

1. Einleitung

1.1 Problematik

Zu den epidemiologisch häufigsten, bösartigen, epithelialen Hauttumoren zählen das Basalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom. Sie werden auch unter den Begriffen „nicht-melanotischer Hautkrebs“, „nicht-melanozytärer Hautkrebs“ und „weißer bzw. heller Hautkrebs“ zusammengefasst und gehören zu den häufigsten malignen Neoplasien weltweit (Weinstock, 1994; Heenan et al., 1996).

Da die nichtmelanozytären Hautkrebse nur eine geringe Sterblichkeit haben, ist die Erfassung in bevölkerungsbasierenden Krebsregistern international noch nicht üblich. Die Datenlage ist daher eingeschränkt. Häufig werden die nicht-melanotischen Hautkrebse gemeinsam unter ein und demselben Code mit der Bezeichnung „Sonstige“ zusammengefasst. Hinter diesem Sammelbegriff verbergen sich dann ca. 80 Prozent BCCs und 19 Prozent SCCs. Das verbleibende ca. 1 Prozent umfasst verschiedene andere Hautmalignome wie z.B. das Merkelzellkarzinom, das Karposi-Sarkom oder die kutanen Lymphome, die aufgrund ihrer Seltenheit (jeweils deutlich unter einem Fall pro 100.000 Einwohnern (Garbe et al., 1997)) aus epidemiologischer Sicht von untergeordneter Bedeutung sind. In der vorliegenden Studie bezieht sich der Begriff des nicht-melanozytären Hautkrebses auf die beiden epidemiologisch wichtigsten Entitäten, das BCC und das SCC.

Epidemiologische Studien dieser Tumoren sind meist durch die Tatsache limitiert, dass die Mehrzahl der erkrankten Patienten ambulant von niedergelassenen Ärzten und nicht im Krankenhaus versorgt werden. Somit besteht die Tendenz, dass von den bevölkerungsbasierenden Krebsregistern, welche sich hauptsächlich auf Datenerhebungen aus Krankenhäusern beziehen, diese Hauttumoren untererfasst werden. Bei den Ergebnissen der bevölkerungsbasierenden Inzidenzschätzungen von nicht-melanotischen Hauttumoren wird häufig festgestellt, dass die von Krebsregistern berichteten Inziden-

zen der BCCs und SCCs aufgrund von Untererfassungen unterschätzt wird (Hannuksela-Svahn et al., 1999; Stang et al., 2003).

Neben der Untererfassung spielen auch die Berechnungsmethoden von Inzidenzen der bevölkerungsbasierenden Krebsregister eine entscheidende Rolle, welche möglicherweise zur Unterschätzung der Inzidenzen von BCCs und SCCs führt. Routineauswertungen von diesen Krebsregistern beinhalten lediglich das erstmalige Auftreten eines Hauttumores derselben histologischen Gruppe (SCC/ BCC) und berücksichtigen nicht synchrone oder metachrone Hauttumoren. Laut der Regelung des IARC (International Agency for Research on Cancer, 2004) sind multifokale Tumoren, die nicht in Kontinuität mit anderen Primärtumoren aus dem gleichen Gewebe stehen, als ein und dieselbe Krebserkrankung zu zählen. So wird zum Beispiel ein Patient, der 1999 an einem BCC am rechten Ohr und 2001 an einem BCC an der Nase erkrankt, nur einmalig in der Inzidenzschätzung des BCCs berücksichtigt (International Agency of Research on Cancer, 2004). Falls bei diesem Patienten zusätzlich ein SCC diagnostiziert werden sollte, würde dieses als neu aufgetretener Hauttumor in der Gruppe der spinözellulären Karzinome gezählt.

Dermatologen haben wiederholt kritisiert, dass die Bedeutung der nicht-melanotischen Tumoren hinsichtlich der Krankheitslast bei den Routineauswertungen der bevölkerungsbasierenden Register nicht geeignet reflektiert wird, weil insbesondere multiple (synchrone oder nicht synchrone) Primärtumoren nicht in die routinemäßigen Auswertungen eingehen.

Dieses grundsätzliche Problem der möglichen Untererfassung stellte einen wichtigen Punkt zur Durchführung dieser Studie dar. Für die in der Studienregion tätigen Dermatologen war auffällig, dass subjektiv mehr BCCs und SCCs diagnostiziert und exzidiert wurden, als nach der epidemiologischen Literatur in der Studienregion zu erwarten gewesen wäre.

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf einer retrospektiven, bevölkerungsbasierenden Hautkrebsinzidenzstudie in einer Region Ostwestfalens auf der Basis eines Praxisnetzwerkes unter Hinzuziehung des regionalen Krankenhauses. Durch das Netzwerk der niedergelassenen Ärzte sowie durch

das Krankenhaus wird der größte Teil der ortsansässigen Bevölkerung medizinisch versorgt.

1.2 Das Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom (BCC = basal cell carcinoma) ist nicht nur der häufigste maligne kutane Tumor, sondern auch die weltweit am häufigsten vorkommende Neoplasie der weißen Bevölkerung und somit auch von großer interdisziplinärer Relevanz (Weinstock, 1994; Heenan et al., 1996). Im deutschsprachigen Raum ist die Nomenklatur nicht einheitlich und beinhaltet folgende Synonyme: Basalzellkarzinom, Basalzellepitheliom sowie *Epithelioma basocellulare*. Im englischen Sprachraum werden entsprechend die Bezeichnungen „basalioma“, „basal cell carcinoma“ oder „basal cell epithelioma“ verwendet.

Gekennzeichnet sind BCCs durch ein invasives, proliferatives und lokal destruierendes Wachstum. Sie werden deshalb auch als maligne fibroepitheliale Tumore mit Adnex-Charakter bezeichnet (Breuninger & Gerbe, 1998). In Einzelfällen kann das BCC durch ein destruierendes Wachstum *per continuitatem* in lebenswichtige Strukturen des Kopf- und Halsbereiches zum Tode führen, aber in der Regel tritt keine Metastasierung auf (Lo et al., 1991).

Zu den Risikofaktoren gehören die genetische Prädisposition sowie die UV-Belastung der Haut, wobei die ultraviolette (UV-) Strahlung eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von epithelialen Hauttumoren spielt (Tran et al., 2003). Die UV-Strahlung kann über verschiedene Wege DNS-Schäden und Mutationen verursachen. Dies führt bei ungenügender Gegenwirkung der Schutzmechanismen zur Transformation und klonalen Proliferation von Keratinozyten und schließlich zur Ausbildung der Tumore (Berking, 2007). Weitere Faktoren, welche das Risiko für die Entstehung von BCCs erhöhen, sind ein vorausgegangener Kontakt mit Arsen, ionisierende Strahlen, chronische Hautschädigung und längerfristige Immunsuppression.

Das Tumorwachstum beginnt in der Regel nicht auf dem Boden einer vorbestehenden Präkanzerose und kann sich über Monate und Jahre erstrecken. Das BCC kann im Rahmen von assoziierten Syndromen wie *Xeroderma pigmentosum*, Basalzellnaevussyndrom (Woolgar et al., 1987; Gorlin, 1987) und Albinismus entstehen.

Klinisch zeichnen sich BCCs durch eine große Variationsbreite mit einem vielfältigem Erscheinungsbild aus, wobei die einzelnen Subtypen zum Teil auch histologische Unterschiede erkennen lassen. Eine international einheitliche Einteilung, der sehr unterschiedlichen Basalzellkarzinomtypen, findet sich in der Literatur nicht. Viele Autoren beschreiben klinische und/ oder histologische Merkmale für eine Klassifizierung der BCCs. Es werden klinisch folgende fünf Typen unterschieden: das noduläre BCC, das pigmentierte BCC, das superfizielle BCC, das ulzerierende BCC und das sklerodermiforme BCC.

Das noduläre oder solide BCC stellt den häufigsten Subtyp dar und zeigt folgende klinische Merkmale: es wächst entweder halbkugelig, hat eine wachstartig-glasige Farbe und eine derb-harte Konsistenz oder es erscheint als im Zentrum eingesunkenes atrophisches Knötchen mit typischem perlschnurartigen Randwall und Teleangiektasien. Das pigmentierte BCC wird als eine Variante des soliden BCCs mit Melanineinlagerungen angesehen (Braun-Falco et al., 2005).

Bei dem superfiziellen BCC (Synonyme: oberflächliches-multizentrisches BCC, Rumpfhautbasalzellkarzinom, ekzematoides BCC, pagetoides BCC) handelt es sich um scharf, aber unregelmäßig begrenzte, rötliche oder rötlich-braune, leicht erhabene Plaques, die eine feine Schuppung oder Krusten aufweisen. Im Randbereich können kleine, perlartige Knötchen vorhanden sein. Sie wachsen langsam und nur sehr oberflächlich. Zwischen den Tumorenseln können Areale gesunder Haut sichtbar sein. Der Tumordurchmesser variiert dabei von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern. Selbst große Tumoren ulzerieren in der Regel nicht (Braun-Falco et al., 2005).

Sklerodermiforme oder morpheaartige Basalzellkarzinome, die als hautfarbene oder gelbliche Indurationen erscheinen, sind von Teleangiektasien durchzogen und neigen selten zur Ulzeration. Die für das BCC typischen glasigen Knötchen im Randbereich sind oft nur schwer zu erkennen oder können gänzlich fehlen. Überschreitet das Wachstum das Hautniveau, kann der Tumor ein keloidiformes Aussehen annehmen (Braun-Falco et al., 2005).

Beim ulzerierten BCC unterscheidet man das *Ulcus rodens*, welches schmerzlos ulzeriert und das Korium nicht überschreitet, vom *Ulcus terrebrans*. Diese Form ulzeriert in der Regel als unbehandelte Spätform tiefer. Die Destruktion reicht über das Korium hinaus und zerstört damit darunter liegende Gewebe wie Knorpel und Knochen. In diesem Stadium kann das BCC lebensbedrohliche Komplikationen wie beispielsweise Arrosionsblutungen oder Eröffnung der Schädelhöhle verursachen (Braun-Falco et al., 2005). Die histologische Subtypisierung basiert auf unterschiedlichen Differenzierungsmustern, welche auch in der aktuellen WHO-Klassifikation (Tab. 1) zum Ausdruck kommen.

Tabelle 1 WHO-Klassifikation der Basalzellkarzinome (Heenan et al., 1996)

Histologische Subtypen des Basalzellkarzinoms

- Multifokales superfizielles BCC
- Noduläres BCC (solide, adenoid, zystisch)
- Infiltratives BCC (nicht-sklerosierend, sklerosierend, desmoplastisch, morphea-artig)
- Fibroepitheliales BCC
- BCC mit adnexoider Differenzierung (follikulär, ekkrin)
- Basosquamöses BCC
- Pigmentiertes BCC
- BCC beim Basalnävussyndrom
- Mikronoduläres BCC

BCC: Basalzellkarzinom

Im histologischen Bild erscheinen die Basalzellkarzinomnester zunächst als Proliferationsknospen. Wenn sich die Basalzellkarzinomzellen teilen und dadurch der Tumor wächst, richten sich die peripheren Zellen durch den engen Kontakt zur Basalmembran pallisadenartig aus, die Zellen im Zentrum bleiben regellos verteilt.

Der therapeutische Goldstandard bei BCCs besteht in der operativen Totalexzision mit anschließender histologischer Verifizierung der vollständigen Entfernung. Hierdurch ist es möglich, allen klinischen und histologischen Tumorkonstellationen optimal Rechnung zu tragen.

Alternativ hat die topische flächige Anwendung von einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum (Diclofenac), von einem Immunmodulator (Imidazoquinolin) und von einem Photosensibilisator plus Licht (PDT) bei der Behandlung von oberflächlichen BCCs an Bedeutung gewonnen (Hengge, 2007). Auch die Kryo- und Strahlentherapie stellen bei Inoperabilität oder bei bestehenden Kontraindikationen für andere Therapieformen Behandlungsoptionen dar. Ebenso sind die Laserbehandlung, die Shaveexzision und die Elektrodessikation bei manchen Subtypen anwendbar.

1.3 Das Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom (SCC = squamous cell cancer) der Haut, der Lippen und der Augenlider ist ein maligner, lokal destruierend wachsender und äußerst selten metastasierender Tumor. Das SCC gehört, neben dem BCC und dem Melanom, zu den häufigsten malignen Hauttumoren weltweit. In der Nomenklatur sind für das spinozelluläre Karzinom folgende Synonyme gebräuchlich: Plattenepithelkarzinom, *Epithelioma spinocellulare*, Spinaliom und Stachelzellkarzinom. Im englischen Sprachraum verwendet man die Bezeichnung „squamous cell cancer“, „squamous cell carcinoma“ oder „epidermoid carcinoma“.

Die wichtigsten Risikofaktoren für das Entstehen von SCCs sind aktinische Keratosen (Mittelbronn et al., 1998), höheres Alter, kumulative Sonnenexposition, Benutzung von Solarien (Karagas et al., 2002) und helle Hautpigmentierung (Harvay et al., 1996). Der bedeutendste Risikofaktor ist jedoch das Vorhandensein von aktinischen Keratosen (Salasche, 2000).

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von SCCs sind ionisierende Strahlung, wobei die SCCs aus einer Röntgenkeratose hervorgehen, onkogene humane Papillomaviren (meist Typen 5, 8, 16 und 18), chemische Karzinogene (z.B. Steinkohleteer, Paraffinöl, Teer) und länger dauernde Immunsuppression. Bei immunsupprimierten Personen ist die Inzidenz stark erhöht und die Krankheitsverläufe sind ungünstiger (Glover et al., 1994). Auch chronisch degenerative und chronisch entzündliche Hautveränderungen wie beispielsweise *Lichen ruber*, *Lichen sclerosus et atrophicans*, *Lupus vulgaris*, *chronisch discoider Lupus erythematoses* oder *Epidermolysis bullosa dystrophica* sowie individuelle Faktoren wie zum Beispiel die Kombination von Alkoholabusus und Rauchen begünstigen das Entstehen von SCCs (Braun-Falco et al., 2005). Spinozelluläre Karzinome entstehen im Gegensatz zu den BCCs in einem überwiegenden Teil auf dem Boden von Präkanzerosen. Zu nennen sind neben den aktinische Keratosen vor allem *Cornu cutaneum*, Morbus Bowen, Arsen-Keratosen, Erythroplasie Queyrat, *Cheilitis*

actinica. Des Weiteren stellt eine genetische Disposition mit lichtempfindlicher Haut (Maximalvariante: *Xeroderma pigmentosum*) ein Risiko dar.

Invasive SCCs bestehen aus atypischen epithelialen Tumorzellformationen, welche über die Epidermis hinaus in die unterliegende Dermis reichen. Histologisch sind die malignen Zellen groß und plasmareich und ähneln den Keratinozyten des Stratum spinosum. Die Zellen neigen, wie die Zellen des Stratum spinosum der Epidermis, zur Verhornung und es bilden sich Hornperlen. Diese bestehen aus konzentrisch aufgebauten Schichten von Zellen des Karzinoms mit zentraler Verhornung. Klinisch erscheint das spinocelluläre Karzinom zunächst als derbes, schmerzloses keratotisches Knötchen. Später geht der Knoten in infiltratives Wachstum über, so dass keine Verschieblichkeit gegen die Unterlage mehr möglich ist. Oft ulzerieren die Tumoren und sind leicht verletzlich.

Für das SCC der Epidermis gibt es mehrere eigenständige Formen; diese basieren auf unterschiedlichen Differenzierungsmustern (Lever & Schaumburg-Lever, 1990) und kommen in der aktuellen histologischen Klassifizierung der WHO (Heenan et al., 1996) zum Ausdruck (siehe Tab. 2).

Tabelle 2 WHO-Klassifikation der Plattenepithelkarzinome (Heenan et al., 1996)

Histologische Subtypen des Plattenepithelkarzinoms

- Spindelzelliges SCC der Haut (aggressives Verhalten)
- Akantholytisches (adenoides) SCC
- SCC mit Hornbildung
- Lymphoepitheliomartiges SCC der Haut
- Verruköses SCC der Haut (gutartiges Verhalten)

SCC: Plattenepithelkarzinom

Zusätzlich zu der histologischen Subtypisierung ist für eine realistische Prognoseeinschätzung die Beurteilung des histologischen Differenzierungsgrades notwendig. Die gebräuchliche histologische Klassifikation des Differenzierungsgrades ist neben der UICC-Klassifikation (Union International Contre Cancer) die Einteilung nach Broders (Broders, 1920). In Tabelle 3 wird die UICC-Klassifikation der Einteilung nach Broders gegenübergestellt.

Tabelle 3 Histopathologisches Grading von Plattenepithelkarzinomen

<i>UICC 1987</i>		<i>Broders</i>	<i>Anteil undifferenz. Tumorzellen</i>
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden		
G1	Gut differenziert	Grad I	< 25 %
G2	Mäßig differenziert	Grad II	< 50 %
G3	Schlecht differenziert	Grad III	≤ 75 %
G4	Undifferenziert	Grad IV	> 75 %

UICC: Union International Contre Cancer

Der histologische Befund sollte durch prognostisch relevante Parameter wie den Differenzierungsgrades, die histologische messbare Tumordicke und den histologischen Tumortyp enthalten. Weiterhin erfolgt die Einteilung nach dem TNM System, wobei „T“ sich auf die Tumordicke, „N“ auf den Befall von regionären Lymphknotenstationen und „M“ auf das Vorhandensein von Fernmetastasen bezieht.

Die Diagnose des SCCs wird in der Regel klinisch gestellt und bedarf einer histologischen Absicherung. Ab einer Tumordicke von mehr als 2 Millimetern ist neben der klinischen Untersuchung des Lymphabstromgebietes eine Ausbreitungsdiagnostik mittels Lymphknoten-sonographie erforderlich. Je nach Tumorausbreitung und Verdacht auf Metastasierung ist eine weitergehende bildgebende Diagnostik notwendig. Die Standardtherapie zur Behandlung

des SCCs ist auch hier die radikale operative Totalexzision mit histologischer Sicherung. Das Optimum stellt hierbei die mikrographische Chirurgie dar, bei der eine sparsame Exzision (3-5 mm Sicherheitsabstand) des Tumors mit einer topographischen Markierung und anschließender lückenloser histologischer Aufarbeitung der gesamten Exzidatäußenfläche erfolgt (Brodland & Zitelli, 1992). Je nach Lokalbefund stehen verschiedene neue lokaltherapeutische Alternativen zur chirurgischen Exzision zur Verfügung. Folgende Behandlungsoptionen sind zurzeit möglich: Photodynamische Therapie, Kryotherapie, Laserbehandlung, Chemische Peelings sowie die Behandlung mit 5-Fluorouracil, Retinoiden und Immunmodulatoren (z.B. Imiquimod). Eine physiko-chemische, lokal destruierende Behandlung sollte jedoch nur nach erfolgter histologischer Sicherung durchgeführt werden, da am destruierten Gewebe keine histologische Untersuchung erfolgen kann (Hengge, 2007). Weitere therapeutische Möglichkeiten bei lokaler Inoperabilität und/ oder Metastasierung stellen die Strahlen- und Chemotherapie oder die Kombination von beidem im Sinne einer multimodalen Therapie dar.