

Spinozelluläre Karzinome der Haut – ein weisser Hautkrebs kommt selten allein

Daniella Jenni, Günther F. L. Hofbauer

Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich

Quintessenz

- Das spinozelluläre Karzinom der Haut ist der zweithäufigste maligne Tumor des Menschen. In den letzten Jahrzehnten steigt die Inzidenz stetig.
- Oft wird im klinischen Alltag nicht beachtet, dass das spinozelluläre Karzinom der Haut fast obligat auf chronisch sonnengeschädigter Haut entsteht und somit Feldkanzerisierung anzeigt.
- Wichtig ist daher nicht nur die Heilung eines spinozellulären Karzinoms, sondern auch die Prophylaxe weiterer Tumoren durch primäre und sekundäre Prävention der Feldkanzerisierung.

Kutane spinozelluläre Karzinome, auch Stachelzellkrebs genannt (squamous cell carcinoma, SCC), sind maligne Tumoren der Haut und gehören nebst den Basalzellkarzinomen zur Gruppe der epithelialen Hauttumoren, des weissen Hautkrebses. SCC wachsen lokal invasiv und haben das Potential zu metastasieren. Sie sind die zweithäufigste Hautkrebsform weltweit. Die Inzidenz variiert je nach geographischer Lage und ethnischer Herkunft, wobei die meisten Studien einen weltweiten Inzidenzanstieg verzeichnen [1, 2].

Ätiologie und Risikofaktoren

Bei den Ursachen für die Entstehung eines SCC steht die Schädigung der DNS in den Keratinozyten der Epidermis durch ultraviolette Strahlung im Vordergrund. Die aktuelle Datenlage zeigt hohe Evidenz dafür, dass aktinische Schädigung durch chronische UV-Strahlung eine wichtige Rolle bei der Entstehung spielt. Dementsprechend häufig tritt diese Hautkrebsform bei hellhäutigen Menschen mit lichtgeschädigter Haut auf. Für die steigende Inzidenz in den letzten 50 Jahren sind nebst der höheren Lebenserwartung die Veränderungen der Lebensgewohnheiten verantwortlich, insbesondere das Freizeitverhalten mit erhöhter Exposition gegenüber Sonneneinstrahlung [1].

Für weniger als 1% der SCC spielen weitere Risikofaktoren eine Rolle. Ein eingeschränktes Immunsystem kann die Entstehung begünstigen, daher haben insbesondere Organtransplantierte sowie Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie ein hundertfach oder mehr erhöhtes Risiko. Auch auf dem Boden von chronischen Entzündungen, chronischen Unterschenkelulzera sowie straffen Narben ist das Risiko für SCC erhöht. Genetische Erkrankungen wie Xeroderma pigmentosum mit

gestörter DNS-Reparatur sind eine Seltenheit, für den Betroffenen aber lebensbedrohlich. Ein Teil der SCC wird mit humanen Papillomaviren assoziiert, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, wobei dieser Zusammenhang nicht direkt, sondern wohl eher katalysierend für einen DNS-Schaden durch Sonnenlicht ist [2].

Aktinische Keratosen

Die aktinischen Keratosen, frühe intraepitheliale Formen des SCC, sind der wichtigste Risikofaktor für die weitere Entwicklung eines invasiven Karzinoms. Die Zytomorphologie und die Beschaffenheit der DNS-Mutationen bei aktinischen Keratosen unterscheiden sich nicht von denen der SCC; deshalb werden aktinische Keratosen als intraepitheliale Läsionen im Spektrum des spinozellulären Karzinoms gesehen. Die klare Unterscheidung besteht einzig in der Invasivität und damit der Infiltrationstiefe der Läsionen: Das SCC überschreitet bereits die Basalschicht der Epidermis und dringt in die Dermis ein (Abb. 1 )

Werden aktinische Keratosen nicht behandelt, können sie über Jahre hinweg unverändert bestehen bleiben, sich spontan zurückentwickeln oder aber in ein invasives SCC übergehen. Gemäss mehrerer Studien entarten 5–20% der aktinischen Keratosen innert 10–25 Jahren in ein invasives SCC [2].

Eine Zwischenform, also eine Übergangsform zwischen aktinischer Keratose und SCC, stellt der Morbus Bowen dar. Hierbei handelt es sich um ein SCC in situ, also eine Frühform des SCC, das die gesamte Epidermis umfasst, jedoch nicht überschreitet (Abb. 1).

Metastasierung

Spinozelluläre Karzinome zeigen ein infiltratives Wachstumsmuster und können sich entlang von Faszien, Periostr, Perichondrium und Perineuralscheiden ausbreiten. Es kann zur Ausbildung von lokalen und regionalen Metastasen sowie Fernmetastasen kommen, wobei sich 80% der Metastasen via Lymphsystem ausbreiten. In der Regel haben SCC jedoch eine gute Prognose mit niedrigem Metastasierungsrisiko, das auf sonnenexponierten Stellen auf 2,3% innerhalb der ersten fünf Jahre und 2–5% nach weiteren fünf Jahren geschätzt wird. Das Auftreten von Metastasen sowie Mortalität und die Häufigkeit von Rezidiven sind assoziiert mit einer inadäquaten initialen Behandlung und dem Auftreten von aggressiven klinisch-anatomischen Formen [2].



Daniella Jenni

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

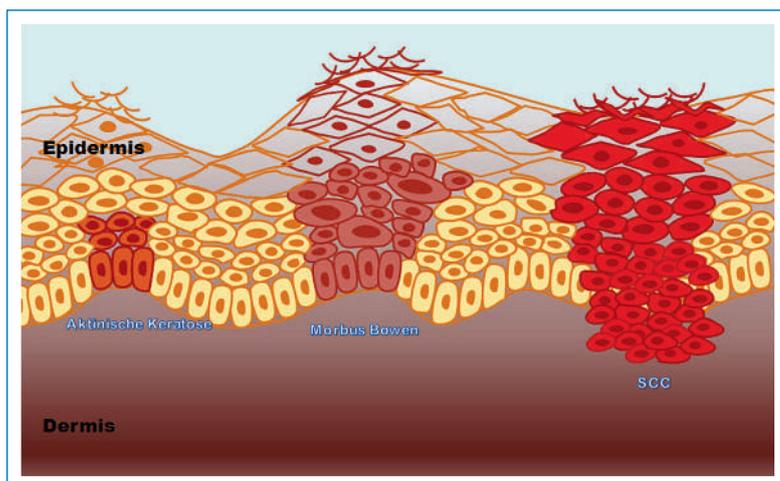


Abbildung 1
Schematische Darstellung von aktinischer Keratose, Morbus Bowen und spinocellulärem Karzinom.

Klinische Präsentation

Das SCC der Haut präsentiert sich als schmerzloser, verhärteter, z.T. hyperkeratotischer oder verkrusteter Knoten, kann aber auch als Ulzeration ohne Hinweis für eine vorangehende Verletzung auftreten (Abb. 2 ). Am häufigsten kommen SCC an chronisch lichtexponierten Hautarealen vor, das heisst im Bereich des Gesichts (Kopfbereich), der Hände und der Vorderarme.

Die Diagnose wird klinisch gestellt. Hierbei ist insbesondere auch wichtig, intraepitheliale Varianten (aktinische Keratosen) zu erkennen (Abb. 3 ). Diese präsentieren sich häufig als rötliche Maculae (Flecken) mit rauher Oberfläche, können aber auch in Form von hyperkeratotischen Läsionen (Hornpfropf) auftreten, was die klinische Unterscheidung zu den invasiven Formen erschwert. Das Gleiche gilt für die Unterscheidung zum Morbus Bowen (Abb. 4 ), der sich klassischerweise als scharf begrenzte, rote, schuppige oder verkrustete Plaque (Verdickung) präsentiert.

Bei einer verdächtigen kutanen Läsion sollten folgende Kriterien den Verdacht auf eine invasive Form aufkommen lassen:

- Spontane Schmerzhaftigkeit
- Berührungsempfindlichkeit
- Erosionen oder blutende Ulzerationen
- Fehlende Abheilung
- Wachstum der Läsion
- Palpable Infiltration.

Zur Diagnosesicherung sollte bei jeder verdächtigen Läsion eine histologische Bestätigung durch eine Biopsie erfolgen. Bei kleinen Läsionen kann eine direkte Exzision erfolgen, bei grösseren Läsionen ist eine Punch- oder Spindelbiopsie an der dicksten Stelle indiziert. Die Möglichkeit einer Curettage besteht ebenfalls, wobei diese Methode aufgrund der Fragmentierung und der fehlenden Tiefenaussage ungenauer ist [2].

Bei Diagnosestellung eines SCC sollte bei dem Patienten stets eine komplette Untersuchung der Haut durchgeführt werden. Da SCC auf chronisch lichtgeschädigter Haut entstehen, hat der betroffene Patient nicht selten

mehrere Läsionen gleichzeitig. Häufig kommen nicht nur weitere SCC und deren Vorstufen vor, sondern auch andere Tumoren wie Basalzellkarzinome (BCC) oder Melanome.

Therapeutische Optionen

Der Goldstandard zur Behandlung der SCC besteht nach wie vor in der chirurgischen Entfernung. Hierbei wird ein klinischer Sicherheitsabstand von 4–6 mm auf die lateralen Ränder und ein Schnitt in die Tiefe bis in die tiefere Subkutis mit Fettgewebe angestrebt [3]. Bei SCC mit hohem Rezidivrisiko wird ein Sicherheitsabstand von bis zu 10 mm empfohlen. Die mikrographisch kontrollierte Chirurgie nach Mohs gewinnt in der chirurgischen Behandlung des SCC eine zunehmende Bedeutung. Typische Indikationen für mikrographische Chirurgie sind SCC mit höherem Risiko an Lippe und Ohr, an technisch anspruchsvolleren Lokalisationen wie der Nase oder in Augennähe sowie nach unvollständig erfolgter chirurgischer Erstexzision oder bei Lokalrezidiven [2–4]. Als alternative Behandlungsmethode zur chirurgischen Exzision kann, nach histologischer Bestätigung des SCC, die Bestrahlung mittels Radiotherapie erwogen werden. Die Röntgentherapie kommt als Erstbehandlung aber lediglich bei Patienten in Frage, bei denen eine chirurgische Sanierung aufgrund von relativen Kontraindikationen nicht möglich ist, sei es auf Wunsch des Patienten oder bei chirurgisch aufwendig zu versorgenden Lokalisationen wie Augenwinkel, Nase oder Lippe. Auch bei ausgedehnten Formen von SCC mit schlechter Prognose (rezidivierendes SCC oder fortgeschrittenes Stadium) kann die Behandlung mit Röntgenstrahlen eine Option darstellen. Eine wichtige Rolle spielt die Radiotherapie im Rahmen einer Nachbehandlung, also bei unvollständiger chirurgischer Entfernung [2, 3]. Kontraindiziert als Therapieoption ist die Radiotherapie bei immunsupprimierten Patienten und bei genetischen Erkrankungen wie Xeroderma pigmentosum.

Prognose und Rezidivrisiko

Zur Einschätzung bezüglich Rezidivrisiko und Prognose des exzidierten SCC gibt es zum jetzigen Zeitpunkt noch keine einheitlichen Kriterien. Insbesondere das TNM-Stadium hat sich bei diesem Tumortyp zur Risikoeinschätzung nicht bewährt. Im Jahr 2010 wurde eine aktualisierte Version aufgestellt, wobei auch diese das Risiko eines einzelnen SCC nur schlecht abbildet [5]. Nützlicher ist der Einbezug verschiedener bekannter Risikofaktoren in die Gesamtbeurteilung. Besonders die Tumordicke erweist sich als wichtiger Prognosefaktor: nur SCC mit einer Infiltrationstiefe über 2 mm haben ein messbares Metastasierungsrisiko. Folgende weitere Kriterien klassifizieren ein SCC als Hochrisikoform und bergen somit ein hohes Rezidivrisiko und eine schlechtere Prognose:

- Auftreten auf der Schleimhaut
- Wachstum des Tumors in perineurale Strukturen
- Immunsuppression des Betroffenen [3].



Abbildung 2
Spinozelluläres Karzinom des Handrückens.



Abbildung 4
Morbus Bowen (spinozelluläres Karzinom in situ) am Unterarm.



Abbildung 3
Aktinische Keratose frontal.

Die Auflistung dieser Faktoren (Tab. 1 ) hilft uns in der täglichen Arbeit. Da einheitliche Kriterien fehlen, sollte das Risiko nach wie vor für jeden Patienten individuell stratifiziert werden, was bei Tumoren ab 2 mm Tumordicke am besten durch ein interdisziplinäres Team im Rahmen eines Tumorboards erfolgt.

Lymphogene Metastasierung und Fernmetastasen

Die Palpation der regionären Lymphknoten gehört ebenfalls zur Routineuntersuchung und sollte bei Verdacht bzw. spätestens nach Diagnosestellung eines SCC erfolgen. Wird bei der klinischen Untersuchung ein verdächtiger Lymphknoten palpirt, ist der nächste Schritt die Bildgebung der Lymphknoten. Bei Tumoren im Kopf- und besonders im Gesichtsbereich sollten die Parotislymphknoten nicht ausgelassen werden, da sie in 50% der Lymphknotenmetastasen zuerst betroffen sind. Es gibt keine einheitlichen Richtlinien zur Entscheidung, wann und welche Bildgebung der lokoregionären

Lymphknoten erfolgen sollte. Bei Hochrisikoformen des SCC sollte eine Bildgebung der lokoregionären Lymphknoten aber stets durchgeführt werden [2–4]. In Zürich wird eine Sonographie der Lymphknoten bei SCC ab einer Tumordicke von 2 mm standardmässig durchgeführt. Wichtig ist, den regionalen Lymphabfluss zu berücksichtigen und damit bei Tumoren im Gesichts- und vorderen Kopfbereich auch die Parotislymphknoten einzuschliessen.

Auch bezüglich des weiteren Vorgehens bei Verdacht auf lymphogene Metastasierung gibt es keine einheitlichen Empfehlungen. Bei regionalen Lymphknotenmetastasen steht die chirurgische Entfernung im Vordergrund. Im Kopf- und Halsbereich wird nach Besprechung am Tumorboard oft die gleichseitige Neck-Dissection als vorbeugende Operation angestrebt. Bei ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung wird eine grossflächige Radiotherapie durchgeführt. Das selektive Erkennen und Entfernen betroffener Lymphknoten mittels Sentinelmethode wird diskutiert, aber die ungenügende Datenlage erlaubt noch keine Bewertung dieser Methode in Diagnostik und Therapie. Sobald eine lymphogene Metastasierung auftritt, liegt die Prognose bei einem 5-Jahres-Überleben von 30%.

Fernmetastasen sind bei SCC selten, so dass bei den Empfehlungen zur systemischen Therapie keine strukturierte Evidenz besteht. Bei fortgeschrittener Metastasierung werden palliative Chemotherapien eingesetzt. Mittels Kombinationstherapien mit Cisplatin, 5-Fluoruracil und Bleomycin wurden die besten Ansprechraten erreicht, allerdings ergab sich keine erhöhte Überlebensrate im Vergleich zum alleinigen Einsatz von Cisplatin. Inhibitoren des Rezeptors des epidermalen Wachstumsfaktors, sogenannte EGFR-Inhibitoren, die bei epithelialen Tumoren anderer Organe wirksam sind, werden in Einzelfällen als Heilversuch eingesetzt. Fallberichte und -serien lassen eine Ansprechrate von 50% vermuten.

Feldkanzerisierung

Bei anderen, besser verstandenen Krankheiten wie zum Beispiel kardiovaskulären Erkrankungen lösen Ereignisse

wie ein Herzinfarkt oder Hirnschlag eine konsequente Suche nach zugrundeliegenden Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Diabetes oder Dyslipidämie etc. aus, die dann konsequent behandelt werden. Ein SCC der Haut sollte analog verstanden werden, nämlich als Indikatorläsion einer zugrundeliegenden Feldkanzerisierung. Dieser Begriff gewinnt zunehmend an Bedeutung. Mehrere aktinische Keratosen befinden sich hier flächenhaft innerhalb eines Hautareals. Neben den klinisch sichtbaren Läsionen ist in einem solchen Bereich von einer tiefliegenden und weit grossflächigeren Schädigung auszugehen. Es genügt somit nicht, ein einzelnes SCC abschliessend zu behandeln. Dieses Indexereignis sollte die Suche nach Feldkanzerisierung und konsequente Massnahmen für primäre und sekundäre Prävention auslösen.

Die Patientenaufklärung über primärprophylaktische Massnahmen und somit die Vermeidung von chronischem Sonnenschaden ist auch in der Therapie des SCC wichtig. Patienten mit einem hohen Risikoprofil für die Entwicklung eines weissen Hautkrebses, also diejenigen mit lichtgeschädigter Haut oder mit aktinischen Keratosen, sollten frühzeitig entdeckt und regelrecht geschult werden.

Die Primärprävention durch Sonnenschutz beruht auf den drei Pfeilern Verhalten, Kleidung und Sonnenschutzcrème:

- Vermeiden der Mittagssonne (zwischen 11.00 und 15.00 Uhr)
- Tragen eines breitkrempigen Huts und langärmeliger Bekleidung

- Tägliche Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit Lichtschutzfaktor 50 auf der exponierten Haut, das heisst auf Gesicht, Ohren, Hals, Dekolleté und Handrücken.
- Absoluter Verzicht auf Sonnenbäder und Solariumbesuche.

Bei allen Sonnenschutzmassnahmen ist die tägliche Durchführung das Geheimnis des Erfolgs.

Die Sekundärprophylaxe ist in der Betreuung der Patienten der wichtigste Schritt. Die frühzeitige Behandlung der aktinischen Keratosen und des Morbus Bowen kann wahrscheinlich die Progression in ein invasives SCC verhindern und sollte deswegen frühzeitig angestrebt werden. 30–50% der Patienten mit SCC werden in den nächsten fünf Jahren einen weiteren weissen Hautkrebs entwickeln und haben somit im Vergleich zur Normalbevölkerung ein zehnfach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines weiteren SCC oder BCC. Zudem haben sie auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Melanoms [3].

Der Grossteil der SCC-Rezidive tritt bereits in den ersten zwei Jahren nach der initialen Therapie auf. Engmaschige Kontrollen der gesamten Haut sind bei diesen Patienten somit wichtig. Einheitliche Richtlinien zum zeitlichen Abstand der Kontrollen gibt es allerdings keine [2–4]. In Zürich werden die Patienten nach Auftreten eines SCC nach drei Monaten nachkontrolliert. Zeigt sich nach dieser Zeitspanne keine krebverdächtige Läsion, erfolgt die nächste Kontrolle nach weiteren drei Monaten und anschliessend jährlich. Eine mindestens jährliche Kontrolle sollte auch bei niedrigem Risiko angestrebt werden und ist bei Vorliegen von Risikofaktoren die Regel.

Die Patienten sollten wiederholt daran erinnert werden, die Sonnenschutzmassnahmen dauerhaft und täglich zu befolgen und zudem dreimonatliche Selbstkontrollen durchzuführen. Hochrisikopatienten empfehlen wir stets, sich bei verdächtigen Läsionen rasch vorzustellen, das heisst bei über vier Wochen wachsenden Läsionen oder einer über vier Wochen nicht heilenden Wunde.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Günther Hofbauer
Leitender Arzt
Dermatologische Klinik
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 31
CH-8091 Zürich
[hofbauer\[at\]usz.ch](mailto:hofbauer[at]usz.ch)

Literatur

- 1 Ridky TW. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57(3):484–501.
- 2 Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chaussade V, Clavere P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25 Suppl 5:1–51.
- 3 NCCN CpG10. Basal cell and Squamous Cell Carcinoma. 2012; Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- 4 Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2002;146(1):18–25.
- 5 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471–4.

Tabelle 1

NCCN-Guidelines: Risikofaktoren für Rekurrenz eines spinözellulären Karzinoms [3].

	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
KLINISCH		
Lokalisation	Areal N <20 mm	Areal N ≥20 mm
	Areal M <10 mm	Areal M ≥10 mm
	Areal H <6 mm ³	Areal H ≥6 mm ³
Tumorränder	Gut abgrenzbar	Schlecht abgrenzbar
Primär vs. Rezidiv	Primär	Rezidiv
Immunsuppression	–	+
Frühere Radiotherapie oder chronische Entzündung im Areal	–	+
Schnelles Wachstum	–	+
Neurologische Symptome	–	+
HISTOLOGISCH		
Differenzierungsgrad	Gut differenziert	Mässig oder schlecht differenziert
Subtypen (adenoid = akantolytisch, – adenosquamös, desmoplastisch)		+
Tumordicke (mm) oder Clark-Level	<2 mm oder I, II, III	≥2 mm oder IV, V
Perineurale oder vaskuläre Infiltration	–	+

Areal N (niedriges Risiko): Stamm und Extremitäten

Areal M (mässiges Risiko): Wangen, Stirn, Kopfhaut, Hals

Areal H (hohes Risiko): «Maskengegend des Gesichts» (zentrale Gesichtszone, Augenlider und Augenbrauen, periorbital, Nase, Lippen, Kinn, Mandibula, prä- und postaurikulär, Schläfe, Ohren), Genitale, Hände, Füsse