



## Fortbildung Dermatookologie

# Neues zum spinozellulären Karzinom

**Nach einem Referat von PD Dr. med. Günther Hofbauer,  
gehalten am 26. November 2009 in Zürich**

*Spinozelluläre Karzinome können viele Ursachen haben, darunter insbesondere das UV-Licht, aber auch eine Immunsuppression. Der Referent präsentierte Neuigkeiten, die vor allem auch auf Arbeiten am Universitätsspital Zürich basieren.*

Sonnenschutz und Früherkennung durch regelmäßige Arztkontrollen sind Teil der etablierten Standardempfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention spinozellulärer Karzinome. Seit Juni 2009 kann die Diskussion über Sonnenschutz, Sonnenexposition und auch über Solarien auf einer ganz neuen Grundlage geführt werden. Die International Agency for Research of Cancer, eine Untereinheit der WHO, hat eine aktualisierte Liste von Karzinogenen herausgegeben, in welcher nun auch ionisierende und Sonnenstrahlen, im Speziellen UV-Licht, aufgeführt sind. UV-A-, UV-B- und UV-C-Strahlung mit der Wellenlänge von 100 bis 400 nm gelten als karzinogen. Weitere Faktoren, die zur Entstehung von Krebs beitragen, sind in *Abbildung 1* zusammengestellt beziehungsweise in *Abbildung 2* am Beispiel der aktinischen Keratose illustriert.

Ein weiterer Aspekt, der für die Krebsentstehung berücksichtigt werden muss, ist der Einfluss fotosensibilisierender Medikamente wie beispielsweise fotosensibilisierender Diuretika, über deren Wirkung diesbezüglich sehr wenig bekannt war. In einer

2008 erschienenen Arbeit konnte gezeigt werden, dass fotosensibilisierende Diuretika (z.B. Thiazide) kurzfristig zu Fotoreaktionen führen und offenbar auch das Risiko für Hautkrebs messbar erhöhen (1). Sowohl für das spinozelluläre Karzinom als auch für das Melanom wurde ein Faktor von ungefähr 1,5 errechnet. Bei Patienten, die über eine längere Zeit Diuretika eingenommen hatten, liess sich ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs nachweisen. Insbesondere bei langjähriger Einnahme muss deshalb der Aspekt der Lichtsensibilisierung bei der Wahl des Diuretikums mit einbezogen werden.

2005 wurde eine Arbeit über die Auswirkungen des zur Arzneimittelgruppe der Immunsuppressiva gehörenden Azathioprin in Zusammenhang mit UV-A-Exposition publiziert (2). Die Londoner Forschungsgruppe um P. Karran konnte aufzeigen, dass UV-A-Strahlung, von der man glaubte, dass sie nicht direkt zu DNA-Schäden führt, unter Einwirkung von Azathioprin direkt Genschäden verursacht und somit den ersten Schritt zur Krebsentwicklung auslöst. Zudem verdoppelt sich unter dem Einfluss von Azathioprin die Lichtempfindlichkeit in den behandelten Zellen.

Auf dieser Basis beschäftigt sich G. Hofbauer an der dermatologischen Klinik Zürich mit verschiedenen Medikationen bei organtransplantierten Patienten, einer idealen Modellgruppe zur Untersuchung der Entstehung von spinozellulären Karzinomen. Es werden pathogenetische Abläufe beobachtet, die auch für die breite Bevölkerung bedeutungsvoll sind. Eine vordringliche Frage dabei ist, ob die In-vivo-Wirkung von Azathioprin bei diesen Patienten die erhaltenen

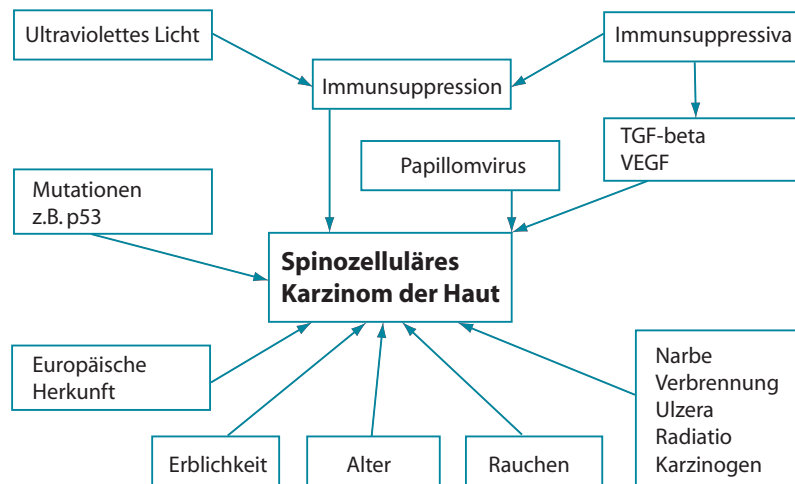


Abbildung 1: Hautkrebsentstehung

In-vitro-Ergebnisse bestätigt. In einer niederländischen Arbeit wurden bei dieser Patientengruppe mehr p53-positive Mutationen in der Umgebung von Hautkrebs gefunden als bei der unbehandelten Vergleichspopulation. Mehr p53-Expression bedeutet mehr Genschaden und Tumorentwicklung.

Die Zürcher Arbeitsgruppe untersuchte gemeinsam mit den Kollegen der Nephrologie die Lichtempfindlichkeit von Azathioprin im Vergleich zum alternativen Präparat Mycophenolat (Mofetil) bei nierentransplantierten Patienten. Gemessen wurden die UV-A- und UV-B-Lichtschwelle sowie die sofortige und die verzögerte Pigmentation. Es zeigte sich, dass bei Patienten, die Azathioprin einnehmen, eine höhere UV-A-Empfindlichkeit vorliegt. Die Lichtempfindlichkeit ist bei Azathioprin mit ungefähr 20 Joule pro cm<sup>2</sup> recht hoch. Die Norm bei Gesunden liegt ungefähr bei 20 bis 50 J/cm<sup>2</sup>. Die andere Gruppe zeigte eine deutlich bessere Verträglichkeit, das heisst, es dauert länger beziehungsweise braucht eine höhere Dosis an UV-A-Strahlung, um einen Sonnenbrand zu induzieren.

Ein Anschlussprojekt mit bis zu 30 Nierentransplantierten sollte Aufschluss darüber geben, was die Einnahme von Azathioprin oder Mycophenolat für einen Einfluss hat bei Patienten, bei welchen die Transplantation länger zurückliegt und die somit durchschnittlich älter sind. Nach dem Bestimmen der Lichtempfindlichkeit ersetzte man Azathioprin durch Mycophenolat. Nach drei Monaten wurden die Messungen wiederholt und belegten eine signifikante Verbesserung der Lichtempfindlichkeit: Bei 23 Patienten wurden unter Azathioprin ungefähr 16 J/cm<sup>2</sup> und unter Mycophenolat 26 J/cm<sup>2</sup> gemessen. Die grösste Änderung bezüglich Lichtempfindlichkeit war bei den Patienten festzustellen, die auch den grössten Abfall beim Azathioprin-Metaboliten Spiegel im Blut aufwiesen.

In Zürich wurde auch der wirtschaftliche Nutzen der Prävention bezüglich Behandlungskosten untersucht. Die medianen Kosten zur Behandlung eines spinozellulären Karzinoms sind zwar moderat, das heisst, sie liegen bei etwa 1800 Franken und betragen etwa 600 Franken bei einer In-situ-Behandlung. Wenig überraschend, aber doch bedeutungsvoll ist die Tatsache, dass beim Vorliegen mehrerer Tumoren die Kosten signifikant steigen. Der entscheidende Punkt ist jedoch, dass Patienten,

die in der Vergangenheit einen Tumor hatten, weiterhin Kosten generieren, selbst wenn in der Beobachtungszeit kein Tumor gefunden wird. Wer einmal einen Tumor hatte, wird also aufgrund der umfangreicheren Diagnostik und des grösseren therapeutischen Aufwandes immer ein kostenintensiver Patient bleiben. Je besser die Prävention ist und je sinnvoller in diese investiert wird, desto mehr kann gespart werden.

In einer Arbeit aus den USA aus dem Jahr 2009 wurden 2300 Personen bezüglich des Einflusses von nichtsteroidalen Medikamenten (NSAID) auf weissen Hautkrebs untersucht (3). Interessanterweise konnte zwar ein solcher Einfluss beobachtet werden, jedoch nur bei Personen, die kurz vor der Untersuchung mit der NSAID-Einnahme begonnen haben. Eine relativ kurzfristige Intervention mit antiinflammatorischen Medikamenten scheint im Gegensatz zur Langzeiteinnahme über einen noch nicht verstandenen Mechanismus einen messbaren Einfluss auf die Häufigkeit von spinozellulären Karzinomen und Basalzellkarzinomen zu haben.

Aus einer Studie an Veteranen in den USA entstanden fünf Publikationen in renommierten Zeitschriften mit positiven Ansätzen betreffend Prävention. In einer dieser Publikationen wurde zum Beispiel bei der Hochrisikogruppe älterer und durch Sonnenexposition belasteter Veteranen gezeigt, dass die Einnahme eines Angiotensin-Konversions-Hemmers oder eines ACE-Rezeptor-Blockers zu einer Reduktion von Spinaliomen und Basaliomen geführt hat (4). Es ist daher angebracht, bei Hautkrebs den Einsatz blutdrucksenkender Mittel mit dem Hausarzt oder Internisten eines Patienten als mögliche Option zu diskutieren.

Die Frage, ob man mit lokalem Tretinoin Hautkrebs verhindern kann, liess sich nicht abschliessend beantworten (5). In einer Zwischenanalyse der Studie



Abbildung 2: Aktinische Keratosen – ein Risikofaktor für die Entwicklung spinözellulärer Karzinome

wiesen die mit Tretinoin Behandelten eine erhöhte Mortalität auf. Es ist höchst fragwürdig, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der topischen Tretinoinbehandlung und der beobachteten Mortalität besteht (geringe systemische Aufnahme, recht unwahrscheinliche systemische Wirkung, kein Zusammenhang zwischen Dosis und entsprechender Reaktion, keine gehäufte spezifische Todesart). Es fand sich insbesondere auch keine statistische Korrelation zwischen lokalem Tretinoin und Rauchen (die Einnahme von Tretinoin erhöht bei Rauchern das Risiko eines Lungenkarzinoms). Trotzdem wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.

Obwohl man Tretinoin topisch wahrscheinlich einsetzen kann, ist es angezeigt, die Behandlung mit dem Patienten zu diskutieren, dies insbesondere auch aufgrund der im Internet zugänglichen Daten, welche diese Anwendung höchst kritisch erscheinen lassen.

Ein Thema, das letztlich auch zu einer multizentrischen Studie in Zürich geführt hat (CUV1647-Studie), ist die Untersuchung von Melanocotin-Rezeptor-Agonisten oder Melanotropinen. Es geht dabei um eine Medikamentenklasse, welche die Melanocotin-Rezeptoren anregen, zum Beispiel durch das die alpha-Melanozyten stimulierende Hormon (alpha-MSH). Es ist bekannt, dass Patienten, denen Melanotropine verabreicht und die danach mit UV-B-Licht bestrahlt werden, im Vergleich zu entsprechenden Kontrollgruppen deutlich weniger Sonnenbrandzellen und auch sonst keine pathologischen Veränderungen aufweisen. Bei kurzfristiger Sonnenexposition wird damit also ein erhöhter Schutz bei ausgeprägter Bräunung erreicht. Neben insbesondere aus China beziehbaren Präparaten zweifelhafter Qualität gibt es auf sicherer Basis entwickelte klinisch anwendbare Medikamente.

Eine Veröffentlichung im «New England Journal» 2009 beschreibt die Erfahrungen mit Erythro-Protoporphyrin-Patienten (6). Diese reagieren extrem schmerzhaft auf Sonnenlicht und meiden daher wenn immer möglich das Tageslicht. Der Einsatz eines alpha-MSH-Analogons bewirkte eine Pigmentierung und einen messbaren Lichtschutz. Die Zeit bis zur Schmerzempfindung war unter Behandlung deutlich verlängert, wodurch es für viele dieser Patienten wieder möglich war, sich dem Tageslicht ohne Schmerzen auszusetzen.

Der hier gezeigte kurzfristige Sonnenschutz durch alpha-MSH-Analoga gibt Anlass, auch eine langfristige Wirkung zu erwarten, und macht diesen Ansatz auch im Rahmen der Hautkrebsprävention interessant.

Bei der vorgenannten multizentrischen Studie (CUV1647) wird organtransplantierten Patienten alle zwei Monate ein kleines Depotstiftchen mit dem Wirkstoff Afamelanotid mit einem IV-Infusionsbesteck unter die Haut gespritzt. Der Stift löst sich innerhalb von zehn Tagen auf und bewirkt eine verzögerte Freisetzung von alpha-MSH-Analogon, das zu einer braunen Haut führt und diese somit schützt. Die zweimonatlichen Injektionen gewährleisteten die Aufrechterhaltung des erzielten Effekts, die Pigmentierung von Hauttyp I auf ein Niveau von Hauttyp III anzuheben, wodurch ein Schutz rund um die Uhr erreicht wird. Dieser ist für die Entwicklung eines spinözellulären Karzinoms relevant, da es dort um die kumulative UV-Exposition im Verlauf des Lebens und nicht um Belastungsspitzen geht. In der über zwei Jahre dauernden Studie soll geklärt werden, ob spinözelluläre Karzinome und aktinische Keratosen bei Organtransplantierten verhindert werden können. Darüber hinaus erhofft man sich, die Ergebnisse via Analogieschluss auch auf die übrige Bevölkerung übertragen zu können.

Zusammenfassend kann zur Prävention des spinözellulären Karzinoms Folgendes gesagt werden:

- Die WHO hat die UV-Strahlung als karzinogen eingestuft.
- Azathioprin-Fotosensibilisatoren erhöhen nicht nur kurzfristig, sondern auch langfristig messbar die Inzidenz des spinözellulären Karzinoms. Mit einem Medikamentenwechsel kann die Fotosensibilisierung günstig beeinflusst werden.
- Die Behandlungskosten steigen mit jedem spinözellulären Karzinom, das der Patient entwickelt. Daher lohnt es sich auch wirtschaftlich, Patienten

langfristig präventiv zu behandeln, um das Entstehen eines invasiven Spinalioms zu verhindern.

- NSAID, kurzfristig eingesetzt, senken das Risiko, an einem Spinaliom oder Basaliom zu erkranken.
- ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten scheinen ebenfalls einen günstigen Einfluss auf die Zahl der Spinaliome und Basaliome zu haben.
- Ob topisches Tretinoin präventiv gegen Hautkrebs verwendet werden kann oder die Mortalität erhöht, ist noch nicht abschliessend geklärt.
- Weitere interessante Entwicklungsschritte betreffend den internen Sonnenschutz durch alpha-Melanotropin-Analoga sind zu erwarten. ●

**Gisela Stauber-Reichmuth**

*Korrespondenzadresse:*

**PD Dr. med. Günther Hofbauer**

*Dermatologische Klinik*

*UniversitätsSpital Zürich*

*Gloriastrasse 31*

*8091 Zürich*

*Tel. 044-255 30 84*

*E-Mail: hofbauer@usz.ch*

*Interessenkonflikte: keine*

Literatur:

1. Jensen A.Ø., Thomsen H.F., Engebjerg M.C., Olesen A.B., Sørensen H.T.: Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study, *Br J Cancer* 2008; 99 (9): 1522–28.
2. O'Donovan P., Perrett C.M., Zhang X., Montaner B., Xu Y.Z., Harwood C.A., McGregor J.M., Walker S.L., Hanaoka F., Karran P.: Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage, *Science* 2005; 309 (5742): 1871–74.
3. Clouser M.C., Roe D.J., Foote J.A., Harris R.B.: Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on non-melanoma skin cancer incidence in the SKICAP-AK trial, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18 (4): 276–83.
4. Christian J.B., Lapane K.L., Hume A.L., Eaton C.B., Weinstock M.A.: VATTCC Trial. Association of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers with keratinocyte cancer prevention in the randomized VATTCC trial, *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100 (17): 1223–32.
5. Weinstock M.A., Bingham S.F., Lew R.A., Hall R., Eilers D., Kirsner R., Naylor M., Kalivas J., Cole G., Marcolivio K., Collins J., Digiovanna J.J., Vertrees J.E.: Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTCC) Trial Group: Topical tretinoin therapy and all-cause mortality, *Arch Dermatol.* 2009 Jan; 145 (1): 18–24.
6. Harms J., Lautenschlager S., Minder C.E., Minder E.I.: An alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria, *N Engl J Med.* 2009; 360 (3): 306–7.