

Diagnostik und Prognosefaktoren

Nicht-melanozytäre Hauttumoren

Martina Ulrich, Berlin

Zusammenfassung

Nicht-melanozytäre Hauttumoren (NMSC) umfassen eine Vielzahl kutaner Neoplasien. Goldstandard in der Tumordiagnostik ist die histologische Untersuchung, doch neue, nicht-invasive Diagnoseverfahren können ebenfalls zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. Sie sind insbesondere bei frühen Formen von aktinischen Keratosen oder oberflächlichen Basalzellkarzinomen einsetzbar, auch zur Dickenmessung und zur Verlaufskontrolle.

Schlüsselwörter: nicht-melanozytäre Hauttumoren, Basalzellkarzinom, aktinische Keratose, Plattenepithelkarzinom, Merkelzellkarzinom, konfokale Laserscanmikroskopie, optische Kohärenztomografie

Abstract

Non-melanoma skin cancers (NMSC) include a variety of cutaneous neoplasias. Histological examination is the golden standard in tumor diagnostics. However, new, non-invasive diagnostic methods can be applied for primary diagnostics, too. They are especially applicable in early forms of actinic keratoses, or superficial basal cell carcinoma, also to measure the thickness and to monitor the course.

Key words: non-melanoma skin cancer, basal cell carcinoma, actinic keratosis, squamous cell carcinoma, Merkel cell carcinoma, confocal laser scan microscopy, optical coherence tomography

Nicht-melanozytäre Hauttumoren (NMSC) umfassen eine Vielzahl kutaner Neoplasien, welche sich hinsichtlich ihrer Häufigkeit und ihres biologischen Verhaltens teilweise deutlich unterscheiden. Der häufigste Tumor des Menschen und auch der häufigste Hauttumor ist das Basalzellkarzinom (BZK), danach folgt das Plattenepithelkarzinom. Aufgrund fehlender flächendeckender Erfassung nicht-melanozytärer Hauttumoren in Deutschland liegen derzeit keine konkreten Zahlen zur Erkrankungshäufigkeit vor.

Schätzungen, die sich an den Zahlen des Hautkrebscreenings in Schleswig-Holstein orientieren, gehen jedoch von circa 116.000 BZK-Fällen jährlich sowie circa 54.000 Fällen invasiver Plattenepithelkarzinome (PEK) aus. Insgesamt kann also jährlich von mehr als 150.000 Neuerkrankungen allein durch die beiden häufigsten nicht-melanozytären Hauttumoren ausgegangen werden¹. Seltene Tumoren wie das Merkelzellkarzinom (MCC) zeigen ebenfalls eine rasante Zunahme der Inzidenz. Dem Merkelzellkarzinom



Foto: © fotobildagentur – Fotolia.com

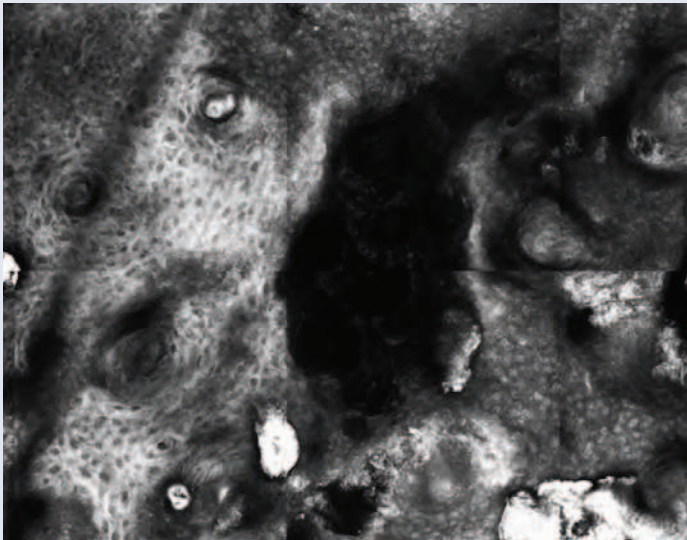
Abb. 1: Nicht-melanozytäre Hauttumoren wie die aktinischen Keratosen entstehen vor allem durch UV-Strahlung in sonnenexponierten Hautarealen.

kommt aufgrund seiner schlechten Prognose eine Sonderstellung im Bereich der nicht-melanozytären Tumoren zu.

Sowohl das BZK als auch das PEK sind Tumoren des höheren Lebensalters, sodass aufgrund der demografischen Entwicklung mit einer zunehmend alternden Gesellschaft in Zukunft mit einer weiter steigenden Erkrankungshäufigkeit zu rechnen ist. Doch ist in den letzten Jahren auch beobachtet worden, dass immer mehr jüngere Patienten an NMSC erkranken².

Im Hinblick auf das invasive Plattenepithelkarzinom kommt auch seiner Vorläuferläsion, der aktinischen Keratose (AK), eine zunehmende Bedeutung zu. Auch die aktinischen Keratosen nehmen an Häufigkeit

Aktinische Keratose



Invasives Plattenepithelkarzinom

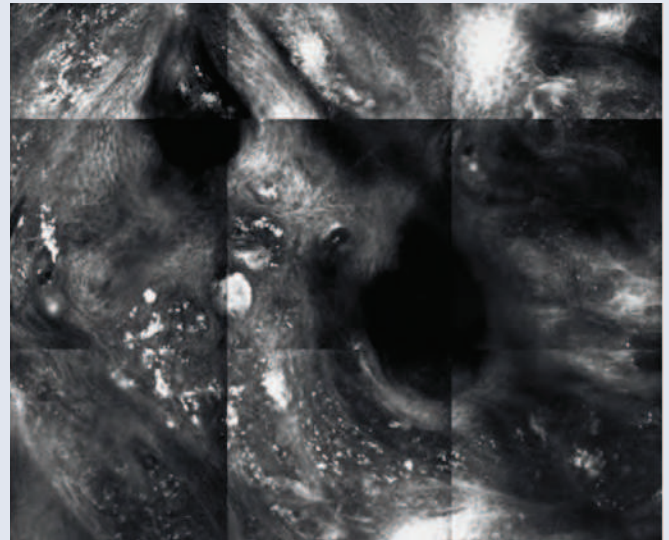


Abb. 2: Anwendungsbeispiele für die konfokale Laserscanmikroskopie.

zu, Schätzungen gehen von einer alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz von 2,66 Prozent in Deutschland aus. Grundlage dieser Daten ist eine Untersuchung von 90.880 Arbeitern zwischen 16 und 70 Jahren³. Die überwiegende Zahl der BZK und PEK wird operiert, AK werden vornehmlich nicht-invasiv mittels topischer Substanzen oder der photodynamischen Therapie (PDT) behandelt. Heutzutage wird der der Therapieerfolg von Substanzen an der kompletten bzw. partiellen Abheilung der AK-Läsionen gemessen, doch zukünftig wird der Verhinderung von invasiven PEK eine größere Rolle zukommen.

Die optische, nicht-invasive Diagnostik von Hauttumoren hat sich in den letzten

Jahren deutlich weiterentwickelt. Heute ist die Hautkrebsdiagnostik in der Praxis mit Verfahren wie der konfokalen Laserscanmikroskopie und der optischen Kohärenztomografie schnell und mit hoher Treffsicherheit möglich.

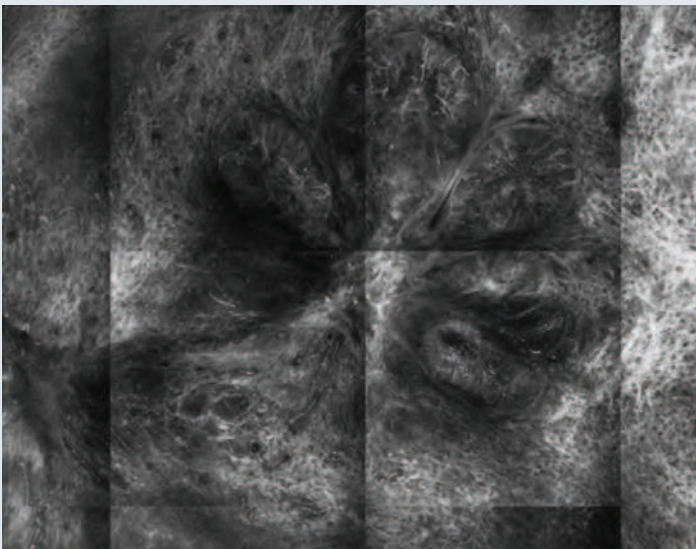
Optische Diagnostik nicht-melanozytärer Hauttumore

Die Hautbiopsie mit anschließender histologischer Untersuchung stellt seit vielen Jahrzehnten den Goldstandard in der Hauttumordiagnostik dar. Aufgrund technischer Neuerungen kommt allerdings in den letzten Jahren den nicht-invasiven Methoden eine zunehmend größere Rolle zu.

Konfokale Laserscanmikroskopie

Die konfokale Laserscanmikroskopie (KLSM) beruht auf der Reflektanz verschiedener kutaner Gewebestrukturen (Chromophore wie Melanin, Keratin). Als Lichtquelle dient bei der klassischen KLSM ein Punktlichtstrahl, welcher von einem Diodenlaser (830 nm) niedriger Energie generiert wird. Die Haut wird von oben fokussiert beleuchtet, und das reflektierte Licht wird über eine Lochblende auf einen Detektor geleitet. Somit werden ausschließlich Signale aus einer definierten horizontalen Ebene dargestellt. Mittels KLSM können in vivo zelluläre Strukturen dargestellt werden. Dabei ist jedoch die Eindringtiefe auf circa 200 bis 250 µm begrenzt, sodass je nach Fragestellung und Körperareal Strukturen, die

Basalzellkarzinom



bis in die papilläre Dermis reichen, gut dargestellt werden können⁴.

Aufgrund der zellulären Auflösung eignet sich die KLSM für eine Vielzahl von Fragestellungen in der Dermatologie. Sie kann zur Diagnostik melanozytärer und nicht-melanozytärer Hauttumoren eingesetzt werden. Bei nicht-melanozytären Läsionen wird die KLSM insbesondere bei Einzelläsionen im Gesicht und bei Verdacht auf Basalzellkarzinom, aktinische Keratose und Morbus Bowen angewendet. Morphologisch zeigen diese verschiedenen nicht-melanozytären Tumoren charakteristische Kriterien, welche eine Differenzierung ermöglichen⁴. In einer kürzlich publizierten Studie konnte dabei für die Diagnostik des Basalzellkarzinoms eine

Sensitivität von 100 Prozent sowie eine Spezifität von 88,5 Prozent gezeigt werden⁵. Trotzdem ist die KLSM bei einigen Läsionen limitiert: Insbesondere eine starke Hyperkeratose behindert oft die Visualisierung wichtiger Details, sodass die Diagnose bei hyperkeratotischen AK oder PEK sehr schwierig bzw. unmöglich sein kann. Auch Entzündungsprozesse können die Diagnose erschweren. Deshalb sollte eine Re-Evaluation zur Beurteilung der Abheilungsratenach einer nicht-invasiven Therapie erst nach mindestens vier Wochen erfolgen.

Optische Kohärenztomografie

Die optische Kohärenztomografie (OCT) beruht auf dem Prinzip der Michelson-

Inferiometrie und erlaubt im Gegensatz zur KLSM die Darstellung der Haut in vertikalen Schnittebenen. Die Anwendung der OCT bei melanozytären Tumoren ist aufgrund der fehlenden zellulären Auflösung deutlich limitiert. Dagegen zeigt insbesondere das Basalzellkarzinom charakteristische Kriterien, welche auch einer Unterscheidung der Subtypen ermöglichen.

In früheren Studien, welche zum Teil mit Prototyp-Geräten erfolgten, erschien es zunächst nicht möglich, zwischen BCC und AK sowie M. Bowen zu differenzieren⁶. Aufgrund der technischen Weiterentwicklung stehen jedoch heute Geräte zur Verfügung, die eine Differenzierung der verschiedenen NMSC ermöglichen. Zudem kann mittels OCT die Tumordicke bestimmt werden, wodurch eine bessere Therapieplanung und -kontrolle möglich wird⁷. Durch die vertikale Darstellung kann außerdem die dermoepidermale Junctionszone gut abgebildet werden, wodurch eine Invasivität leichter als mit KLSM visualisiert werden kann.

Somit hat die OCT ebenso wie die KLSM Einzug in dermatologische Praxen in Deutschland gefunden und wird sowohl zur Primärdiagnostik als auch zum therapeutischen Monitoring von NMSC eingesetzt (Abb. 2, 4).

Nicht nur bei melanozytären Tumoren ist die Einsetzbarkeit der OCT limitiert. Ähnlich wie bei der KLSM verschlechtern Entzündung und Hyperkeratose die Bildqualität, was die Diagnose unter Umständen erschweren oder sogar unmöglich machen kann. Bei tiefer in der Dermis liegenden Tumoren wie dem Merkelzellkarzinom kann die OCT gar nicht eingesetzt werden.

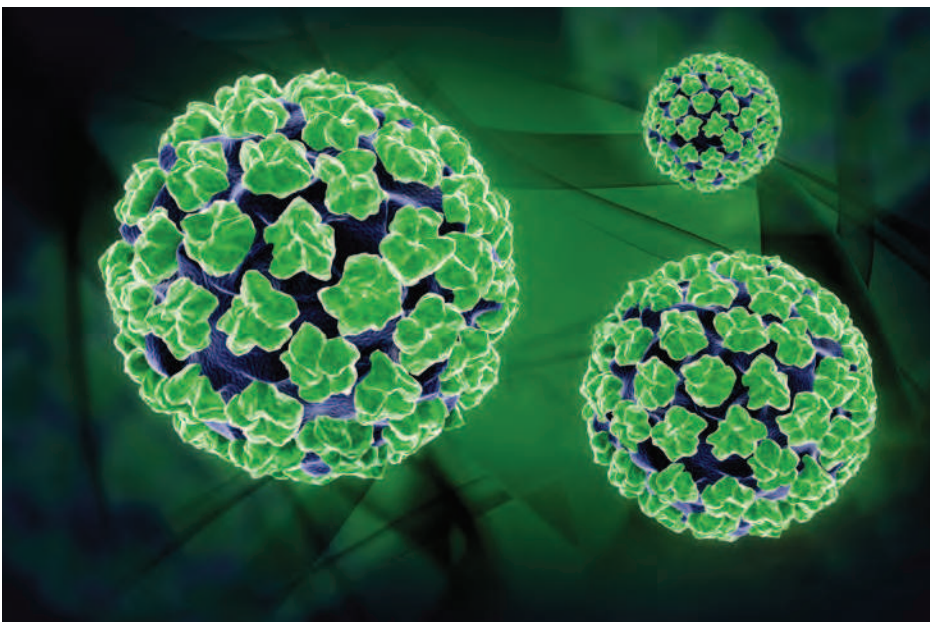


Abb. 3: Papillomviren. Plattenepithelkarzinome der Haut sind mit humanen Papillomviren (Genus beta) assoziiert. Bei Merkelzellkarzinomen werden oft Infektionen mit Merkelzell-Polyomaviren gefunden.

Prognosefaktoren von NMSC

Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom hat eine sehr geringe Metastasierungsrate und somit eine sehr gute Prognose. Höhere Rezidivraten werden jedoch bei bestimmten histologischen Subtypen (infiltrativ, sklerodermiform und basosquamös), großem Tumordurchmesser, schlecht definierbaren Tumorgrenzen sowie Rezidivtumoren beobachtet⁸.

Aktinische Keratose

Aktinische Keratosen sind als Carcinomata in situ rein epidermale Veränderungen, haben somit kein Metastasierungsrisiko und eine exzellente Prognose. Da jedoch in circa fünf Prozent der Fälle eine Progression zum

Plattenepithelkarzinom eintreten kann, wird eine Therapie empfohlen⁹.

Plattenepithelkarzinom

Insgesamt hat auch das invasive PEK eine gute Prognose, die Metastasierungsrate ist mit etwa fünf Prozent eher gering. Jedoch weist das Plattenepithelkarzinom bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation, ein aggressiveres Wachstumsverhalten und höhere Metastasierungsraten auf.

Aktuell erfolgt die Klassifikation und Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms nach der aktuellen siebten Ausgabe der *Union for International Cancer Control* (UICC) oder nach der Einteilung

des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 2010^{10,11}. Die AJCC-Klassifikation unterscheidet dabei zusätzlich zum horizontalen Tumordurchmesser weitere sogenannte Hochrisikoeigenschaften (vertikale Tumordicke ≥ 2 mm, Clark-Level ≥ 4 , perineurale Invasion, Tumor schlecht oder undifferenziert, Lokalisation Ohrmuschel oder unbehaarte Lippe). So werden auch Tumoren mit geringerem horizontalen Durchmesser als T2-Tumoren klassifiziert, doch höhere Tumorstadien werden aufgrund der Seltenheit der erforderlichen Parameter sehr selten erreicht. Dadurch wird im Einzelfall eine dezidierte Stadieneinteilung erschwert.

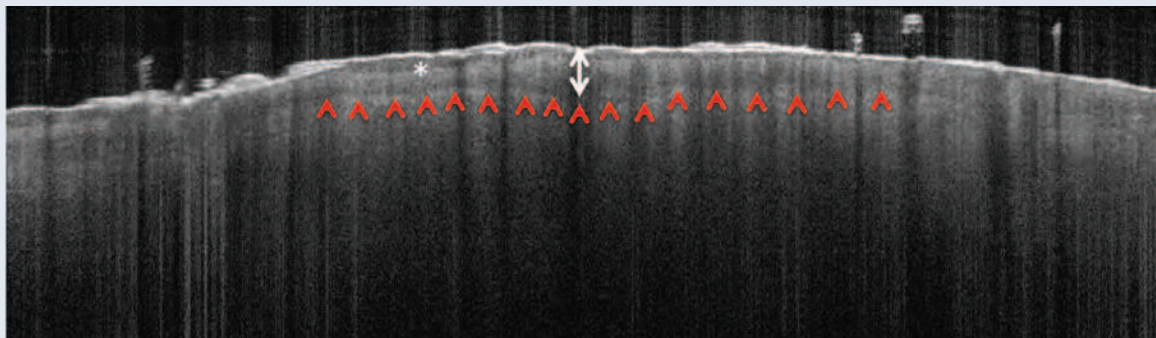
Dabei scheinen einzelne histologische und klinische Parameter wesentlich für die Prognose zu sein und sollten somit ebenfalls dokumentiert werden. Hierbei scheint dem vertikalen Tumordurchmesser eine wesentliche Bedeutung zuzukommen. In einer Studie bei 615 Patienten zeigte sich eine Erhöhung der Metastasierungsrate von null Prozent bei PEK kleiner als zwei Millimeter auf vier Prozent bei PEK zwischen zwei und sechs Millimetern und auf bis zu 16 Prozent bei PEK mit einem vertikalen Tumordurchmesser von mehr als sechs Millimetern¹².

Als weiterer klinisch definierter Parameter für eine Metastasierung ist eine bestehende Immunsuppression zu sehen. Dabei ist nicht nur eine medikamentöse Immunsuppression nach Organtransplantation oder bei rheumatologischen Erkrankungen zu berücksichtigen, sondern auch Erkrankungen, die mit einer verminderten Immunität einhergehen, wie die chronisch-lymphatische Leukämie.

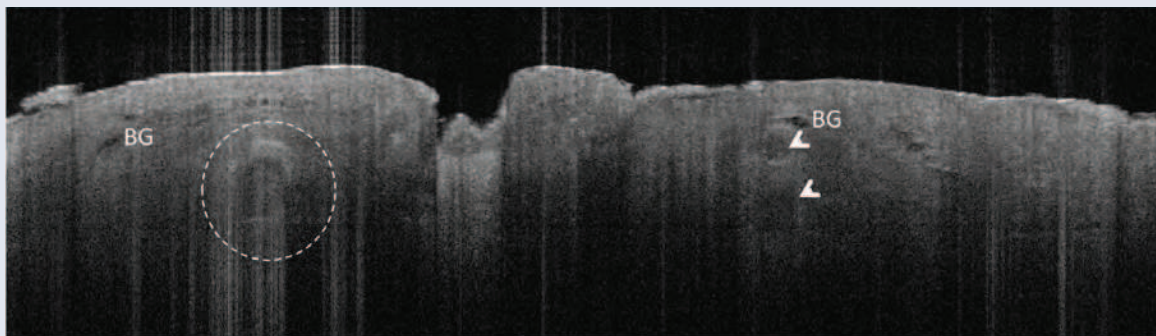
Eine Wächterlymphknotenbiopsie wird beim Plattenepithelkarzinom nicht standardmäßig durchgeführt, sie kann allerdings

Foto: © abhijith3747 - Fotolia.com

Aktinische Keratose



Invasives Plattenepithelkarzinom



Basalzellkarzinom

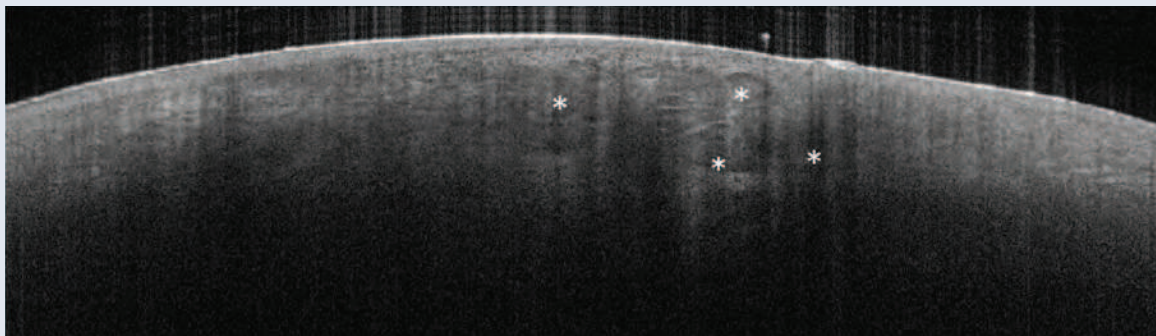


Abb. 4: Anwendungsbeispiele für die optische Kohärenztomografie.

bei erhöhtem Risiko erwogen werden. Die deutsche PEK-Leitlinie empfiehlt jedoch eine Sonografie der Lymphknoten ab einer vertikalen Tumordicke von zwei Millimetern.

Merkelzellkarzinom

Von allem NMSC weist das MCC die höchste Mortalität und Metastasierungsrate auf. Dabei ist die Prognose stark vom Tumorstadium abhängig: Während bei einer Primärtumorgröße von weniger als zwei Zentimetern die Fünfjahres-Überlebensrate zwischen 66 und 75 Prozent liegt, reduziert sich diese auf 50 bis 60 Prozent bei Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als zwei Zentimetern.

Dem Wächterlymphknoten kommt ebenfalls eine wichtige prognostische Stellung zu: Ist er vom Tumor befallen, liegt die Fünfjahres-Überlebensrate nur noch zwischen 42 und 52 Prozent. Bei Fernmetastasen reduziert sie sich weiter auf 17 bis 18 Prozent¹³. Da die Rate von befallenen Wächterlymphknoten hoch ist, wird nach der aktuellen deutschen Leitlinie beim MCC eine Wächterlymphknotenbiopsie empfohlen¹³.

Ähnlich wie beim Plattenepithelkarzinom sind auch beim Merkelzellkarzinom klinische Parameter für die Prognose relevant. Dazu gehört insbesondere die Immunsuppression – hier scheint die virale Genese des MCC von Bedeutung zu sein. Daneben wurden Lokalisation im Kopf- und Halsbereich und männliches Geschlecht als weitere Risikofaktoren beschrieben.

Fazit

Die histologische Untersuchung stellt den Goldstandard in der Tumordiagnostik dar, und histologische Parameter sind für die Prognoseeinschätzung oft von entscheidender

Bedeutung. Die Kenntnis histologischer in Kombination mit klinischen Parametern wie Immunsuppression ist für den Kliniker zur Risikoabschätzung nicht-melanozytärer Tumoren essenziell.

Neue, nicht-invasive Diagnoseverfahren können ebenfalls zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. Sie sind insbesondere bei frühen Formen nicht-melanozytärer Tumoren (AK, oberflächliches BZK) auch zur Dickenmessung und zur Verlaufskontrolle einsetzbar.

Literatur

1. Kraywinkel KWU, Katalinic A. Hautkrebs – Epidemiologie und Früherkennung. UMID, Umwelt und Mensch-Informationsdienst 2012;30-34.
2. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB et al. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer* 2010 Nov 1;127(9):2190-8.
3. Schaefer I, Augustin M, Spehr C et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany – analysis of multisource data. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28:309-313, doi: 10.1111/jdv.12102.
4. Leitlinie „Konfokale Lasermikroskopie der Haut“. AWMF, über www.leitlinien.net.
5. Guitera P, Menzies SW, Longo C et al. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol* 2012 Oct;132(10):2386-94.
6. Mogensen M, Joergensen TM, Nürnberg BM et al. Assessment of optical coherence tomography imaging in the diagnosis of non-melanoma skin cancer and benign lesions versus normal skin: observer-blinded evaluation by dermatologists and pathologists. *Dermatol Surg* 2009 Jun;35(6):965-72.
7. Olmedo JM, Warschaw KE, Schmitt JM et al. Correlation of thickness of basal cell carcinoma by optical coherence tomography in vivo and routine histologic findings: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2007 Apr;33(4):421-5; discussion 425-6.

8. Trakatelli M, Morton C, Nagore E et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol* 2014 Apr;11.

9. Stockfleth E, Kerl H; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006 Nov-Dec;16(6):599-606.

10. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP et al. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital Tumor Staging for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 1;32(4):327-34. PubMed PMID: 24366933. Pubmed Central PMCID: 3897257.

11. Farasat S, Yu SS, Neel VA et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1051-9. PubMed PMID: 21255868.

12. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008 Aug;9(8):713-20. PubMed PMID: 18617440.

13. Becker JC, Assaf C, Vordermark D et al. S2k-Kurzleitlinie Merkelzellkarzinom (MCC, kutanes neuroendokrines Karzinom). www.ado-homepage.de

Korrespondenzadresse

Dr. Martina Ulrich
Dermatologie am Regierungsviertel/
Collegium Medicum Berlin
Luisenstr. 54/55, 10117 Berlin
E-Mail:
ulrich@dermatologie-am-regierungsviertel.de

