

Wichtige benigne und (semi)maligne Hauttumore: Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention



Martin Mempel

DERMATOLOGISCHER ALLTAG



DERMATOLOGISCHER ALLTAG



- ▶ 70-jähriger Patient mit multiplen aktinischen Keratosen

WARUM IST DAS SO?

EIN TAG AM STRAND...



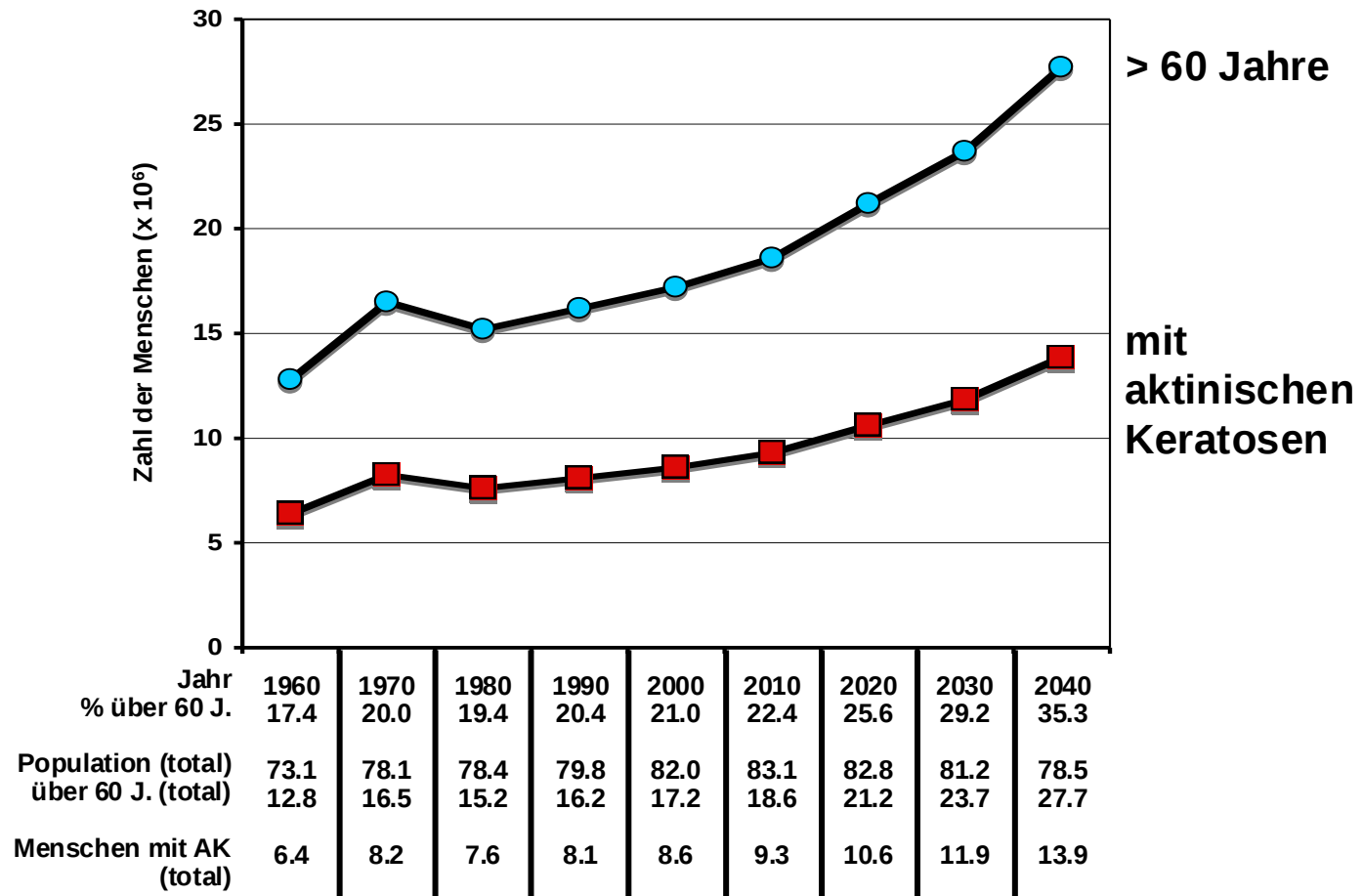
► ...vor 100 Jahren...

Abb.: Almirall



► ...und heute

DEMOGRAPHISCHE ENTWICKLUNG IN DEUTSCHLAND



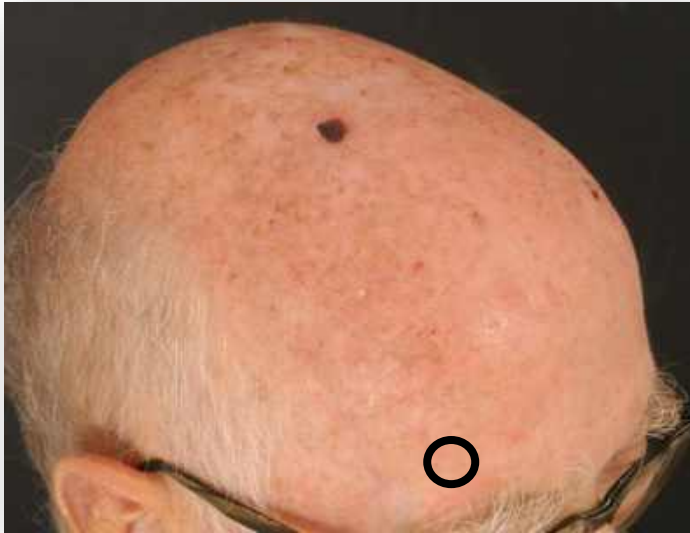
WARUM SIND AKTINISCHE KERATOSEN WICHTIG ?



Klinisch entsteht ein nicht klar abgrenzbarer, häufig multi-lokulärer Übergang von aktinischer Keratose (AK) zu invasivem Plattenepithel-Carcinom (PECA) in UV-exponierter Haut, die sogenannte „Feld-Kanzerisierung“.

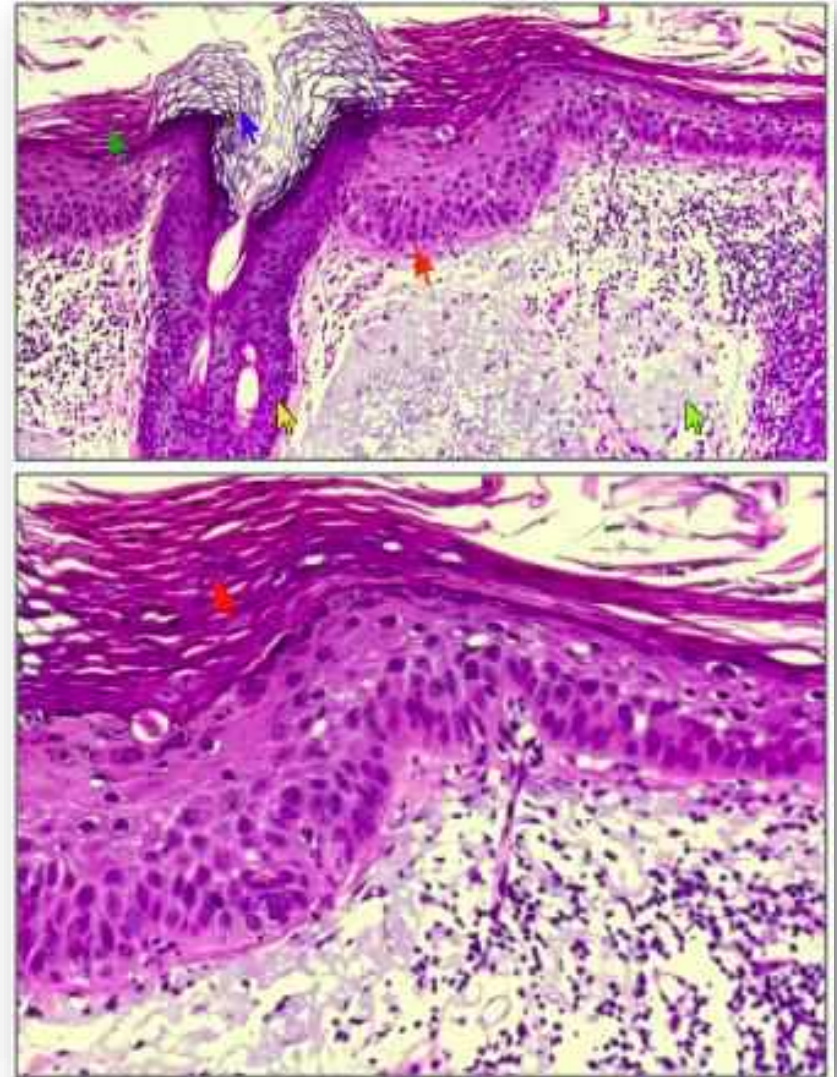
AKTINISCHE KERATOSEN

WAS PASSIERT IN DER HAUT?



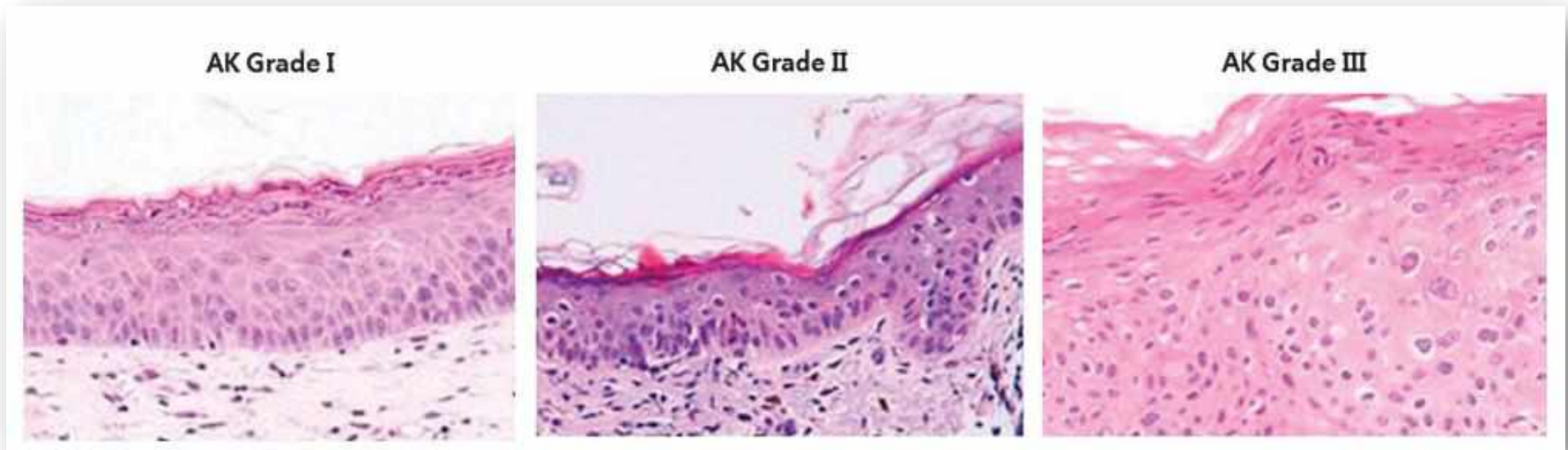
- ▷ Atypische Keratinozyten der in Epidermis
- ▷ Hyper- und Parakeratose
- ▷ Solare Elastose
- ▷ Entzündliches Infiltrat
- ▷ Haarfollikel ausgespart

<http://missinglink.ucsf.edu/lm/Dermatology>



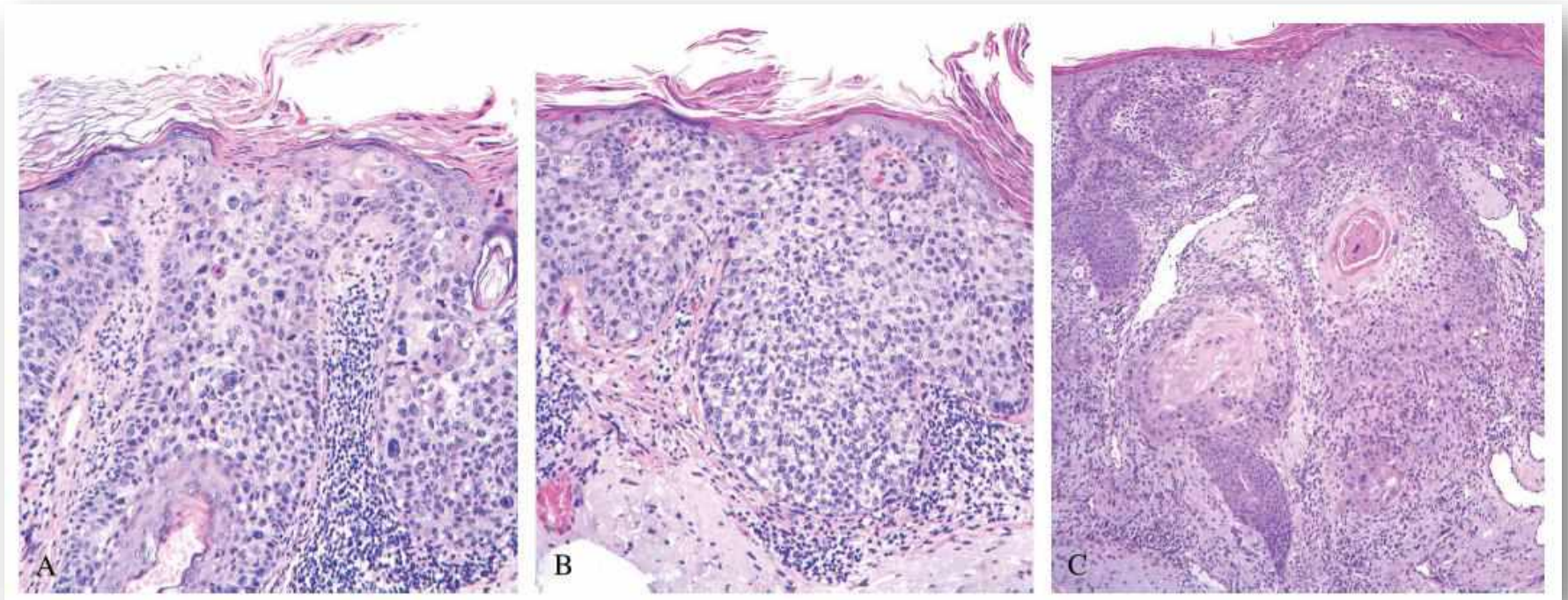
AKTINISCHE KERATOSE

HISTOPATHOLOGIE



- ▷ Einteilung abhängig vom Ausmaß der zellulären Atypien in der Epidermis:
- ▷ Mild (AK I): basale und suprabasale Schicht
- ▷ Moderat (AK II): auch mittleres Drittel betroffen
- ▷ Schwer (AK III): gesamte Epidermis erfasst

AKTINISCHE KERATOSE ALS CARCINOMA IN SITU



- ▶ In der Epidermis sind aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome nicht zu unterscheiden

AKTUELLE LEITLINIE

1. Definition, Ätiologie und Epidemiologie

Die aktinische Keratose stellt ein Plattenepithelkarzinom der Epidermis in situ dar [Heaphy & Ackerman 2000, Ackerman 2003]. Es handelt sich um eine auf die Epidermis beschränkte Proliferation transformierter Keratinozyten, die durch eine hohe Mutationsrate u.a. des Tumorsuppressorgens p53 und des Telomerasegens gekennzeichnet sind [Fu & Cockerell 2003, Mittelbronn et al. 1998]. Weiterhin finden sich charakteristische chromosomale Aberrationen, die typischerweise auch in invasiven Plattenepithelkarzinomen der Haut vorkommen [Ashton et al. 2003]. Bei etwa 10 Prozent (6 bis 16 Prozent) aller Patienten mit aktinischen Keratosen und bei etwa 30 Prozent der Patienten mit zusätzlicher Immunsuppression wird im weiteren Verlauf das Auftreten eines invasiven Plattenepithelkarzinoms der Haut beobachtet. Dies bedingt die Indikation für eine Behandlung aktinischer Keratosen [Glogau 2000, Stockfleth et al. 2002a].

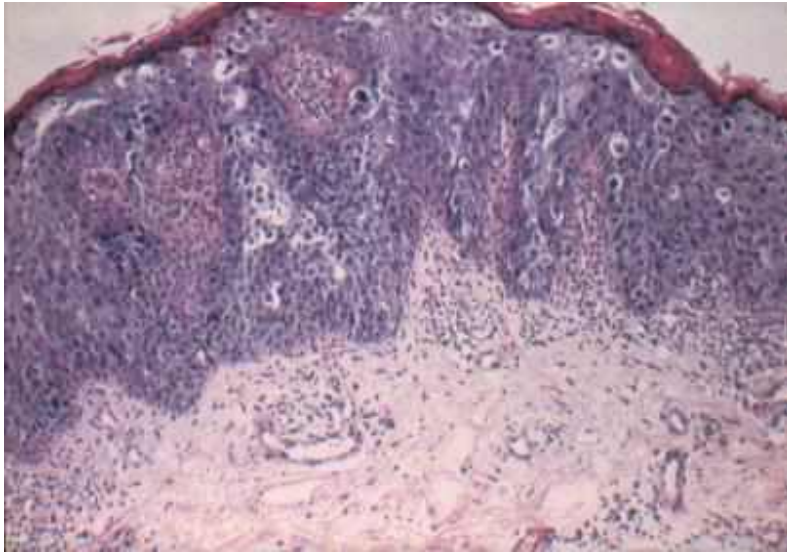
AKTINISCHE KERATOSE (KLINIK)



In lichtexponierter Haut flache, erythemosquamöse Plaques mit sehr hartem, zum Teil warzenähnlichem Tastbefund. Auftreten typischerweise multipel.

MORBUS BOWEN

(epitheliales Carcinoma in situ der Haut)



Häufig singulär und an den Extremitäten lokalisiert, klinisch schwer abzugrenzen, Diagnosestellung häufig histologisch.

PATTENEPITHEL-CARCINOM DER HAUT



PATTENEPIITHEL-CARCINOM DER HAUT



Kraterförmiges Bild
„Keratoakanthom“



PATTENEPITHEL-CARCINOM DER HAUT



Klinisches Bild u.U.
verruciform oder erosiv

PATTENEPITHEL-CARCINOM DER HAUT



Lokal destruierendes Wachstum

SONDERSITUATION

AK / PECA BEI IMMUNSUPPRESSION



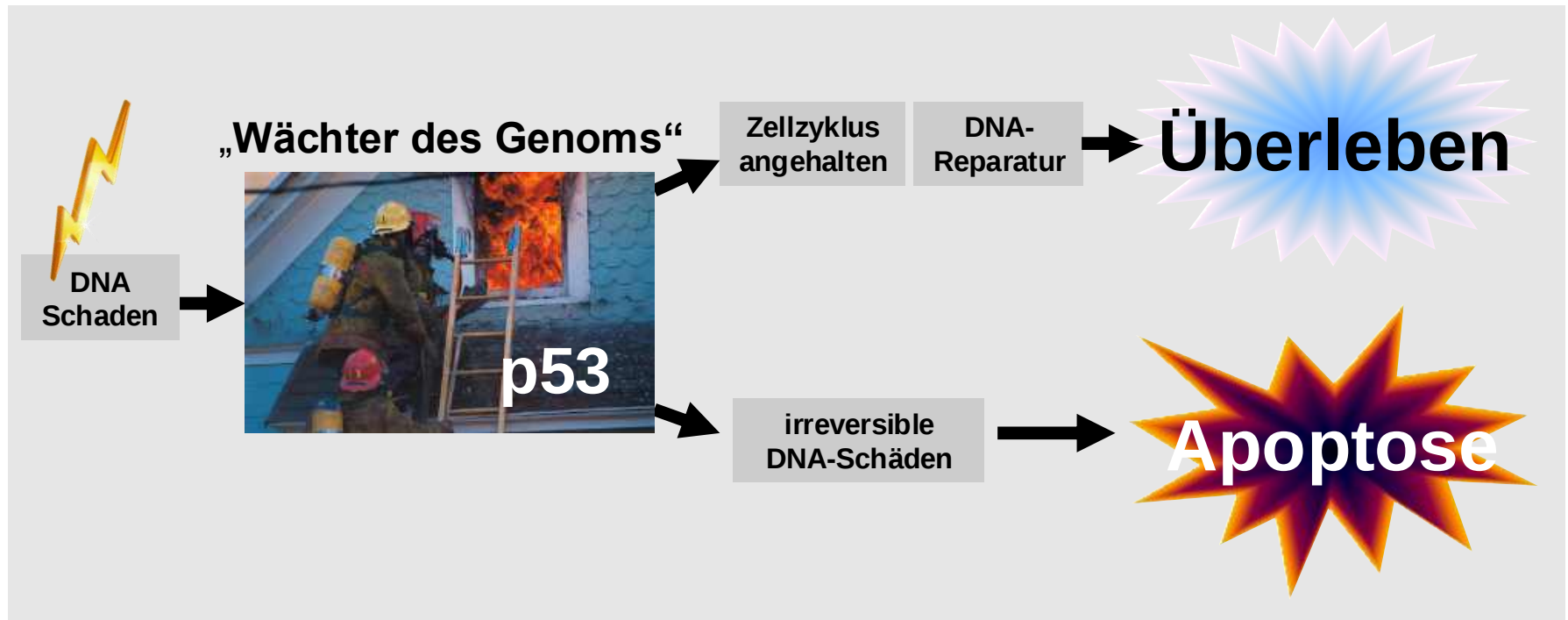
Hohes Risiko durch
Dauermedikation:
Aza, CyA, Tacrolimus,
Leflunomid, MMF
Rapamycin

Nach Organabstoßung
ist PECA die häufigste
Todesursache bei
Organtransplantation

Onkogenese: HPV + UV

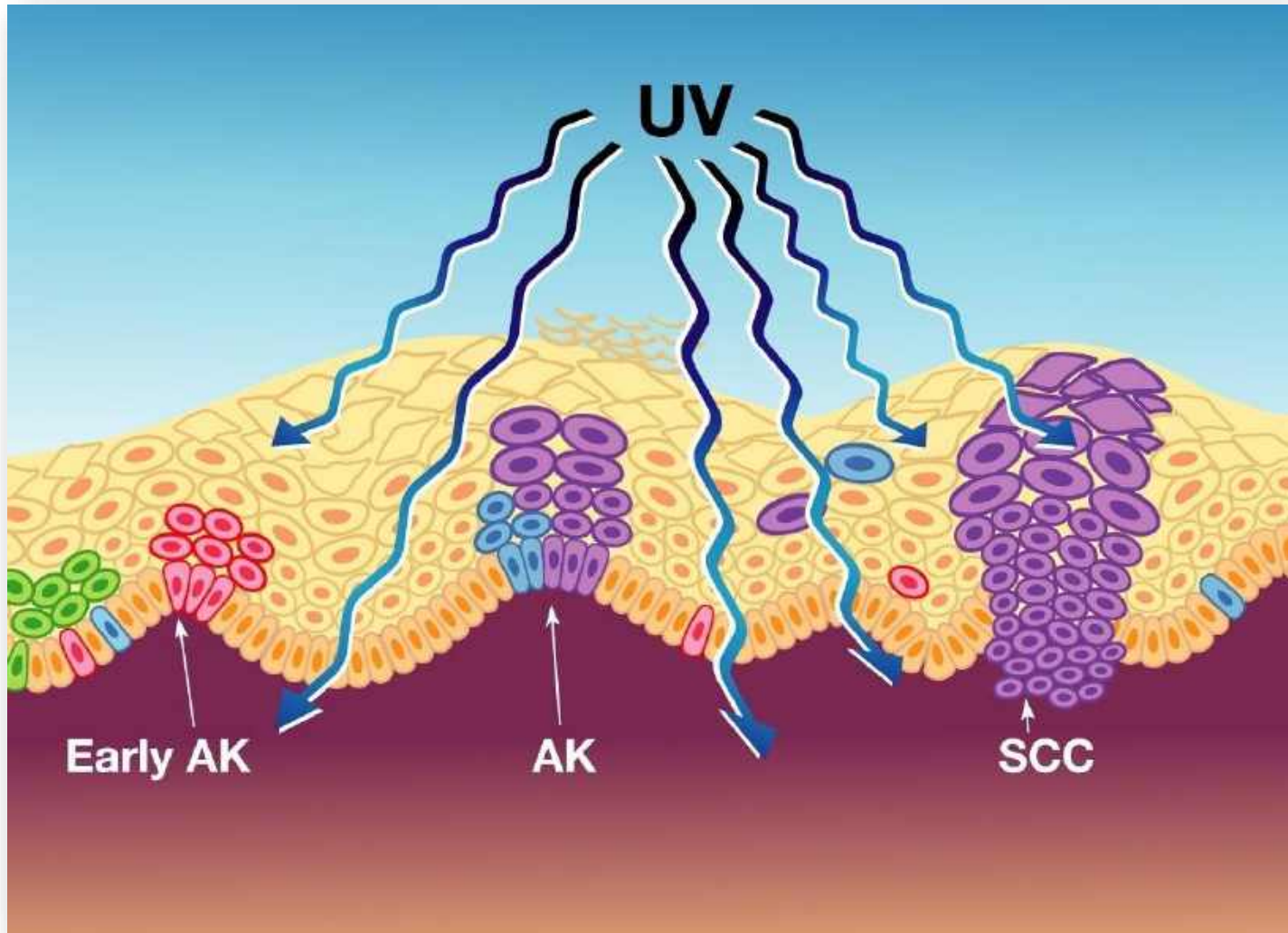
P53 BESTIMMT DAS SCHICKSAL DER ZELLE

- ▶ p53 ist essentiell für zelluläre Reaktionen auf Transformations-Stimuli
- ▶ Aktivierung durch DNA-Schäden
- ▶ Induzierte Tumoren: häufig p53-Mutationen



NUR DIE SPITZE DES EISBERGES?
DAS UNSICHTBARE SICHTBAR MACHEN...

KONZEPT DER FELDKANZERISIERUNG



FLUORESZENZ-DIAGNOSTIK MIT 5-AMINOLÄVULINSÄURE (PDD)



► Klinisches Bild



► Photodynamische Diagnostik (PDD)

WAS KÖNNEN WIR GEGEN AKTINISCHE
KERATOSEN UND PECA TUN?

PRÄVENTION UV-SCHUTZ!



Abb. links: Almirall



PRÄVENTION UV-SCHUTZ BEI ORGANTRANSPLANTIERTEN

ORIGINAL ARTICLE

BJD British Journal of Dermatology

Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study

C. Ulrich,* J.S. Jürgensen,† A. Degen,* M. Hackethal,* M. Ulrich,* M.J. Patel,‡ J. Eberle,* D. Terhorst,* W. Sterry* and E. Stockfleth*

- Regelmäßige Anwendung von Sonnencreme vermindert das Risiko für Aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome, außerdem Basalzellkarzinome

Daylong actinica® Lotion

nAp MP

Zus.: 100 ml enth.: Amiloxat , Octinoxat , Bemotrizinol , Octyltriazon , Bisotrizol , Avobenzon , Cetylalkohol , Propylenglycol , Methyl-4-hydroxybenzoat , Propyl-4-hydroxybenzoat , Natriumbenzoat , Kaliumsorbat in einer liposomalen Grundlage.

80 g Dispenser		21,90	PZN 1715362
100 g		(Preisempf.)	PZN 2293584

Anw.: Prävention v. versch. Formen des hellen Hautkrebs bei Risikopat. (Immunsupprimierte) u. Lichtdermatosen.

THERAPIEOPTIONEN

physikalisch

Kryotherapie

Kürettage

Exzision

Laserablation

pharmakologisch

5-Fluorouracil

Diclofenac-Gel

Imiquimod

Tirbanibulin

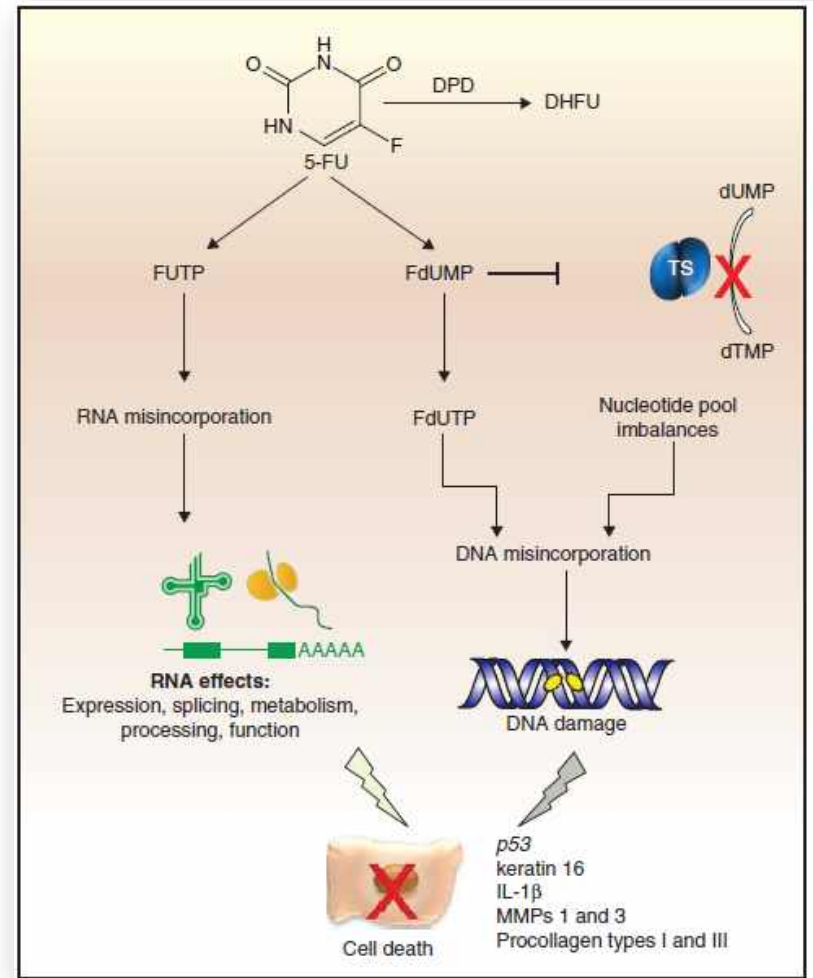
Photodynamische Therapie (PDT)

Kryotherapie



5-FLUOROURACIL

- ▶ Seit 1975 in Deutschland zugelassen
- ▶ Pyrimidinanalogon, Antimetabolit
- ▶ Interagiert mit RNA und DNA, hemmt die Thymidylat-Synthetase und die Synthese von RNA und DNA
- ▶ 5-Fluorouracil-5%-Creme 2 x tgl.
- ▶ Behandlungsdauer etwa 2 bis 4 Wochen (bis zur Erosion)
- ▶ Häufig ausgeprägte Erosionen, Blasen, Nekrosen, Brennen, Schmerzen
- ▶ Meta-Analyse: Complete Clearance Rate 52%

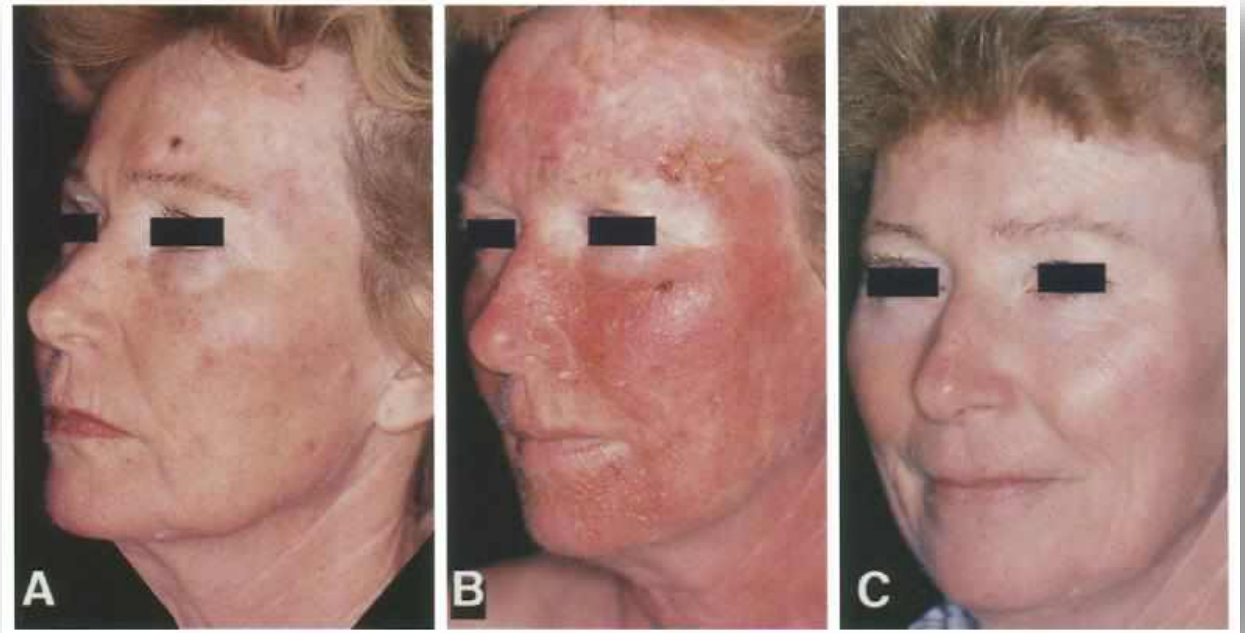


Longley et al., Nat Rev Cancer 3, 330-338 (2003), Gupta et al., J Cutan Med Surg. 9, 209-214 (2005)

Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Aktinische Keratosen, 2011

5-FLUOROURACIL-THERAPIE

- ▷ 5-Fluorouracil-5%-Creme lokal 2 x tgl. für 21 Tage
- ▷ Gute Effektivität
- ▷ Meist heftige Lokalreaktionen
- ▷ Patienten gut aufklären!



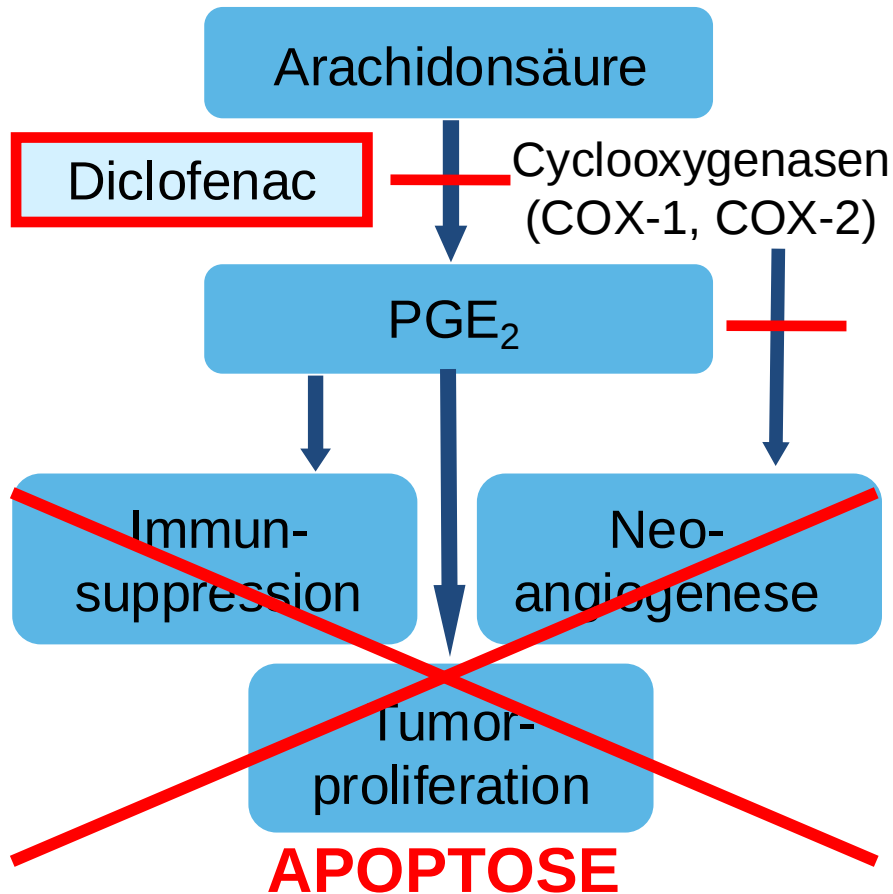
Vor Behandlung

Nach 3 Wochen

Nach 18 Monaten

DICLOFENAC

WIRKUNGSMECHANISMUS



5-FLUOROURACIL

5-FLUOROURACIL (0,5%) +
SALICYLSÄURE (10%):

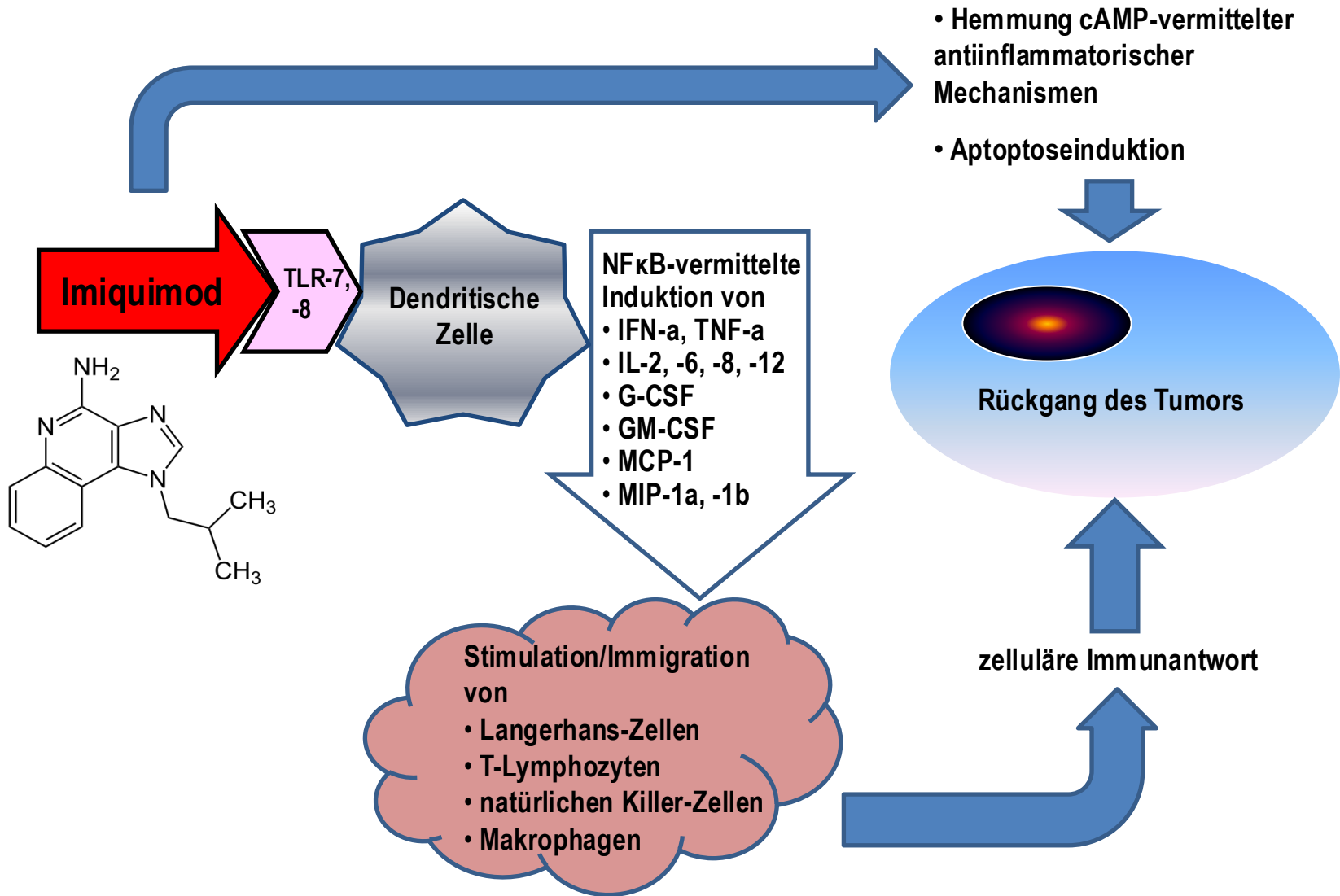
- ▶ Zur Therapie von Einzelläsionen
- ▶ 1 x tgl. über 6 - 12 Wochen
- ▶ Lokale Entzündung
- ▶ Sichtbare Hautreizung
- ▶ Diclofenac 3% in Hyaluronsäure-Gel
- ▶ COX-1-/COX-2-Inhibition
- ▶ Inhibition von Proliferation und Angiogenese
- ▶ Induktion von Apoptose
- ▶ 2 x tgl. für 90 Tage
- ▶ Lokale Hautreizung
- ▶ Lange Therapiedauer → Adhärenz!
- ▶ Meta-Analyse: Complete Clearance Rate 40%

IMIQUIMOD

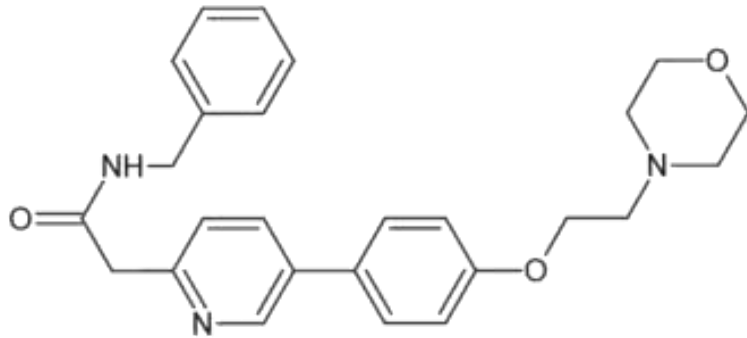
- ▶ Immune Response Modifier (IRM)
- ▶ Spezifischer TLR-7-Agonist
- ▶ Nach Rezeptorbindung Zytokin-Induktion mit Steigerung der zellulären Immunität (Th1)
- ▶ 3 x wöchentlich über 4 Wochen, bei Bedarf wiederholen
- ▶ Rötung, Krustenbildung, Erosionen, Ulzerationen, Juckreiz, Brennen, Schmerzen, grippeartige Symptome
- ▶ Sehr gute kosmetische Ergebnisse
- ▶ Meta-Analyse: Complete Clearance Rate 70%



IMIQUIMOD



Tirbanibulin



5- Tages Therapie
Zellspindel-Hemmstoff der Mitose

PHOTODYNAMISCHE THERAPIE

- ▶ Feldtherapie großer Areale inkl. subklinischer Läsionen möglich
- ▶ 5-Aminolävulinsäure (ALA) und Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAL), Umsetzung zu Porphyrinen (u.a. Protoporphyrin IX)
- ▶ Akkumulation in Tumorzellen aufgrund des erhöhten Metabolismus
- ▶ Zytotoxische Aktivierung mit Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) durch sichtbares Licht, z.B. Rotlicht, Blaulicht, Farbstofflaser



TAGESLICHT PDT



Alternative zu
hohem apparativem
Aufwand

BASALZELL-CARCINOME (BASALIOME)

- Häufigste Krebsart in Zentraleuropa
- Inzidenz ca. 200/100.000
- Starke Abhängigkeit von Hauttyp und UV-Exposition
- Nicht aus AK-hervorgehend, Dysplasie-CiS-Carcinom Sequenz weit weniger klar
- Kopf-Halsbereich häufig betroffen
- Sehr geringes Metastasierungsrisiko



Solides (knotiges) Basaliom

- Tastbare Papel/Plaque
- „Glasiger“ Aspekt
- Häufig zentral eingesunken
- “Perlschnurartiger” Randsaum
- Teleangiektasien



Solides (knotiges) Basaliom



Solides (knotiges) Basaliom



Solides (knotiges) Basaliom



Lokal destruierendes Wachstum

Superfizielle (Rumpfhaut-) Basaliome

Eindringtiefe $< 2\text{mm}$ (vertikale Tumordicke)

Anamnese von Bestrahlungen, bei Arbeitern im Weinbau auch (zurückliegende) Arsen-Exposition



Auch oberflächliche Therapieverfahren möglich

Basalzell-Karzinom-Syndrome (v.a. Gorlin-Goltz Syndrom)



THERAPIEOPTIONEN BEI BASALIOMEN

physikalisch

Exzision (MOH)

Radiatio (Rö-Weichstrahl)

Kryotherapie (<2mm)

Laserablation (<2mm)

pharmakologisch

Imiquimod (<2mm)

5-Fluorouracil(<2mm)

Hedgehog-Inhibitoren

(Vismodegib, Sonidegib)

Photodynamische Therapie (PDT) (<2mm)

„Klassische“ Nävuszell-Nävi



Klinische Inspektion - ABCDE Regel zur Früherkennung

A: Asymmetrie, Abweichung von regelmäßiger spiegelbarer Form

B: Begrenzung

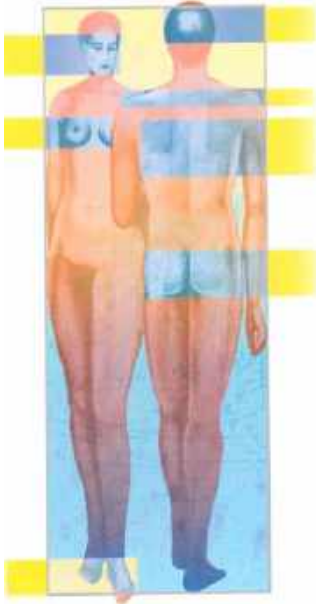
C: Colorierung – Farbe

D: Durchmesser > 5 mm

E: Erhabenheit (neu)



Hilfsmittel zur Erkennung des schwarzen Hautkrebses



Selbstbeobachtung +
Klinische Beurteilung
durch Arzt

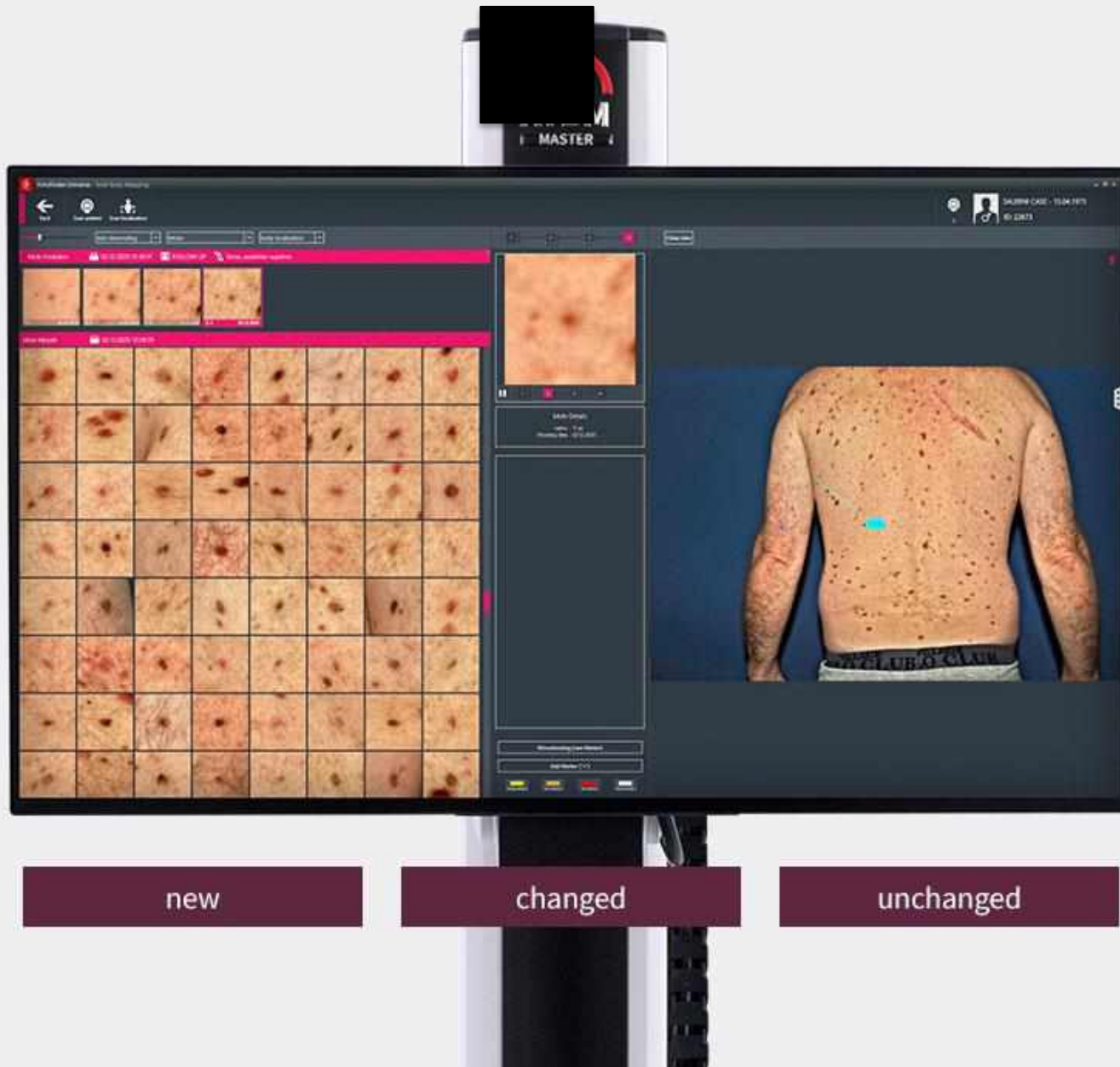


Handdermatoskop



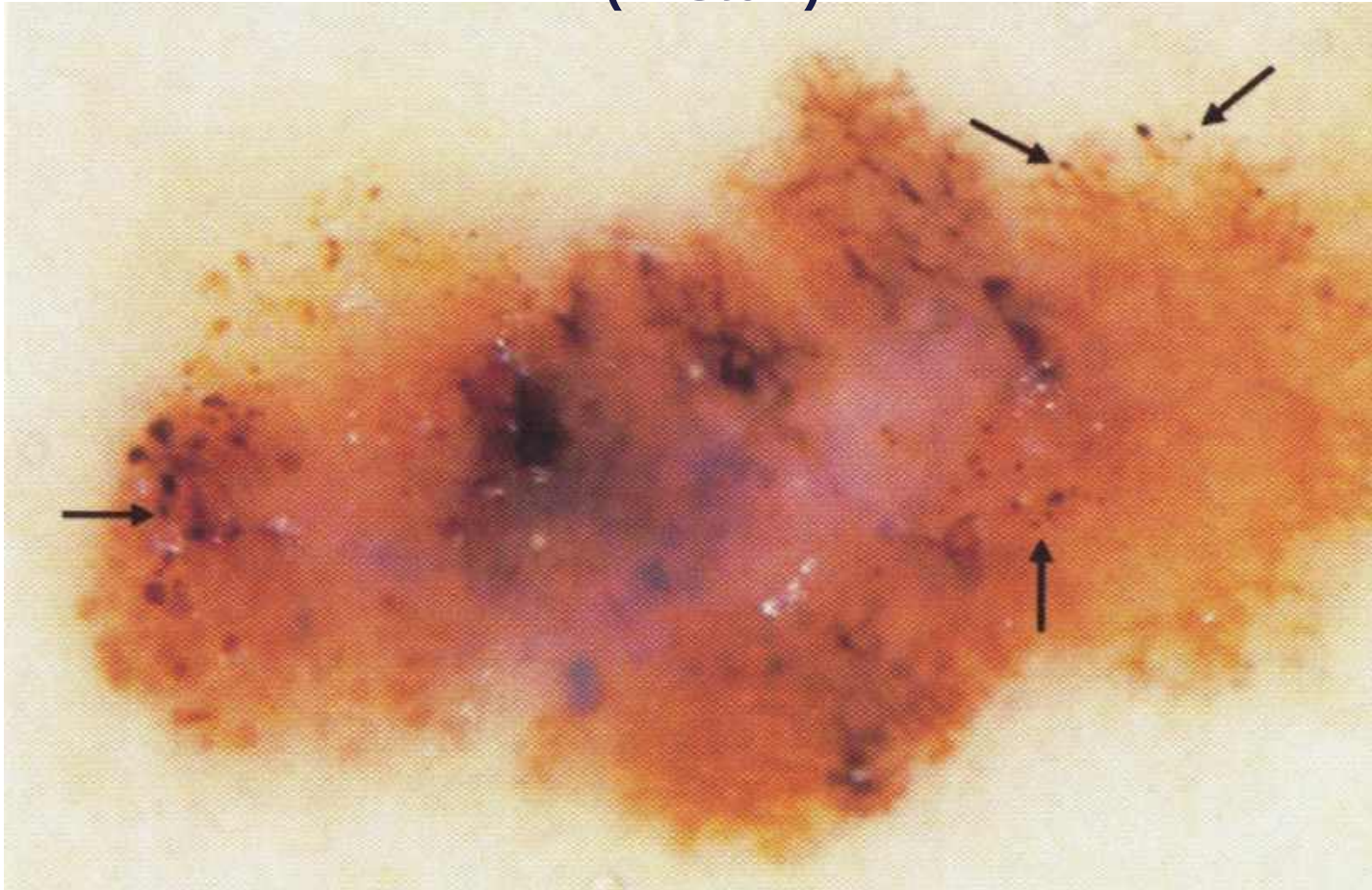
Computer-gestütztes
Auflichtmikroskop

KI- unterstützte Pigmentmal Erkennung



ABCD-Regel der Dermatoskopie

(W.Stolz)

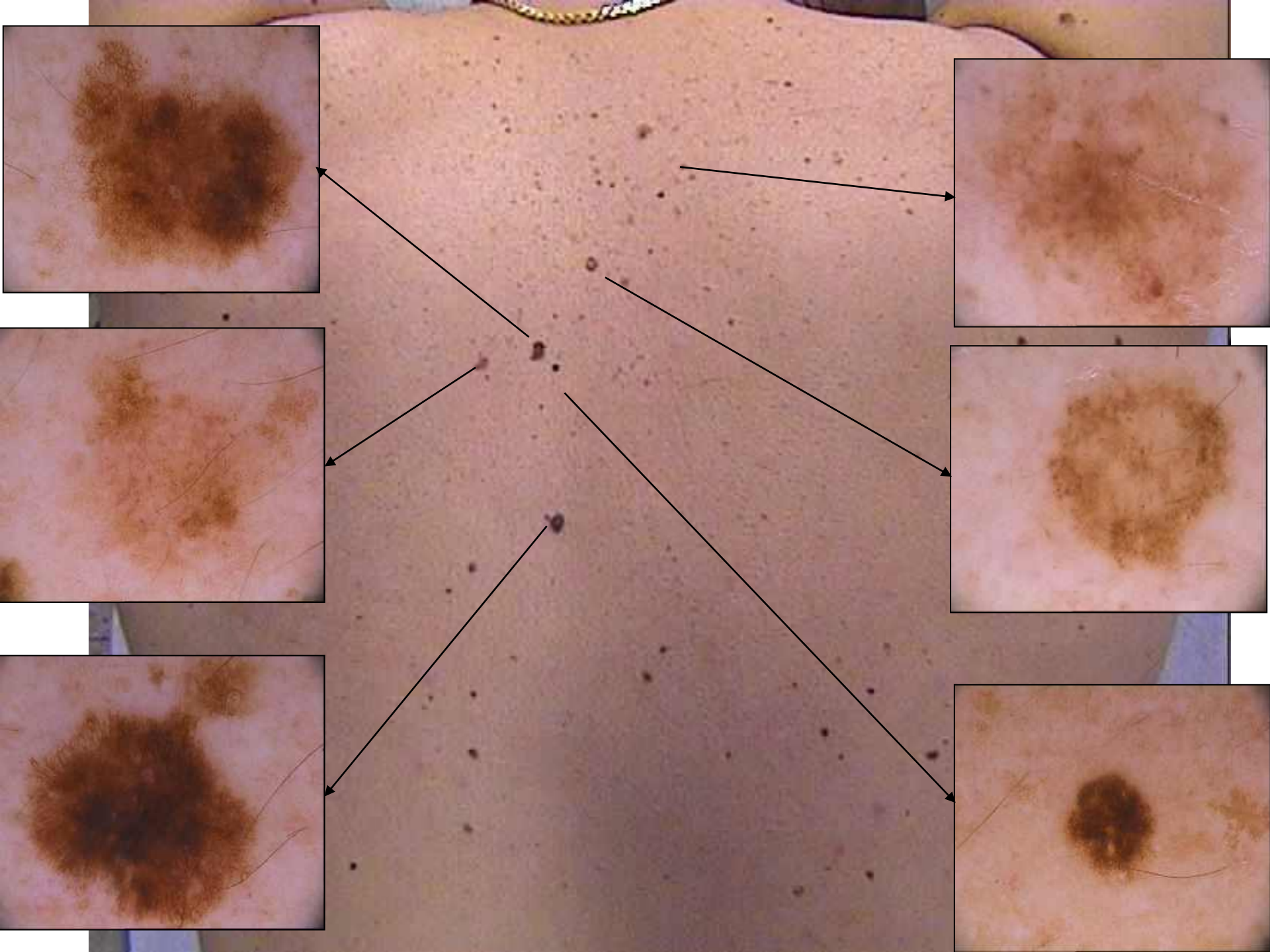


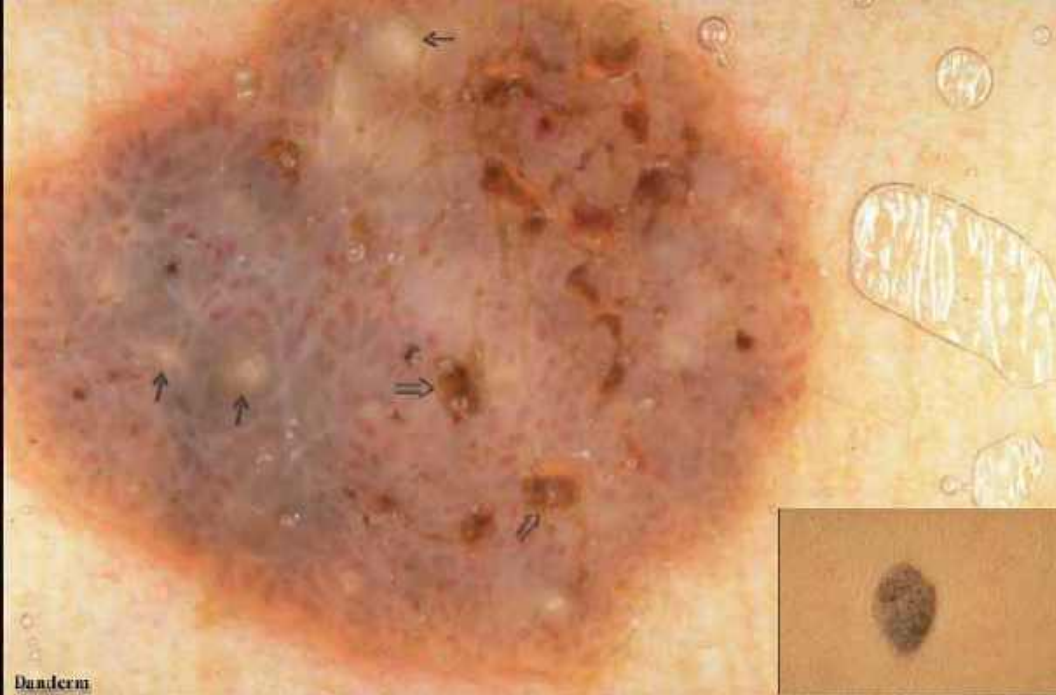
A: 2 Achsen

B: 3-4 Segmente

C: 5 Farben (hell-, dunkelbraun, weiss, schwarz, graublau)

D: 5 Strukturen (Netz, Punkte, Schollen, strukturlose Areale, verzweigte Streifen)





Hornzysten = benigne



Gefäßtumore (Angiome)



DAS MALIGNNE MELANOM



Das maligne Melanom (MM)



Inzidenz

	Neuerkrankungen/Jahr/ 100.000 Einwohner	insgesamt
Deutschland	12 - 16	6.400 - 7.000
München	14 - 16	
Australien	40 - 60	

Risikofaktoren für das MM – Hauttyp

nach der Reaktion der nicht vorbestrahlten Haut
auf die natürliche Sonnenbestrahlung

Hauttyp	Hautfarbe	Haarfarbe	Hautreaktion
I 	hell	rot, blond	immer Sonnenbrand, kaum Bräunung
II 	hell	blond	fast immer Sonnenbrand, mäßige Bräunung
III 	leicht bräunlich	dunkelblond bis dunkel	mäßig oft Sonnenbrand, immer Bräunung
IV 	braun	dunkel, schwarz	selten Sonnenbrand, immer Bräunung

Risikofaktoren für das MM – Anzahl der Sonnenbrände (Kindheit)



Klinische Einteilung des Malignen Melanoms

Superfiziell spreitendes MM (ca. 60%)	SSM
Noduläres MM (ca. 20%)	NMM
Lentigo maligna Melanom (ca. 10%)	LMM
Akro-lentiginöses MM (ca. 5%)	ALM

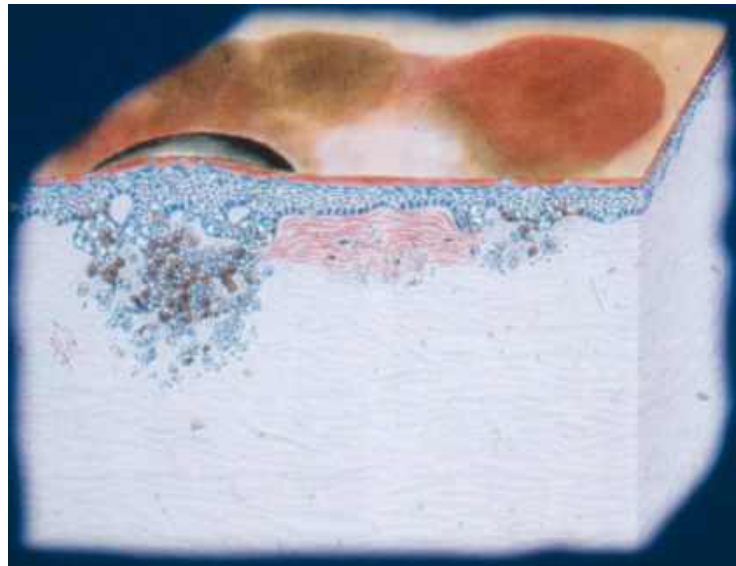
Sonderformen:

- Schleimhautmelanome
- Amelanotische

Melanome

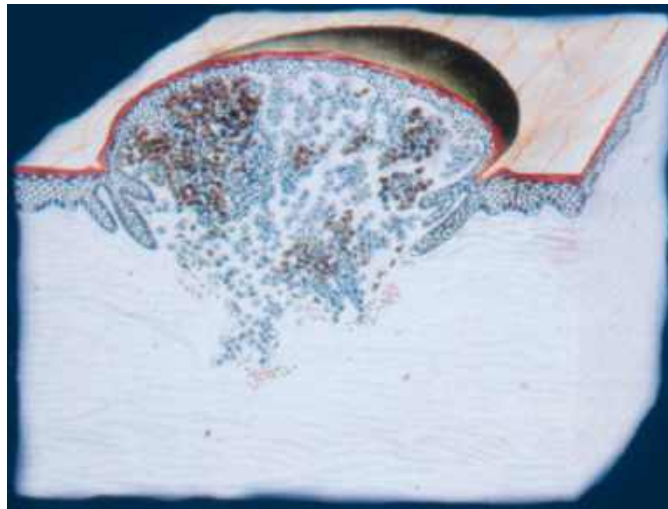


Superfiziell spreitendes Melanom

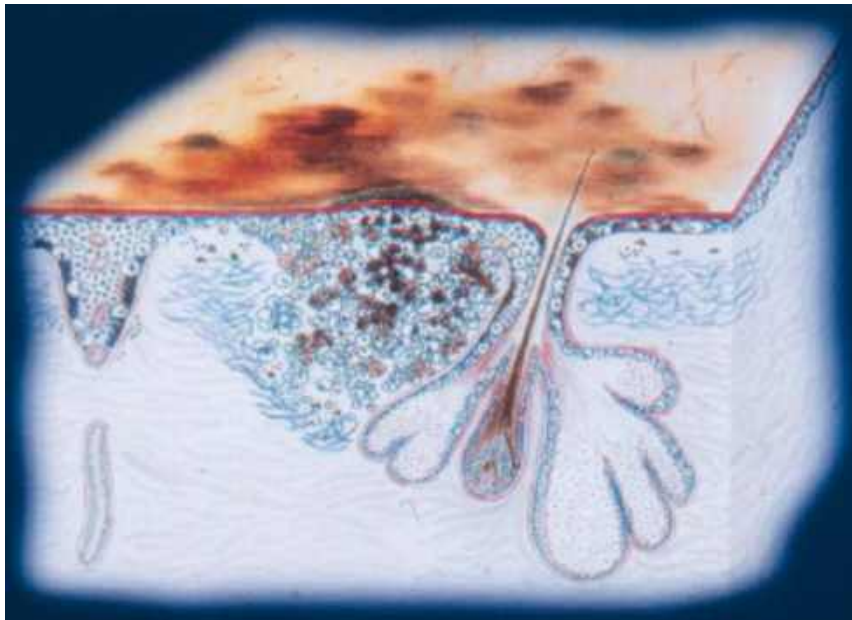




Knotiges Melanom



Lentigo maligna Melanom



Akro-lentiginöse Melanome



Sonderformen des malignen Melanoms



amelanotisches MM

Sonderformen des malignen Melanoms



Schleimhautmelanom

Diagnostik

Inspektion (Klinische ABCD Regel)

Dermatoskopie (Dermatoskopische ABCD-Regel)

Histopathologie

Bildgebende Diagnostik (Staging)

TU-Markerbestimmung in der Verlaufskontrolle

MELANOM-DIAGNOSTIK

Klinisch: Herausstechende
Pigmentmale „Hässliches Entlein“
Engl: „Ugly duck(ling)“



Gestützt durch
Dermatoskopie





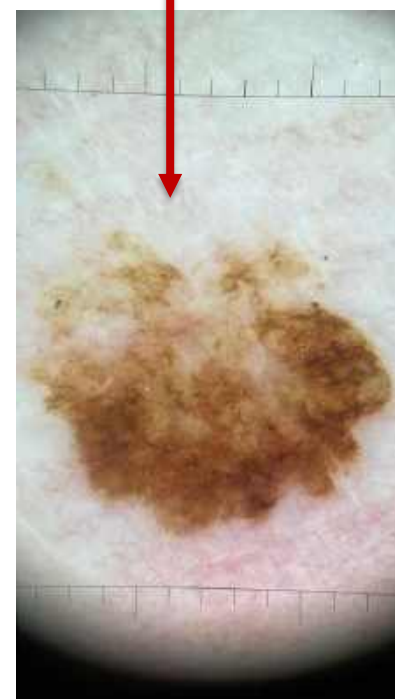
Sequentielle Computer- gestützte Dermatoskopie

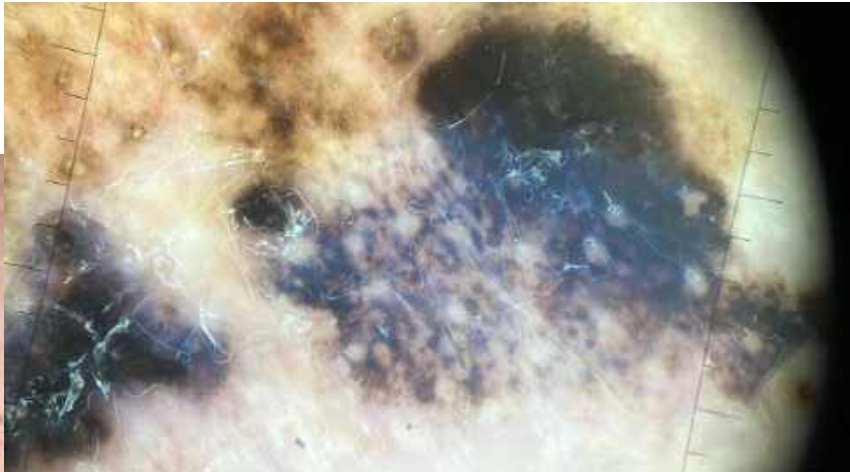
SSM, TD 0,6 mm



< 6 Monate Verlaufszeit >







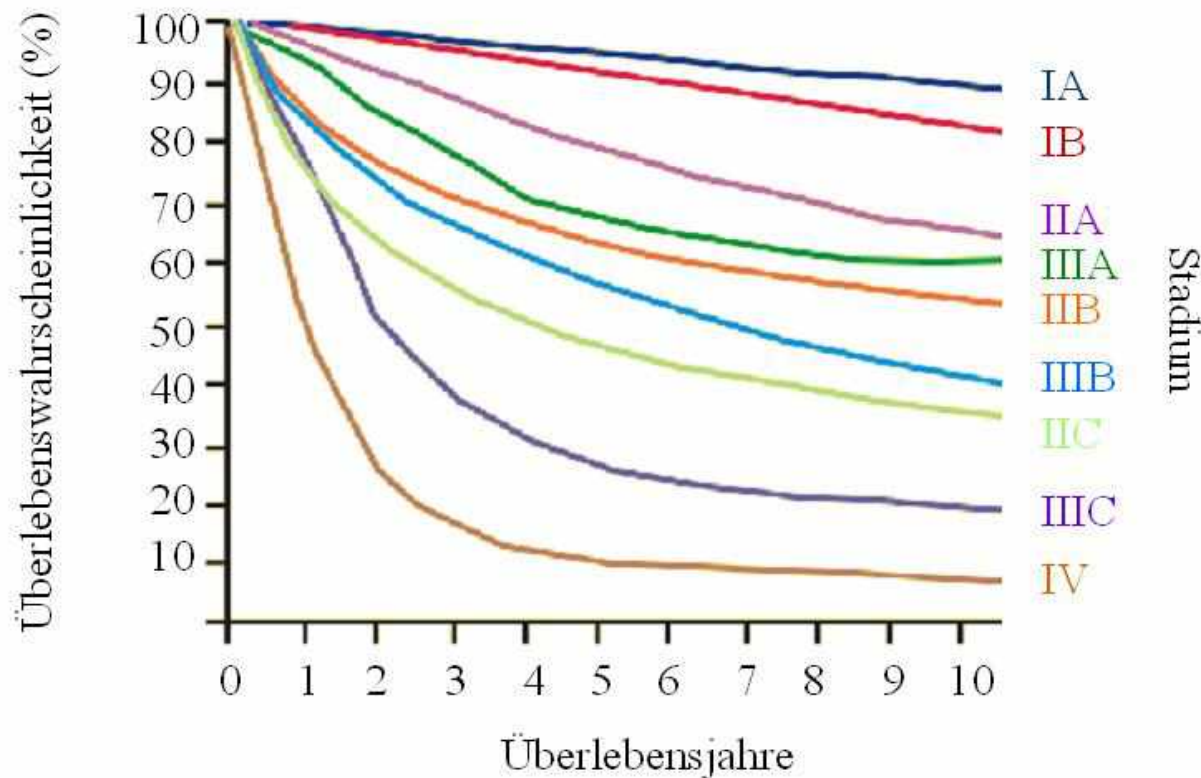
Behandlungsoptionen für das maligne Melanom

- OP des Primärtumors
- OP der Lymphknoten (SLN, Lymphadenektomie)
- OP der Fernmetastasen
- Medikamentöse Therapie (adjuvant, palliativ)
- Nachsorge
- Die Auswahl erfolgt abhängig vom Stadium

Prognosefaktoren des malignen Melanoms

- Vertikale Tumordicke (Breslow-Index)
- Lokalisation (Kopf/Hals vs Rumpf/Extremitäten)
- Ulzeration, mitotischer Index
- Mikrometastasierung des SLN
- somatische Mutationen (B-RAF, c-KIT, etc.)

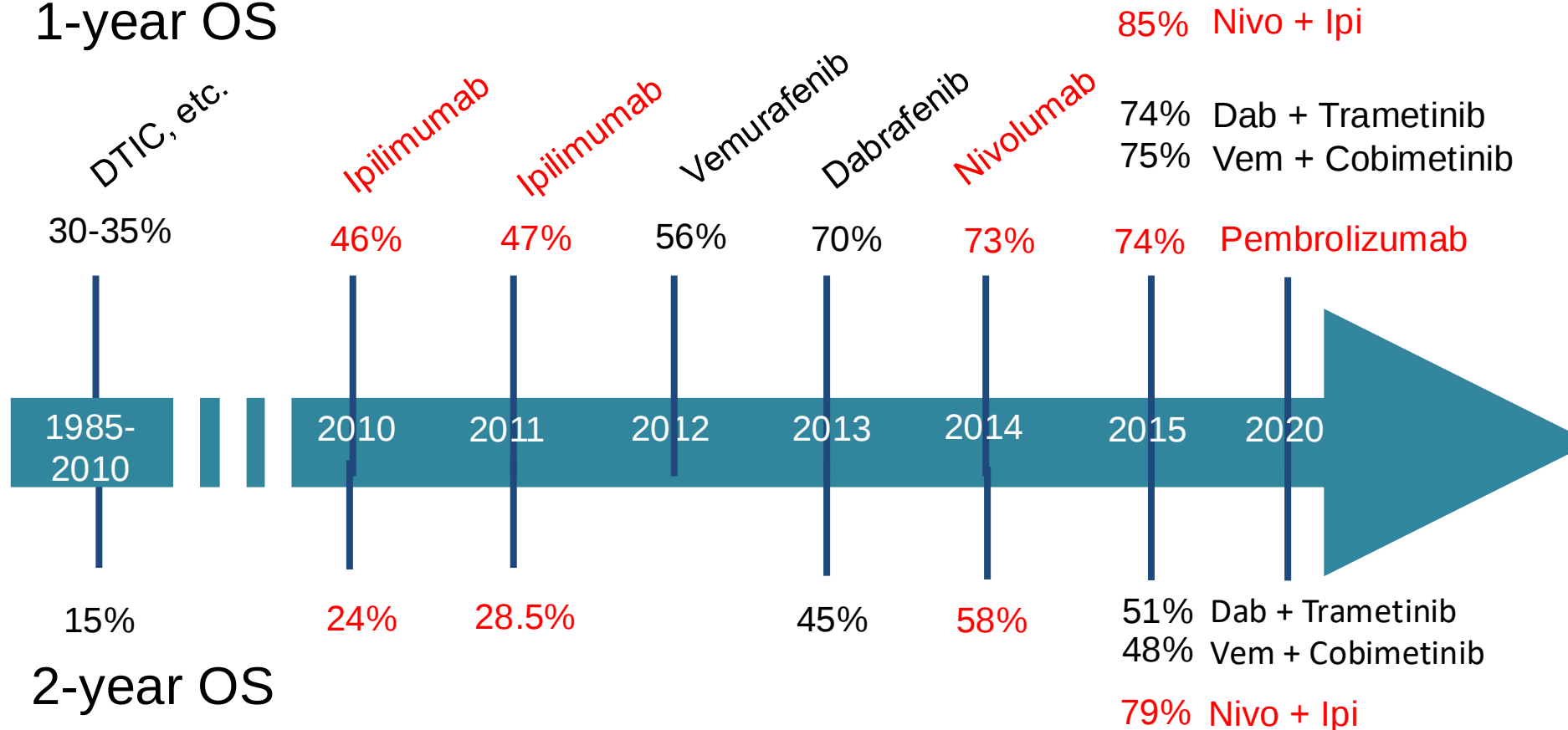
Stadienabhängiges Überleben bei Melanompatienten (2001)



Balch CM, 2001 (6)

First success stories: melanoma (slide: Prof. T. Tüting, Magdeburg)

1-year OS

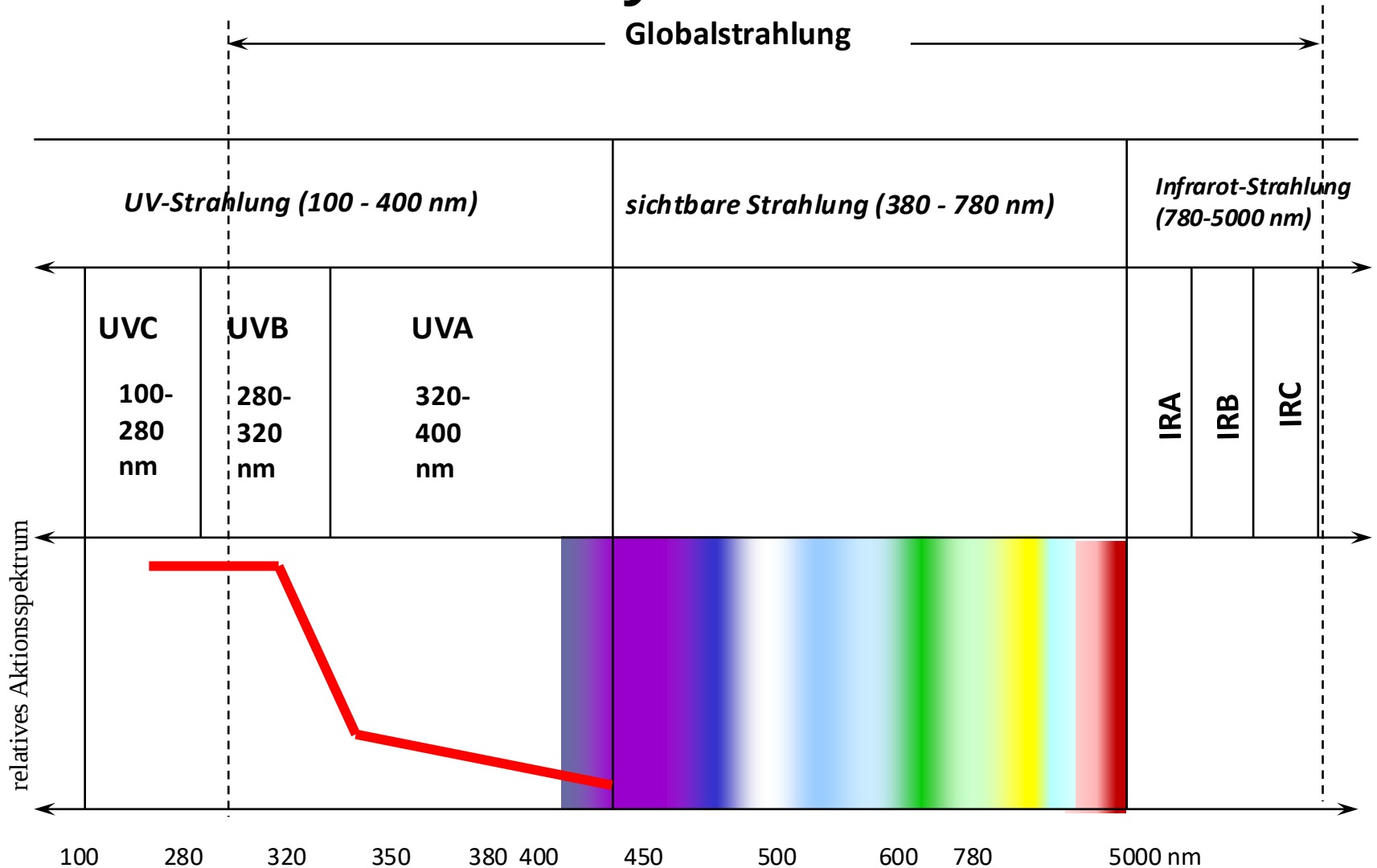


2025: Individualisierte mRNA Tumor-Impfstoffe

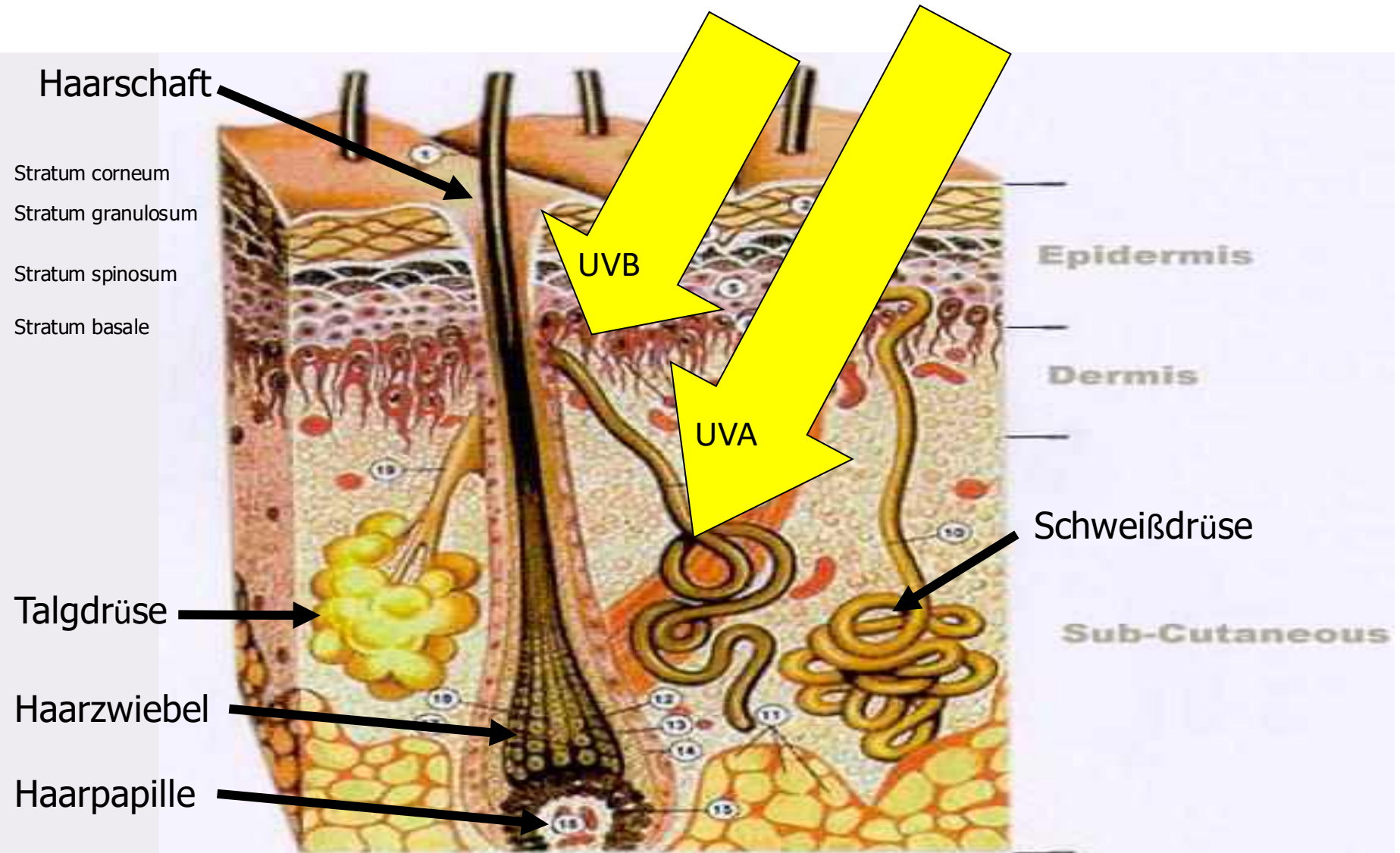
Vorbeugung ?



Aktionsspektrum des UV-Erythems



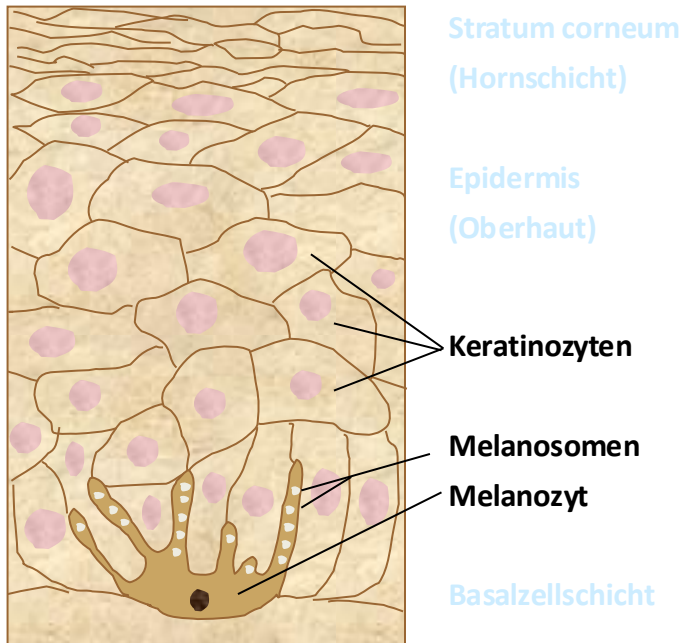
Eindringtiefe der UVA- und UVB-Strahlen in die Haut



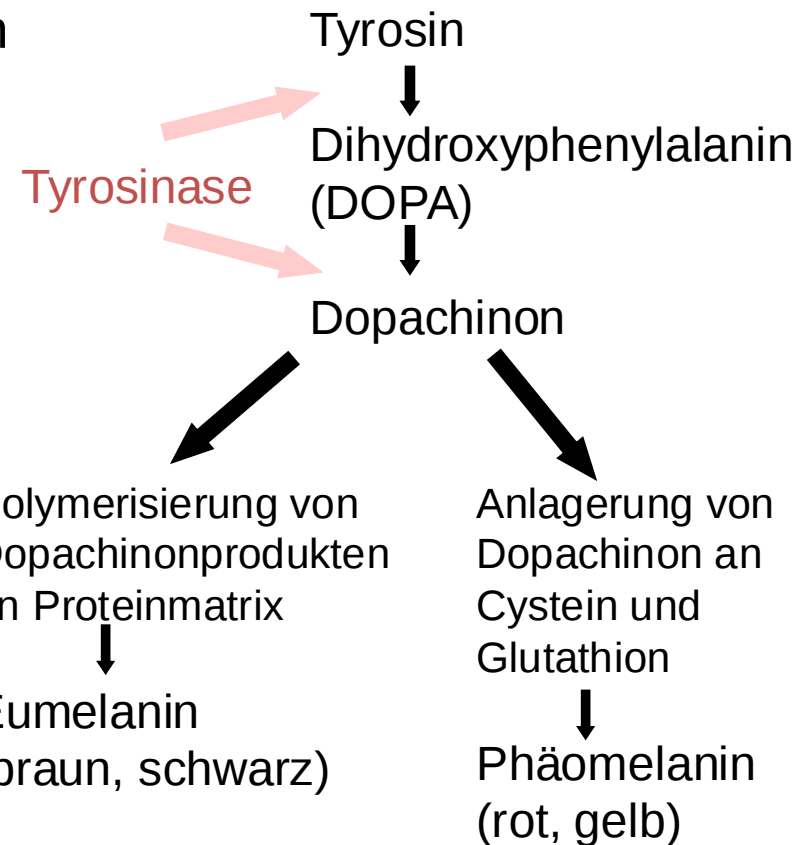
Pigmentierung

Epidermale Melanineinheit

1 Melanozyt und ca. 36 Keratinozyten

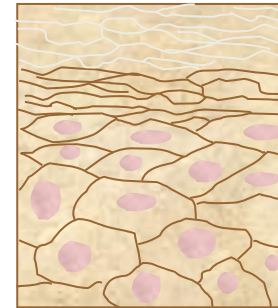


Biochemische Synthese



Lichtschwiele

- Stratum corneum als wirksame Barriere gegen erythemerzeugende UV-Strahlung
- Verdickung der Hornschicht durch wiederholte UVB-Applikation
- Hinweis: keine Lichtschwiele im Solarium (UVA)



Hornschicht

Oberhaut

DNS-Schäden

- DNS der Keratinozyten absorbiert v.a. im UVC und UVB-Bereich
 - Punktmutationen → Genveränderungen → maligne Entartung der Zellen
 - nichtgenomische Effekte: initiierender Schritt für UV-Erythem, Sonnenbrandzellen, Pigmentierung, UV-induzierte Immunsuppression
- Häufigste Photoprodukte: **Pyrimidindimere**, darunter v.a. **Thymindimere** charakteristisch für UV-Einwirkung
- Mutagene oxidative DNS-Veränderung infolge Photooxidation von Guanin (UVB und v.a. UVA)

DNS-Schäden schon bei 60% der Erythemdosis

UVB-Dosis

< 60%

60-99%

> 99%

der minimalen Sonnenbranddosis

DNS-Schädigung

„gesunde
Bräune“

chronischer
Lichtschaden

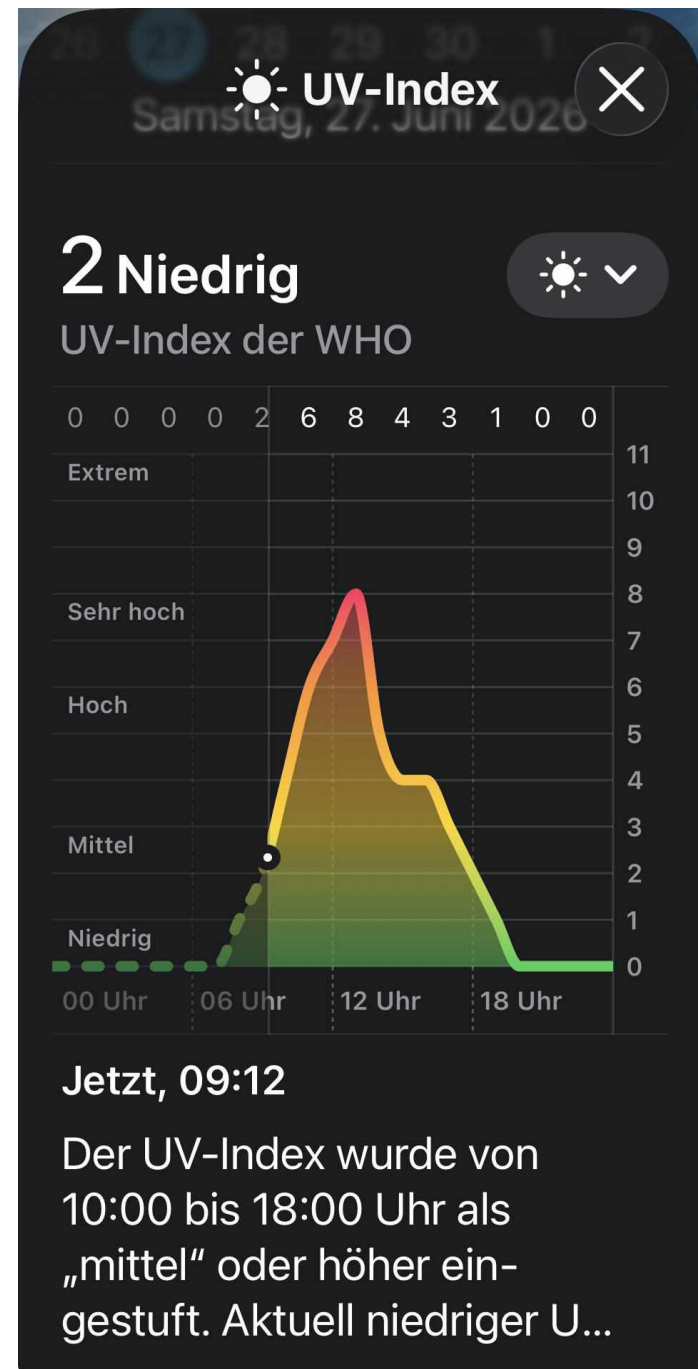
Sonnenbrand
Immunsuppression

UV-Index

UV Index NIEDRIG		UV Index MITTEL			UV Index HOCH		UV Index SEHR HOCH			UV Index EXTREM
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11+
Kein Schutz erforderlich Gefahrloser Aufenthalt im Freien möglich		Schutz erforderlich Geeignete Kleidung tragen: Hut/Mütze, Sonnenbrille. In der Mittagszeit Schatten aufsuchen. Sonnenschutzmittel mit ausreichendem Schutzfaktor auftragen					Schutz absolut erforderlich In der Mittagszeit möglichst nicht in der Sonne aufhalten. Schatten aufsuchen! Körperbedeckende Kleidung, Sonnenhut/Mütze, Sonnenbrille und Sonnenschutzmittel mit ausreichendem Schutzfaktor dringend erforderlich!			

Der UV-Index ist, vereinfacht gesagt, eine dimensionslose Zahl, die ansteigt, je höher der Anteil von Wellenlängen von 298 nm und kleiner ist. Er bezieht sich auf das Tagesmaximum.

UV-Index in fast jeder
Wetter App angezeigt

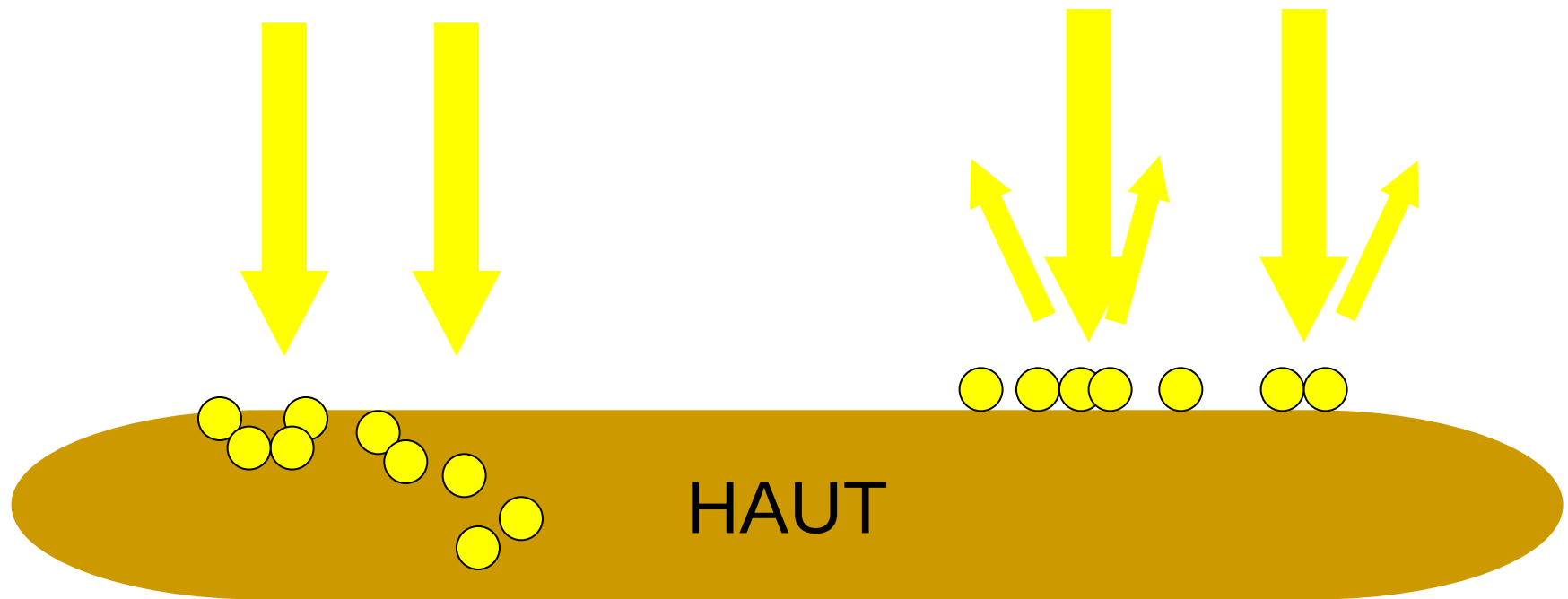




?



Wirkungsweise / Anwendungsweise von Sonnenschutzpräparaten



Chemische Filter

Absorption

Wärme/thermischer Umbau

Physikalische Filter

Absorption

Reflexion

Internationale Methode zur Bestimmung des Lichtschutzfaktors (2003)

- Einsatz eines Lichtschutzfaktor-Standards
- Auftragsmenge $2,0 \pm 0,04 \text{ mg/cm}^2$
(gleichmäßiges Auftragen, Wartezeit 15 Min.)
- Berechnung des Lichtschutzfaktors

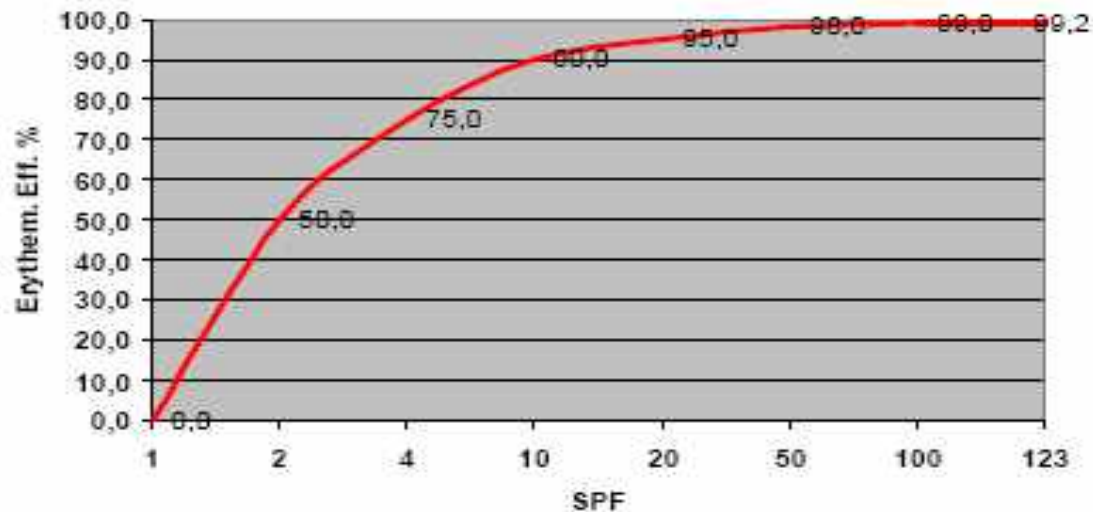
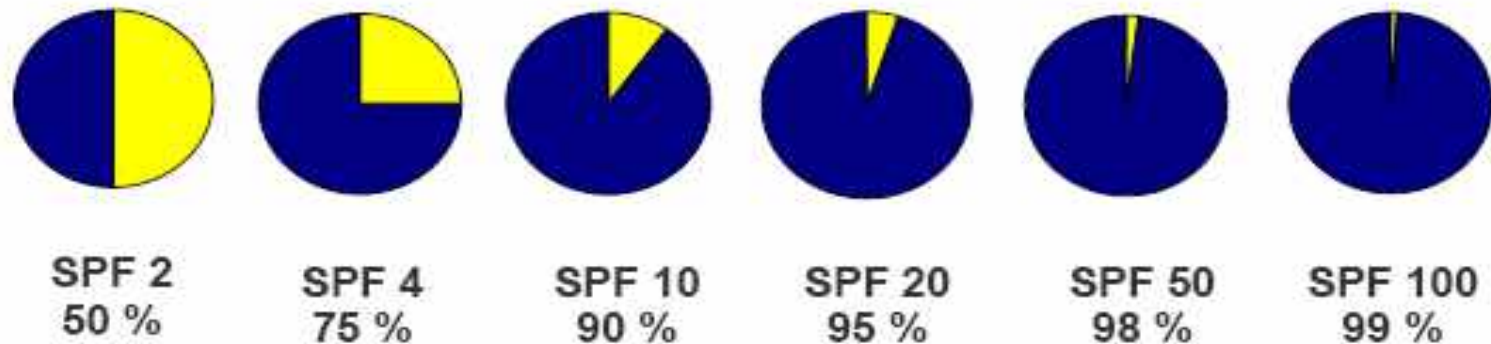
$$\text{SPF} = \frac{\text{MED (ungeschützte Haut)}}{\text{MED (geschützte Haut)}}$$

- Lichtschutzfaktor = arithmetischer Mittelwert der individuellen SPF-Werte

Auftragungsmenge
nur 25-50% der empfohlenen Menge

- ⁷Neale, R, Williams, G, Green, A. Application patterns among participants randomized to daily sunscreen use in a skin cancer prevention trial. *Arch Dermatol*. 2002 Oct; 138, 1319-1325.

SPF(=LSF) und absorbierte Strahlung



D.h. LSF 25 filtert > 96% der UV-B Strahlung!

Kennzeichnung von Sonnenschutzmitteln

UVA

IPD 80 - PPD 26



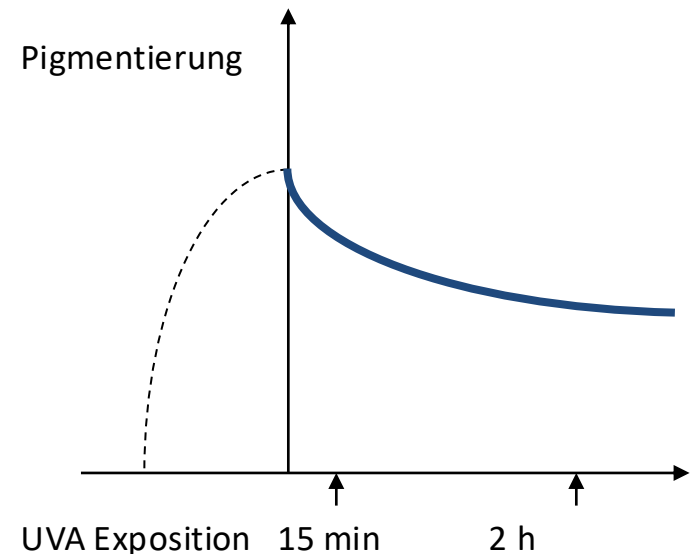
$$\text{UVA - Lichtschutzfaktor} = \frac{\text{Zeit bis zur Bräunung mit Sonnenschutzmittel}}{\text{Zeit bis zur Bräunung ohne Sonnenschutzmittel}}$$

IPD (Immediate pigment darkening)

Bestimmung der UVA-induzierten
Pigmentierung innerhalb der ersten
15 Minuten

PPD (Persistent pigment darkening)

Bestimmung der UVA-induzierten
Pigmentierung nach 2 Stunden



Problematische Inhaltsstoffe

UV-Filter	Auswirkung auf Mensch und Natur
4-Methylbenzylidene Camphor	Kann hormonell wirksam sein.
Benzophenone-2 und -3	Sammeln sich in Korallen an und zerstören ihre DNA; greifen ihre jungen Zellen an, führt zum Ausbleichen und Absterben.
Benzophenone-3, -4, -5 und Isoamyl Methoxycinnamate	Sind hormonell wirksam; können allergische Reaktionen auslösen.
Ethylhexyl Salicylate und Ethylhexyl Dimethyl PABA	Können allergische Reaktionen auslösen.
Octocrylene	Sind hormonell wirksam; lagern sich im Organismus an; können im Wasser nur sehr schwer abgebaut werden; wirken sich auf Wachstum von Meeresorganismen aus.
Octyl Methoxycinnamate	Ist nicht photostabil, kann zerfallen; kann hormonell wirksam sein.

In einigen Ländern (Australien, Frankreich) Verbot von Mikroplastik-haltigen Produkten. Nach wie vor Palmöl als Inhaltsstoff gebräuchlich.

Textiler Sonnenschutz

Abhängigkeit von Farbe, Faser und Webart

Wolle und Polyester schützen besser als Baumwolle, Polyacryl, Seide, Leinen



Je dichter ein Kleidungsstück gewebt ist, desto besser der Sonnenschutz

Nasse Kleidung hat einen mind. 50% schlechteren Schutz als trockene

Dunkle Kleidung schützt vor UV-Strahlung besser als helle



<http://my-hyphen.com/>
www.jako-o.de/hyphen

Alle Produkte tragen ein Ökotex 100
Label und gewährleisten einen UV-
Schutz von
UPF 50+ nach australischem Standard
(Material wird nur in trockenem
Neuzustand getestet)
UPF 20 - 40 nach strengerem
deutschen UV Standard 801
(Materialtest im trockenem, nassen
gedehnten und gebrauchtem Zustand)



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit