichen können, ist die Chirurgie die primäre Therapieoption.

Bei klinisch klar abgegrenzten Läsionen ist eine operative Exzision mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 0,5 cm – in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation – notwendig. Ziel ist die Entfernung im Gesunden sowie die Möglichkeit der histologischen Diagnosesicherung.

Für klinisch nicht sicher abgrenzbare Tumoren, das heisst bei Hinweis auf ein infiltratives oder sklerodermiformes Wachstumsmuster, wurde die mikroskopisch kontrollierte (sogenannte mikrografische) Chirurgie entwickelt. Das Tumorpräparat wird dabei speziell aufbereitet, um eine lückenlose histologische Darstellung der Exzisions-Aussenfläche zu erhalten. Damit kann sozusagen am Operationstisch identifiziert werden, an welchen Stellen der Tumor noch nicht vollständig exzidiert wurde. Dies erlaubt eine unmittelbare Nachexzision, bis die Schnittländer tumorfrei sind. Erst dann wird die Wunde verschlossen. Im Vergleich zur konventionellen Chirurgie wird mit der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie das Rezidivrisiko deutlich gesenkt und eine gute lokale Heilung erzielt.

#### Radiotherapie

Als Alternative bietet sich bei Patienten ab dem 60. Lebensjahr die Behandlung mit weichen Röntgenstrahlen an, vor allem, wenn internistische Begleiterkrankungen vorliegen oder sich ein tief reichender Tumor in kritischen Lokalisationen wie an der Ohrhelix, periorbital oder im Bereich der Nase befindet. Für die Radiotherapie weniger geeignet sind wegen der hohen Rezidivrate Tumoren wie zum Beispiel sklerodermiforme Basalzellkarzinome, desmoplastische Plattenepithelkarzinome oder Spinaliome mit perineuraler Infiltration. Ein weiterer Vorteil dieser Therapie ist die Möglichkeit einer gleichzeitigen, grossflächigen Behandlung bei Flächenläsionen. Es ist jedoch eine sorgfältige Indikationsstellung notwendig. Ein Nachteil ist der grosse Zeitaufwand für das Personal und für den Patienten, da viele Behandlungssitzungen (10–12) erforderlich sind.

#### Kryotherapie

Bei oberflächlichen, teilweise ausgedehnten oder oberflächlichen Neoplasien (unkomplizierte Basalzellkarzinomen, aktinische Keratosen) ist die Kryotherapie eine weitverbreitete und einfache Methode. Im häufig angewandten offenen Sprayverfahren wird flüssiger Stickstoff mit einer Temperatur von  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  direkt auf die Läsion aufgesprüht. Je nach Indikationsstellung und Tiefe des zu behandelnden Tumors wird das bösartig veränderte Gewebe zwischen 8 und 20 Sekunden gefroren. Zur Überwachung des Gefrierprozesses in tiefer liegendem



Abbildung 5: Lampe mit Emission von rotem Licht zur Photodynamischen Therapie (PDT)

Gewebe empfiehlt sich eine Temperatursonde. Ein Nachteil ist die fehlende Möglichkeit zur histologischen Kontrolle. Ebenso kann es bei unsachgemäßer Handhabung zur Narbenbildung kommen. Im Bereich der Hände und Helixränder wird diese Methode nicht empfohlen.

### Kürettage

Die Kürettage ist ein häufig verwendetes Verfahren zur mechanischen Abtragung von aktinischen Keratosen oder flächenhaften Herden des M. Bowen. Diese können teilweise gar ohne Einsatz von Lokalanästhetika tangential abgetragen werden. Häufig wird diese Methode mit einer Elektrodesikkation oder der Anwendung von verätzenden Substanzen wie Eisendichlorid kombiniert.

### Lokale Chemotherapie

5-Fluorouracil (Efudix®) gibt es als Lösung (2%-ig) und als Creme (5%-ig). Es wirkt als Antimetabolit weitgehend selektiv auf die hyperproliferativen Anteile der epidermalen neoplastischen Tumorzellen. Die Behandlung dauert sechs bis acht Wochen. Wichtig ist, den Patienten auf die eintretenden entzündlich-erosiven Veränderungen aufmerksam zu machen, die während des Abheilungsprozesses auftreten.

Imiquimod (Aldara®) kann sowohl beim oberflächlichen Basalzellkarzinom als auch bei aktinischen Keratosen erfolgreich eingesetzt werden. Es handelt sich um einen spezifischen Toll-like-Rezeptor-7/8-Agonist, welcher nach Rekrutierung von sogenannten plasmazytoiden dendritischen Zellen zur lokalen Freisetzung von Interferon-alpha führt. Bei aktinischen Keratosen wird die Creme in der Regel über einen Zeitraum von zwölf Wochen dreimal pro

Woche angewandt. Beim oberflächlichen Basalzellkarzinom wird typischerweise über einen Zeitraum von sechs Wochen fünfmal pro Woche therapiert. Ein grosser Vorteil von Imiquimod ist das ausgezeichnete kosmetische Ergebnis und die Schmerzlosigkeit der Behandlung. Nachteile sind die Therapiedauer und die mit der Therapie verbundenen entzündlichen Gewebereaktionen.

### Photodynamische Therapie (PDT)

Bei der Photodynamischen Therapie (PDT) wird eine Tumordestruktion durch das Zusammenwirken eines Photosensibilisators, meistens eines Porphyrinderivats (z.B. Methyl-Aminolävulinsäure, Metvix®), mit sichtbarem Licht und reaktiven Sauerstoffspezies erreicht. Der Photosensibilisator wird nur im erkrankten Gewebe akkumuliert, was entscheidend für die Selektivität der PDT ist. Bei der Bestrahlung mit hochenergetischem Licht im sichtbaren Bereich (z.B. Rotlicht) werden reaktive Sauerstoffspezies (Singulett-Sauerstoff) aktiviert, die zur Zerstörung von Kohlenstoffbindungen führen und die Apoptose von Tumorzellen einleiten.

Die Hauptindikationen der PDT sind oberflächliche, nicht pigmentierte epitheliale Hauttumoren und oberflächliche Neoplasien wie aktinische Keratosen, Morbus Bowen sowie Basalzellkarzinome und initiale spinozelluläre Karzinome. Bis zu einer Tiefe von 2 bis 3 mm ist die Therapie effektiv. Das Verfahren ist relativ zeitintensiv (in der Regel mindestens 3 h). Nachteile sind Schmerzen bei der Belichtung und das Risiko einer Photosensitivitätsreaktion. Ein Vorteil dieser nichtinvasiven Behandlungsmethode gegenüber anderen Therapien sind die sehr guten kosmetischen Ergebnisse. Insbesondere für ausgedehnte Areale mit aktinischen Keratosen im Bereich des Gesichtes und der Kopfhaut ist die PDT sehr gut geeignet. ●

Korrespondenzadresse:

**Prof. Dr. med. Reinhard Dummer**

Dermatologische Klinik

UniversitätsSpital Zürich

Gloriastrasse 31, 8091 Zürich

Tel. 044-255 25 07, Fax 044-255 89 88

E-Mail: reinhard.dummer@usz.ch

Interessenkonflikte: keine