

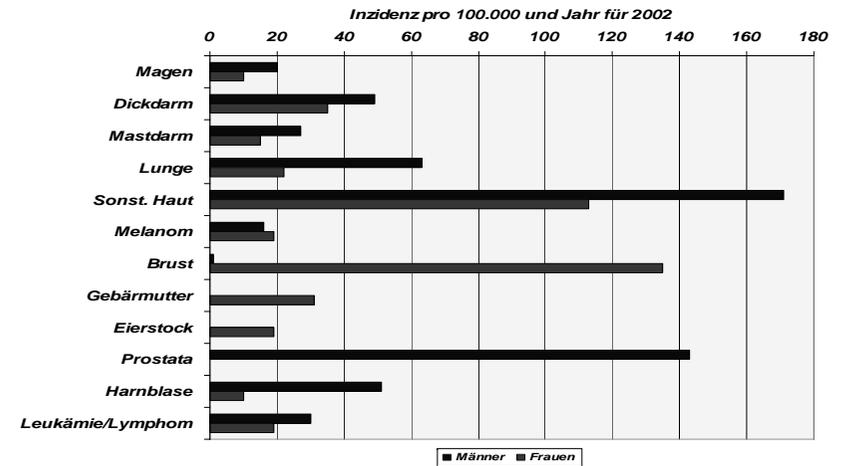
Fortbildung
Apothekerkammer Nordrhein

Prävention und Behandlung maligner Hauterkrankungen

C. Mauch

31.5.2010

Inzidenz der Krebserkrankungen



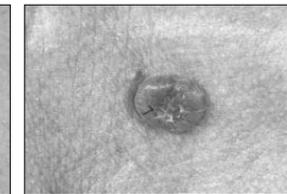
Krebsregister Schleswig Holstein 2004

Hautkrebs ist mit 140/100.000 Neuerkrankungen die häufigste Krebsform

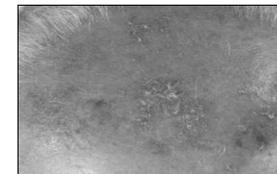
Diese verteilen sich:

100	Basaliom
25	Plattenepithel-Carzinom
15	Malignes Melanom

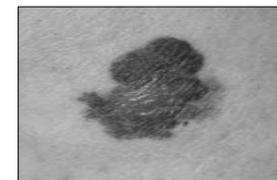
Formen des Hautkrebs



Basaliom

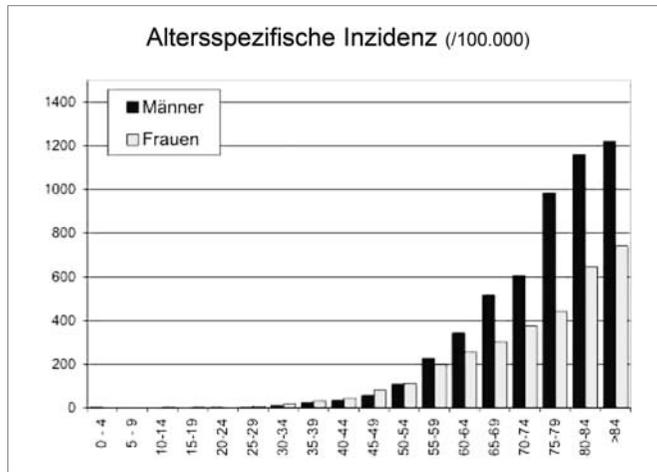


Plattenepithel-Carzinom



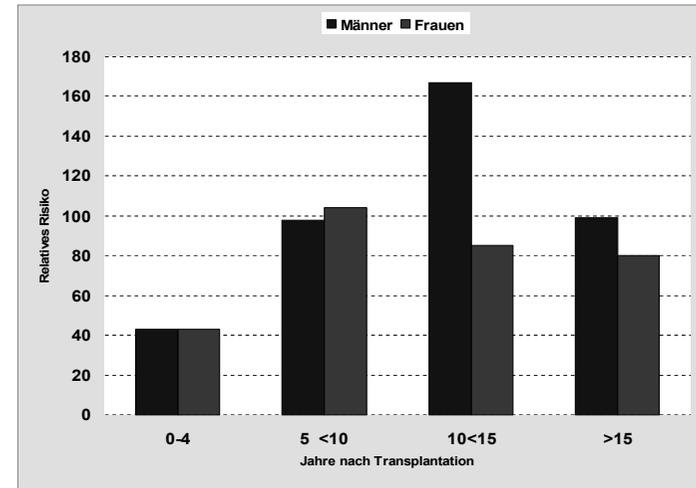
Melanom

Inzidenz epithelialer Hautkrebse



Krebsregister Schleswig Holstein 2004

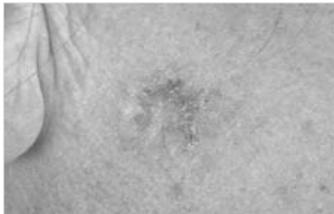
Relatives Risiko für die Entwicklung von Hauttumoren nach Organtransplantation



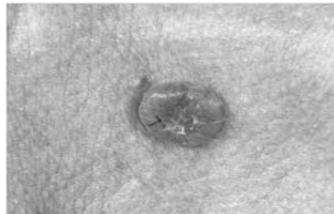
Lindelöf B et al. Br J Dermatol 143: 513-19; 2000

Formen des Basalioms

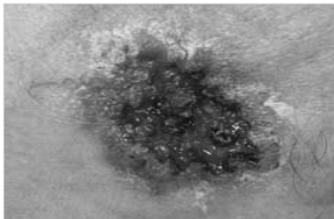
initial



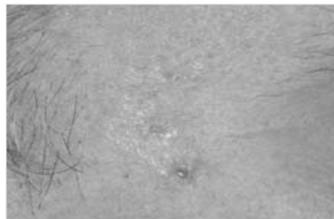
solides



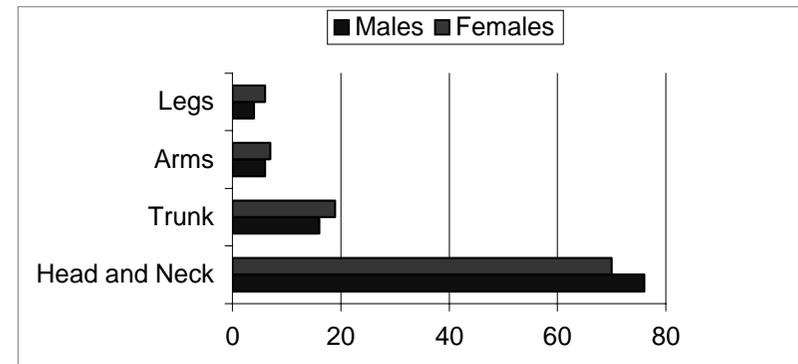
Ulcus rodens



sklerodermiform



Lokalisationen von BZK in %

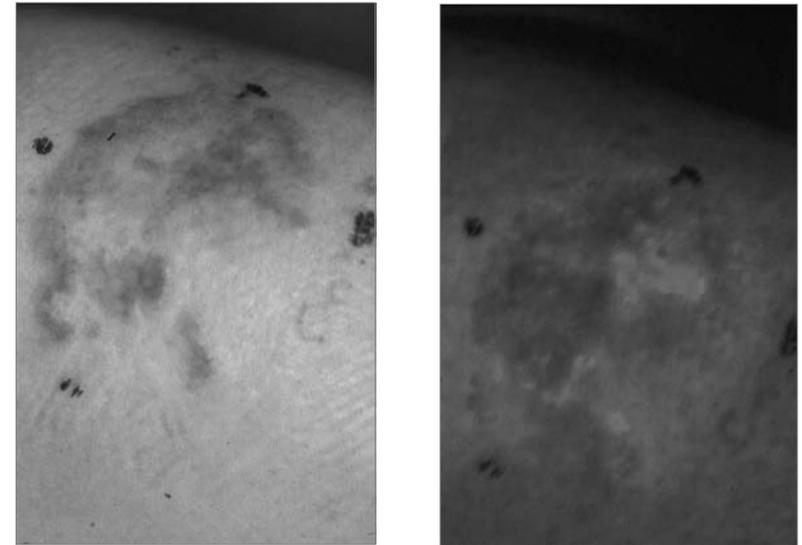


De Vriess et al. JID 123:634-638, 2004

Therapie des Basalioms

- Biopische Sicherung der Eindringtiefe und Ausdehnung
- Kryotherapie, Immunmodulierende Therapie bei oberflächlichen Basaliomen (Imiquimod - Aldara 3x/Woche, Diclofenac - Solaraze, 2x tgl. 4-8 Wochen)
- Photodynamische Therapie (PDT)
- Operative Therapie mit Sicherheitsabstand von 0,5 cm (bei sklerodermiformen Basaliomen 1 cm) mit histologischer Sicherung der basalen und seitlichen Schnitt-ränder
- Radiatio bei Inoperabilität oder hohem Alter

Photodynamische Diagnostik/Therapie



Plattenepithel-Carzinom

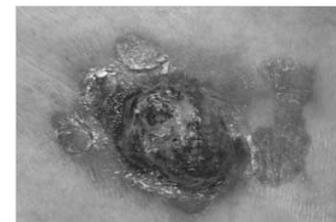
Aktinische Keratose



Initiales Pl-Ca



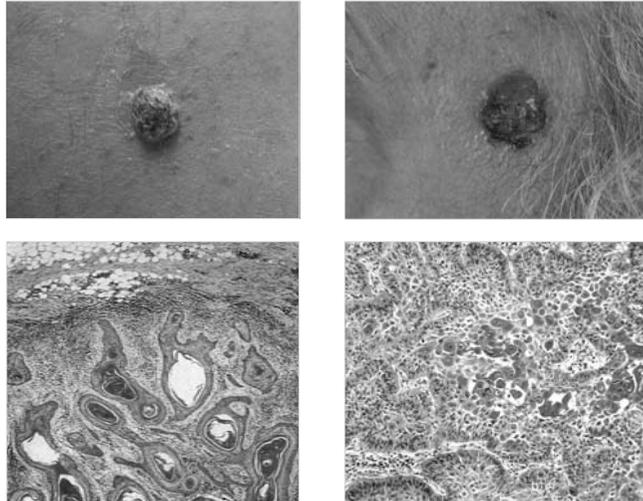
Fortgeschrittenes Pl-Ca



Ulcus, verrukös der Lippe



Kutanes Spinozelluläres Carzinom (SCC)



Inzidenz des kutanen SCC

Zweithäufigster Hauttumor mit zunehmender Inzidenz (20-30/100.000 Einwohner)

Prädisponierende Faktoren:

- sonnegeschädigte Haut (UV-Licht)
- Exposition gegenüber ionisierender Strahlung oder Arsen
- chronische Wunden, Narben, Verbrennungen
- gestörte Immunfunktion z.B. Immunsuppression, Lymphome, Leukämie, HIV)
- Papillomvirus-Infektion
- Genodermatosen (Xeroderma pigmentosum, Albinismus, Epidermodysplasie verruciformis)

Diagnose des kutanen SCC

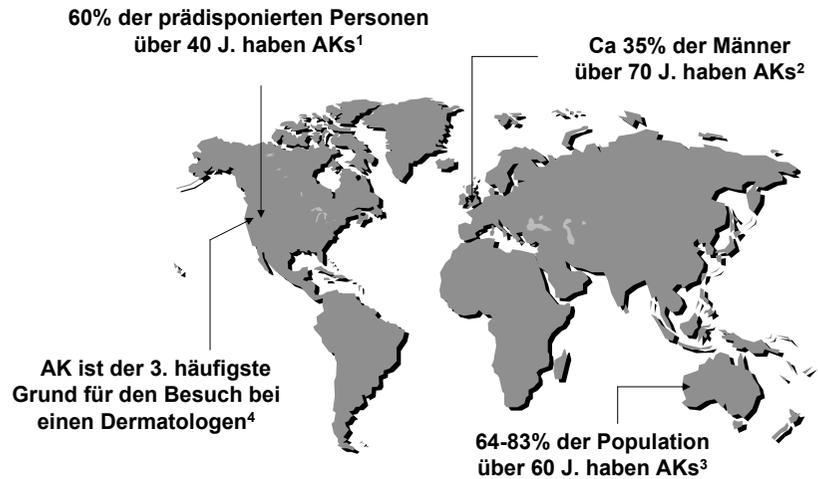
- Grad der Differenzierung:
gut, mäßig oder schlecht
- Eindringtiefe: in mm
- Grad der dermalen Invasion (als Clark Level)
- Vorhandensein oder Fehlen von perineuraler, vaskulärer und lymphatischer Invasion

Prognose des kutanen SCC

Faktoren, die das Metastasierungspotenzial beeinflussen

- Lokalisation
- Größe (> 2cm vs. < 2cm Durchmesser)
15.2 vs. 7.4 % Lokalrezidiv
30.3 vs. 9.1 % Metastasierung
- Eindringtiefe
< 4 mm 6.7 %
> 4 mm (Clark level V) 45.7 %
- Histologische Differenzierung
Verhältnis differenzierte : undifferenzierte Zellen (nach Broder)
1) 3:1 2) 1:1 3) 1:3 4) entdifferenziert
- Immunsuppression

Inzidenz und Prävalenz von AKs



1. Lober BA et al. South Med J 2000; 7: 650-655
 2. Memon A.A et al. Br J Dermatol. 2000; 142: 1154-1159
 3. Frost C. J Invest Dermatol 2000; 115: 273-277
 4. Salasche SJ. J Am Acad Dermatol 2000;42:S4-7

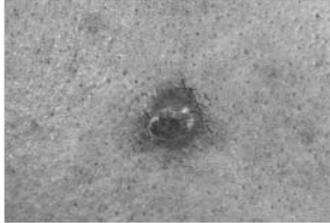
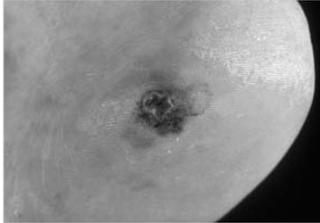
Therapie der Aktinischen Keratosen und des Spinozellulären Carzinoms

- Biopsische Sicherung der Eindringtiefe, Ausdehnung und des Differenzierungsgrades
- Kryotherapie, Immunmodulierende Therapie bei aktinischen Keratosen (Imiquimod - Aldara, Diclofenac - Solaraze)
- Photodynamische Therapie bei aktinischen Keratosen
- Operative Therapie mit Sicherheitsabstand von 1,0 cm mit histologischer Sicherung der basalen und seitlichen Schnittränder
- Radiatio bei Inoperabilität oder hohem Alter
- Sonographie der regionalen LKs bei ausgedehnten SCCs, bei schlechter Differenzierung und bei Immunsupprimierten

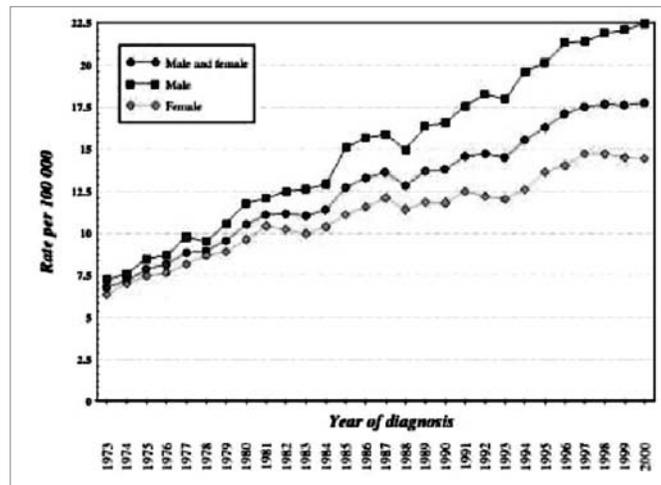
Formen und Häufigkeit des malignen Melanoms

LMM 12%		SSM 65%
ALM 11%		NMM 12%
		
		

Seltene Formen des Melanoms

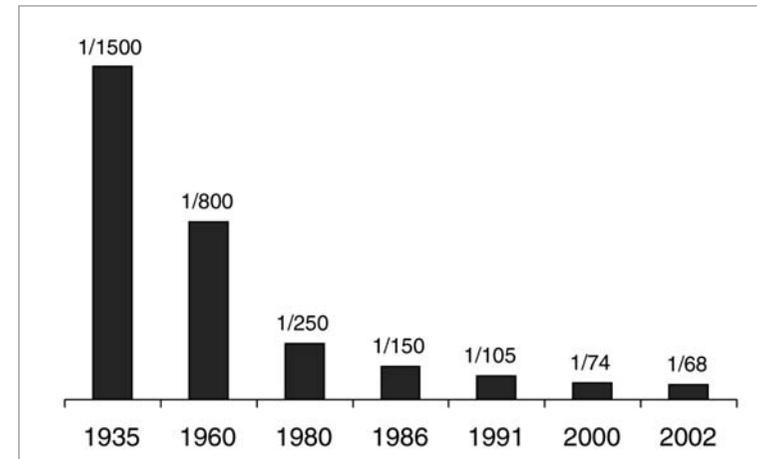
Amelanotisches Melanom	ALM
	
Schleimhaut-Melanom	

Inzidenz des kutanen Melanoms (SEER)



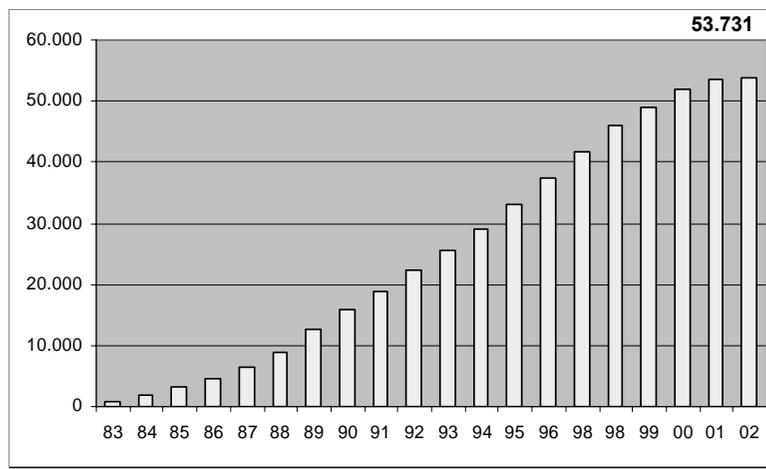
Lens & Dawes, Br J Dermatol 2004; 150: 179–185.

Lebenslanges Risiko für die Entwicklung des Melanoms (SEER)



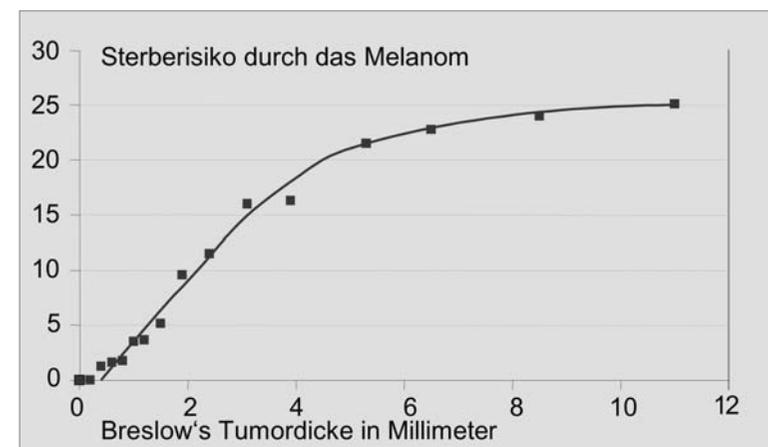
Lens & Dawes, Br J Dermatol 2004; 150: 179–185.

Kumulative Patientenzahl (Erstmeldungen) Diagnosejahr 1983-2002 (Stand 2002)



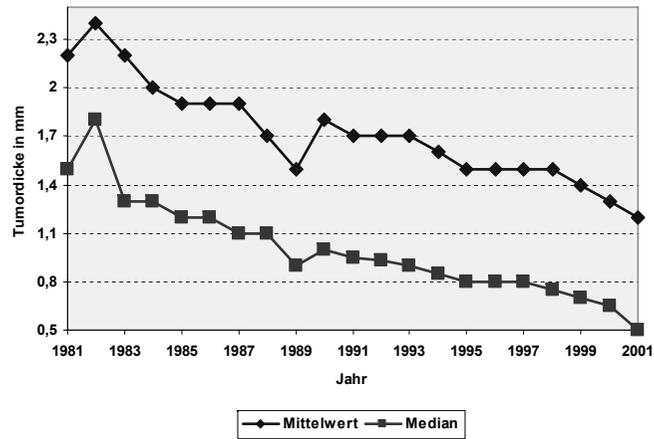
Zentrales Melanomregister

Tumordicke und Sterberisiko bei primären malignen Melanomen



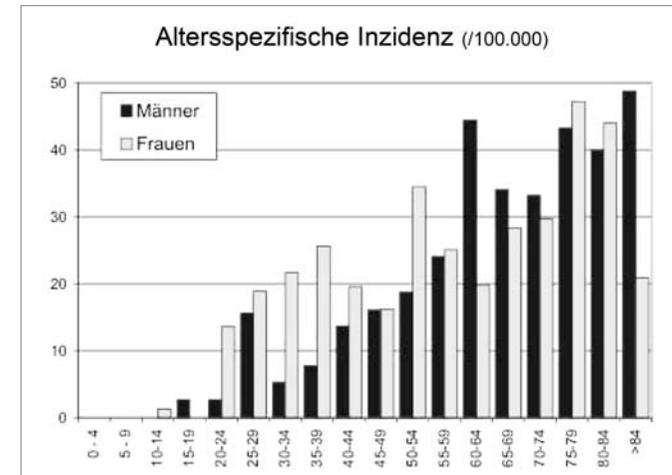
Zentrales Melanomregister

Entwicklung der Tumordicke primärer Melanome über 20 Jahre



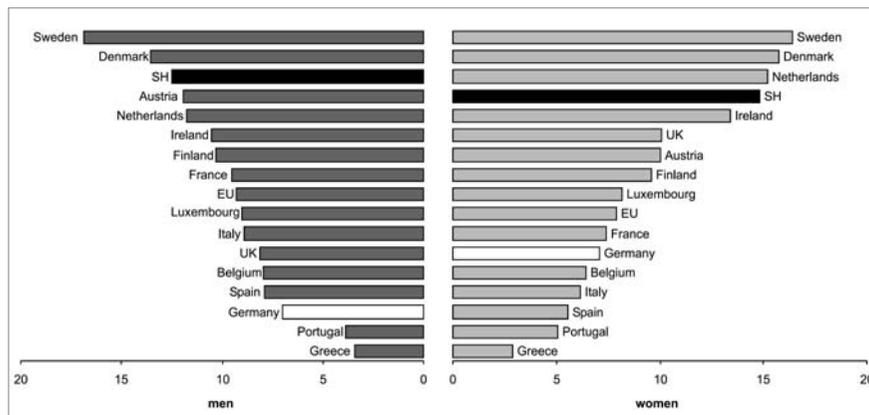
Zentrales Melanomregister

Inzidenz des malignen Melanoms



Krebsregister Schleswig Holstein 2004

Inzidenz des malignen Melanoms

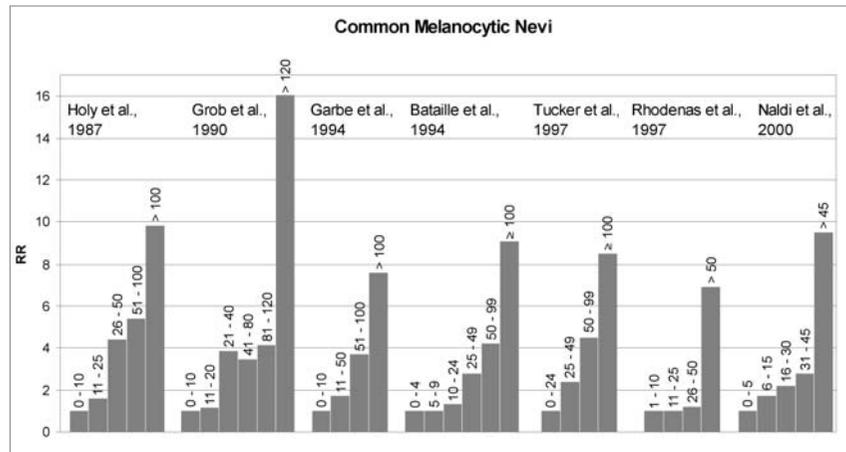


Katalinic et al. Br J Dermatol 149: 1200-06; 2003

Zukünftige Entwicklung der Hautkrebs-Inzidenz

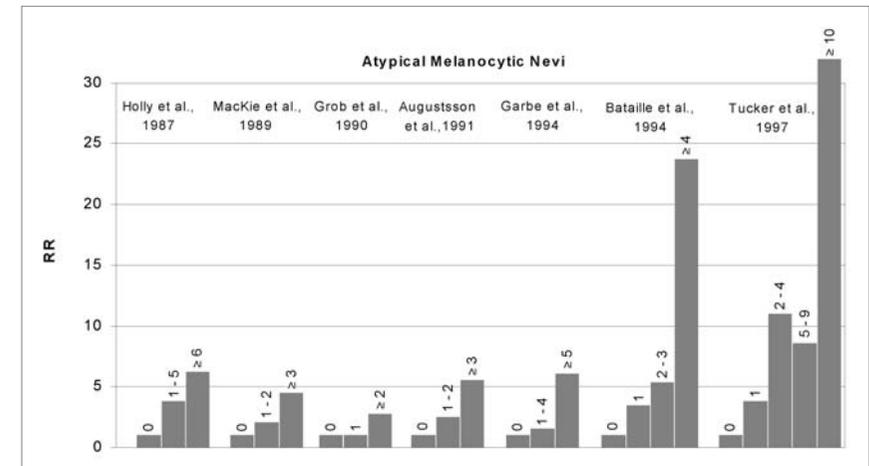
- Kontinuierliche Zunahme der Inzidenz des Melanoms (jährlich 3 – 5 %)
- Kontinuierliche Zunahme der Inzidenz des epithelialen Hautkrebses (jährlich 4 – 6 %)
- Verdoppelung der Inzidenzen bis 2025 - 2035

Zahl gewöhnlicher melanozytärer Nävi und relatives Melanomrisiko



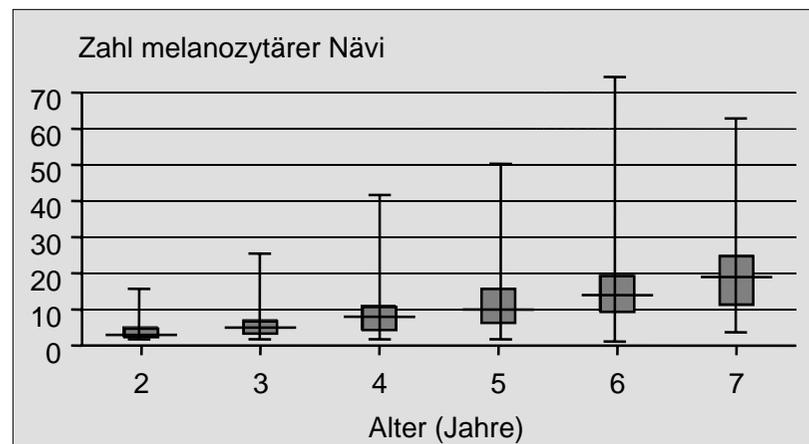
Bauer J et al. Pigment Cell Res 16: 297-306, 2003

Zahl atypischer melanozytärer Nävi und relatives Melanomrisiko



Bauer J et al. Pigment Cell Res 16: 297-306, 2003

Entwicklung melanozytärer Nävi im Kindesalter und Risikofaktoren



Wiecker TS et al. Cancer 2003; 97: 628 - 638

Prognose des malignen Melanoms

5-Jahres-Überlebensraten aller an dem jeweiligen Tumor Erkrankten

- Bronchialkarzinome
- Melanome
- Urothelkarzinome
- Pankreaskarzinome

Prognose des malignen Melanoms

5-Jahres-Überlebensraten aller an dem jeweiligen Tumor Erkrankten

Pankreaskarzinome	2 %
Bronchialkarzinome	5-10 %
Urothelkarzinome	30 %
Melanome	80 %

T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom [Balch et al. 2001b]

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma in situ, keine Tumordinvasion
Tx	Keine Angabe	Stadium nicht bestimmbar
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Level II-III b: mit Ulzeration oder Level IV oder V
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Prognose des malignen Melanoms in Abhängigkeit von der Tumordicke

(Balch 2001, Garbe 2002)

Vertikale TD (mm) (Breslow)*	10 JÜR (%)
≤ 1,0 (Ia)	88 - 95
1,01 - 2,0 (Ib)	79 - 84
2,01 - 4,0 (IIa)	64 - 73
> 4,0 (IIb)	52 - 54

* ohne Ulzeration

bei Ulzeration Einordnung in nächst höheres Stadium !

Prognose

10-Jahres-Überlebensraten von Melanompatienten

Stadium I	~ 90 %
Stadium II	~ 60 %
Stadium III	~ 30 %
Stadium IV	< 3 %

➔ Früherkennung besonders wichtig

Therapie

1. Wahl: Exzisionsbiopsie + Nachexzision

(nur in Einzelfällen Radiatio)

Empfehlung neuer Sicherheitsabstände

In situ Melanome	0,5 cm
≤ 2 mm	1,0 cm
> 2 mm	2,0 cm

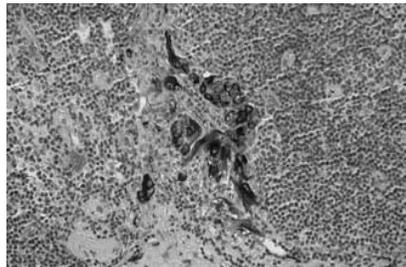
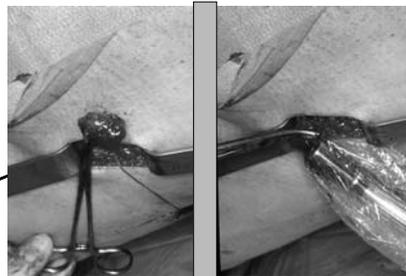
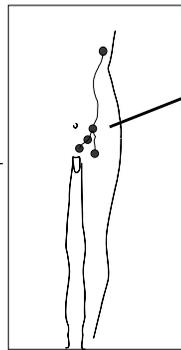
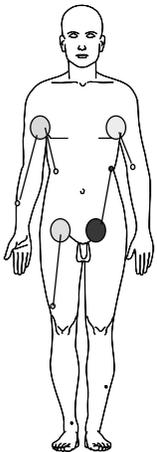
ab 1 mm Eindringtiefe Wächterlymphknotenbiopsie !

SLNB (Sentinel Lymph Node Biopsy)

Morton et al. Surg Oncol Clin North Am 1: 247-259 (1992)

- In 98% lymphogene Metastasierung über den ersten drainierenden Lymphknoten
- Gezielte, befundorientierte operative Entfernung des Wächterlymphknotens
- Risikoarme, gering invasive Methode

Wächter-Lymphknoten-Biopsie



Prognostischer Wert der Sentinel node Biopsie (SNLB) bei Patienten im Stadium I und II

TD > 1 mm oder ulzerierte Melanome < 1 mm

		Pos. SLND (%)	
< 1.5 mm	(230)	11	(4.8)
1.5 - 4.0 mm	(271)	52	(19.2)
> 4.0 mm	(64)	22	(34.4)
	-----	85	(15.0)
	565		

3-Jahres-Rezidivfreiheit:

SLND-neg. 85.5 %

SLND-pos. 55.8 %

SLNB-Positivität = bester prognostischer Faktor ! (Level II)

Primäres Staging asymptomatischer Patienten im Stadium Ib und II (TD > 1mm)

CT Thorax, CT Abdomen

Sonographie der regionären Lymphknoten

S 100

Sentinel node Biopsie

MR Schädel

Adjuvante Therapie

Adjuvante Chemotherapie: derzeit nicht empfohlen

Adjuvante Immuntherapie mit Interferon- α

Zugelassen für Stadium (I), II ab 1,5 mm Eindringtiefe

Niedrigdosis: 3 x wöchentlich 3 Mio IE s.c.

Behandlungsdauer 18 Monate

Gesamtkosten: (RoferonA oder IntronA) ~ 9500 €

Adjuvantes Hochdosis-Interferon Therapieoptimierungsprotokoll der ADO Stadium IIIa, IIIb, IIIc

Arm A:

Intron A: 20 Mill I.E./m² 5x/Woche i.v. für 4 Wochen
3 Zyklen im Abstand von 4 Monaten

Arm B:

Intron A: 20 Mill I.E./m² 5x/Woche i.v. für 4 Wochen
10 Mill I.E./m² 3x/Woche s.c. über 11 Monate

Studienkoordination: Dr. Mohr Buxtehude / Dr.v. Wussow
Hannover

Fallzahl: 600

Rekrutierung: 2/2003

Zeit (Monate) bis Erstmanifestation einer Progression in Abhängigkeit vom klinischen Stadium

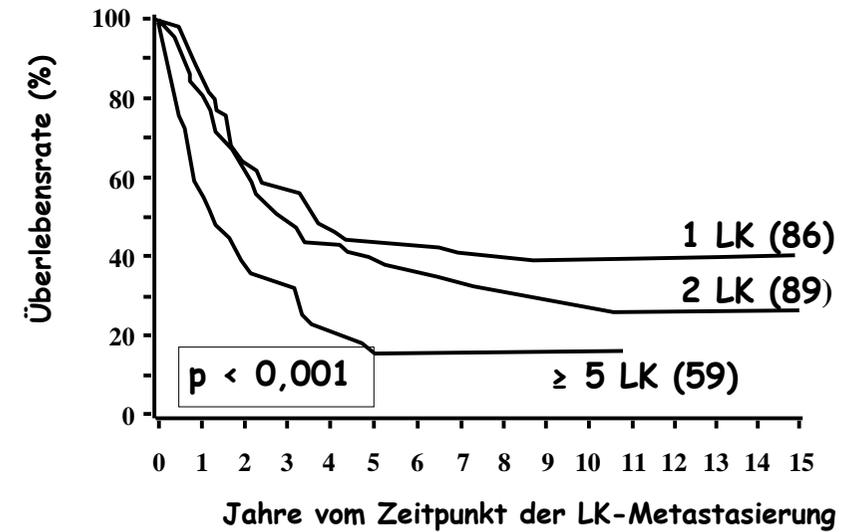
Klinisches Stadium	P ₅₀ (median)	P ₉₀
I A (< 0.75mm)	34.3	114.7
I B (0.75 - 1.5 mm)	26.0	87.8
II A (1.5 - 4.0 mm)	16.9	67.3
II B (> 4.0 mm)	10.5	39.1

aus: Volkenandt et al., Hautarzt 7: 471-478, 1999

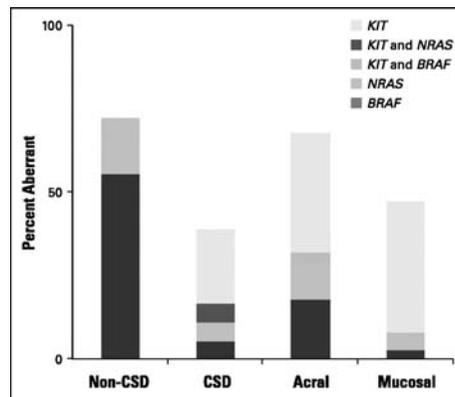
Nachsorge

80 % der Rezidive in den ersten 3 Jahren, 90 % in 5 Jahren

Stadium I < 1 mm:	1. - 5. Jahr alle 6 Monate 6. - 10. Jahr alle 12 Monate
Stadium I, II > 1 mm	1. - 5. Jahr alle 3 Monate 6. - 10. Jahr alle 6 Monate LK-Sono alle 6 Monate S-100 alle 6 Monate
Stadium III	wie St. I, II > 1 mm LK-Sono anfangs alle 3 Monate
Stadium IV	individuell

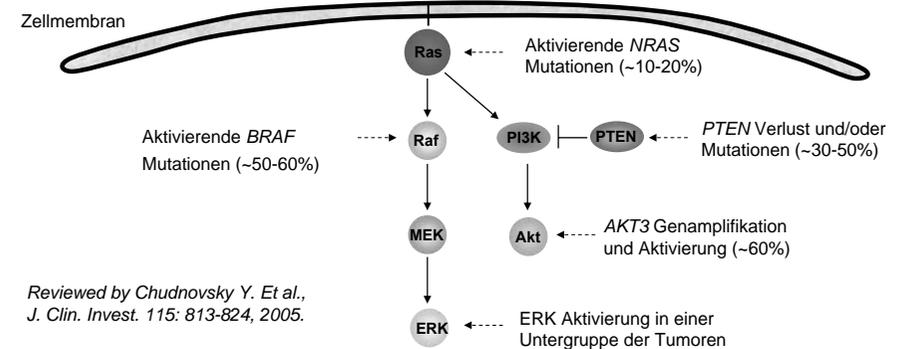


Genetische Komplexität des malignen Melanoms



Curtin, J. A. et al. J Clin Oncol; 24:4340-4346 2006

Genetische Komplexität des malignen Melanoms

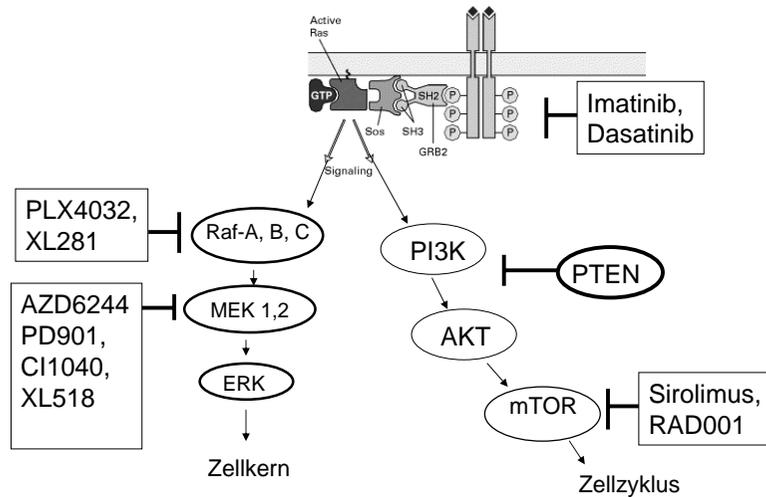


Neue Klassifikation des malignen Melanoms basierend auf Mutationen? Einfluß auf die Therapie!

Zusammenfassung

Die wesentlichen Neuerungen der letzten 5 Jahre:

1. Stadien nach AJCC 2001 (Ulzeration bedingt Hochstufung)
2. Exzision: kleinere Sicherheitsabstände
3. Adjuvante IFN-Therapie: zugelassen ab 1,5 mm TD
4. Nachsorge mit S-100-Bestimmung, kein Rö-Thorax mehr
5. Identifizierung von Mutationen bzw. Störungen der Signalkaskaden führen derzeit zur Entwicklung neuer Therapien (targeted drugs), die in klinischen Studien geprüft werden



Molecular Cell Biology, Freeman H.(ed.) 4th ed

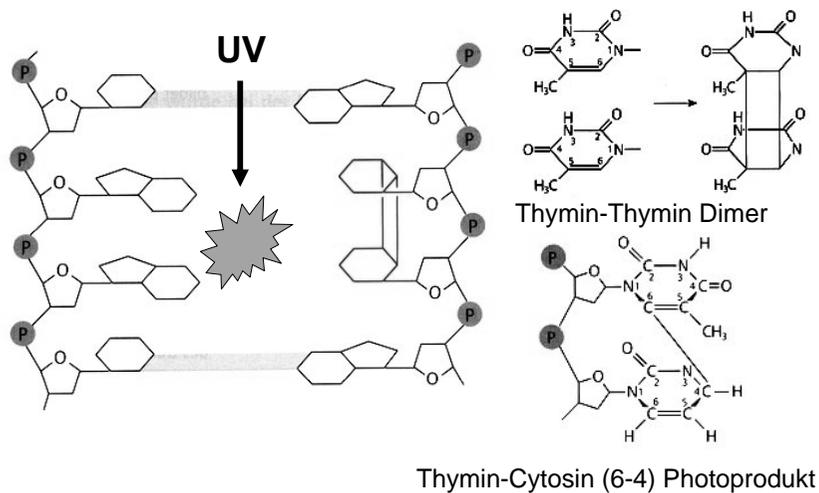
Epidemiologie des Hautkrebses

- Hautkrebs heute häufigste Krebsart in weißen Bevölkerungen
- Nach wie vor Zunahme der Inzidenz des epithelialen Hautkrebses, des Melanoms und des Merkelzellkarzinoms
- Verbesserte Früherkennung des Melanoms
- Prävention durch Minderung der UV-Exposition in der Kindheit

Einfluß von UV auf zelluläre/physiologische Funktionen

- Schädigung der DNA (Mutationen)
- Erhöhung der Zellteilung (Melanozyten)
- Störung der Regulation des Zellzyklus
- Entstehung von gewebsschädigenden Metaboliten (z.B. Radikalen)
- Suppression des Immunsystems

UV-induzierte DNA-Schäden



Die häufigsten in Hauttumoren nachgewiesenen Mutationen

Basaliom	PTCH, SMO, SHH
Plattenepithel-Ca	p53
Melanom	BRAF, N-RAS, PTEN CDK4/INK4, CDKN2A c-KIT MCR-1

Prädisponierende Faktoren für ein erhöhtes Risiko der Hautkrebsentstehung

- Helle Haut-, Haar- und Augenfarbe, Neigung zu Sonnenbrand
- Frühere schwere Sonnenbrände in der Kindheit oder Jugend
- Mehr als 50 Pigmentmale
- Muttermale > 5 mm Durchmesser, unterschiedlicher Form, Größe oder Farbe
- Frühere Melanome (selbst, Familie)
- Immunsuppression

Hauttyp I (2%)



- rotblond, Sommersprossen
- immer Sonnenbrand, keine Bräunung
- Erythemschwellenzeit: 5 - 10 Minuten

Hauttyp II (12%)



- blond, helle Augen
- häufig Sonnenbrand, schwache Bräunung
- Erythemschwellenzeit: 10 - 20 Minuten

Hauttyp III (78%)



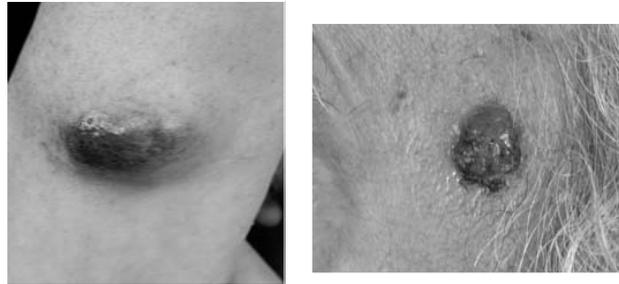
- braunes Haar, helle oder dunkle Augen
- selten Sonnenbrand, gute Pigmentierung
- Erythemschwellenzeit: 20 - 30 Minuten

Hauttyp IV (8%)



- dunkles Haar, mediterraner Typ
- nie Sonnenbrand, tiefe Bräunung
- Erythemschwellenzeit: ca. 45 Minuten

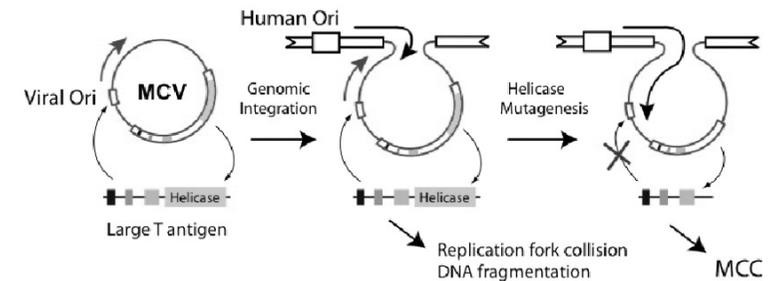
Klinik des Merkelzellkarzinoms



Solider, rötlich-violetter, halbkugeliger oder kugeliger Tumor, manchmal auch plaqueförmig, gelegentlich ulzerierend.

DD: Basaliom, Adnextumor, SCC, Zyste, Lipom

Neues zur Genese des Merkelzellkarzinoms



- Die Entstehung des Merkelzellkarzinoms erfolgt wahrscheinlich in einem mehrstufigen Prozess.
 - Hohes Alter, Immunsuppression und UV fördern die Entstehung von Mutationen.
- Shuda M et al. PNAS 105:16272-16277, 2008

Prävention ist die wirksamste Methode zur Vermeidung von Hautkrebs !!

Was kann der Einzelne tun?

- Bewußter Umgang mit UV-Licht
- Einsatz wirksamer Schutzmaßnahmen (Kleidung, Sonnenschutzmittel etc.)
- Vermeiden exzessiver Sonnenexposition
- Regelmäßige Kontrolle der Haut
- Frühzeitige Entfernung auffälliger Hautveränderungen