

15. Tagung der Dermatologischen Wissenschafts- und Fortbildungsakademie (DWFA)

Non Melanoma Skin Cancer: Moderne evidenzbasierte Therapiekonzepte

Der Vergleich therapeutischer Wirkprinzipien sowie praktische nicht-invasive Behandlungskonzepte gegen Hellen Hautkrebs bildeten den thematischen Schwerpunkt eines Seminars im Rahmen der DWFA 2012 in Köln.

Heller Hautkrebs ist für viele Patienten nicht nur ein singuläres Lebensereignis. „Annähernd die Hälfte der Patienten mit nicht-melanozytären Hautkrebs entwickeln innerhalb von fünf Jahren nach der ersten Therapie weitere Tumore. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, diese Patienten entsprechend zu beobachten und zu behandeln“, postulierte Prof. Dr. med. Rolf-Markus Szeimies vom Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen der Ruhr-Universität Bochum im Rahmen eines von Almirall-Hermal unterstützten Seminars auf der DWFA 2012.

zellkarzinomen (BCC) liegt eine tp53-Mutation bei etwa der Hälfte der Fälle vor. Die molekularen Veränderungen zeigen sich, so Szeimies, über der gesamten Fläche der lichtgeschädigten Haut, was besonders bei der Therapie von AK-typischer Feldkanzerisierung und deren subklinischen Läsionen zu beachten sei.

Blockierung des Hedgehog-Signalwegs bei BCC

Gegen nicht-melanozytären Hautkrebs gibt es abseits der invasiven

genese. Nach UV-Exposition und in SCC, BCC und AK findet eine verstärkte COX-2-Expression statt. Es gebe tierexperimentelle und klinische Hinweise, dass die COX-1/2-Inhibitoren Indomethacin und Celecoxib das Wachstum von NMSC mindern oder verhindern. Sehr gute Ansprechraten bei der Behandlung von AK habe der COX-2-Inhibitor Diclofenac in Hyaluronsäure (Solaraze®) in drei randomisierten Phase-III-Studien gezeigt. „Hierbei wurden auch subklinische Läsionen therapiert, was durch den immunhistochemischen Nachweis einer erhöhten tp53-Expression belegt werden kann“, so Szeimies. Auch der kosmetische Effekt von Diclofenac in Hyaluronsäure sei meist besser als bei anderen Behandlungsmethoden. Die nachhaltige Wirksamkeit konnte in der Nelson-Studie von 2009 (Grafik 1) belegt werden: Bei Nachbeobachtung nach einem Jahr und vorangegangener 90-tägiger Therapie kam es bei 91 Prozent der Zielläsionen zu mindestens 75-prozentiger Abheilung, eine 100-prozentige Abheilung zeigte sich bei 79 Prozent der Zielläsionen.

Vermeidung invasiver Therapien

„Weil viele Menschen über 50 oder 60 Jahren unter AK leiden, heißt es etwas verharmlosend, die AK sei eine Volkskrankheit und werden daher nicht oder nicht richtig behandelt. Angesichts der Entartungsrisiken der AK besteht aber eine Therapienotwendigkeit“, so PD Dr. med. Helger



Prof. Dr. med. Rolf-Markus Szeimies und PD Dr. med. Helger Stege informierten über evidenzbasierte Therapiekonzepte zur Behandlung von AK.

Stege von der Klinik für Dermatologie am Klinikum Lippe-Deimold. Die Behandlung solle nicht nur effektiv, sondern auch von möglichst geringer Invasivität sein. Zudem versagen invasive Therapien gegen AK besonders bei Auftreten der Feldkanzerisierung. Exzision, Kürettage und Kryotherapie wirken zudem nicht gegen subklinische Läsionen.

Als semi-invasive Behandlungsoption bezeichnete Stege die Photodynamische Therapie. Geringe lokale Selektivität, die unbefriedigende Standardisierung der Dosis sowie die Instabilität der ALA-Creme schränken laut Stege diese Therapieoption deutlich ein. Eine Beigabe der Nanoemulsion BF-200 stabilisiere den Wirkstoff 5-ALA und optimiere dessen Transport durch das Stratum Corneum. Eine unkompliziertere PDT und gute Behandlungsoption gegen 'milde' AK sei seit einem Jahr mit den so genannten ALA-Patches verfügbar. Die Zulassung erlaube die gleichzeitige Anwendung von sechs Patches.

Problemfall hyperkeratotische AK

Bei hyperkeratotischen AK stießen nicht-invasive topische Therapien bislang an die Grenzen ihrer Wirksamkeit. Durch die Kombination von low-dose 5-FU in Salicylsäure (Actikerall®) wurde aber auch diese therapeutische Lücke geschlossen. 5-FU/SA eigne sich laut Stege besonders zur gezielten Behandlung einzelner hyperkeratotischer AK oder besonders prominenter AK. Die Wirksamkeit dieser non-invasiven topischen Therapie fasste Stege aus den Ergebnissen der Phase-III-Studie zusammen:

- ▶ bei 72 Prozent der Patienten kam es zu einer vollständigen histologischen Clearance
- ▶ die Therapie führte durchschnittlich pro Patient zu einer 76-prozentigen Abnahme der Zielläsionen
- ▶ Durchschnittlich kam es zu einer 91-prozentigen Verminderung der Läsionsfläche
- ▶ Die Rezidivrate betrug nach zwölf Monaten lediglich 14 Prozent

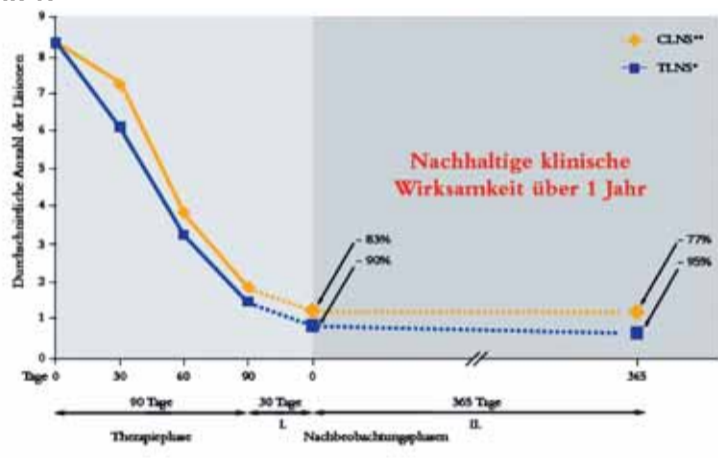
5-FU/SA im Vergleich zu Kryotherapie

In einer aktuellen, multizentrischen Studie wurden die histologische Clearance sowie die Langzeitwirkung von 5-FU/SA mit der der Kryotherapie verglichen (Grafik 2). Selbst bei optimierter Kryotherapie waren laut Stege die Ergebnisse zur vollständigen histologischen Clearance von 5-FU/SA weitaus besser: „Nach 98 Tagen lag die histologische Clearance von 5-FU/SA bei 62 Prozent, die der Kryotherapie bei 42 Prozent. Auch die Langzeitwirkung von 5-FU/SA war deutlich besser, da es unter 5-FU/SA zu signifikant weniger Rezidiven kam als bei der Kryotherapie“, so Stege.

Unterschiedliche Therapieoptionen

Zur Behandlung einzelner AK, multipler AK und Feldkanzerisierungen präferiert Stege verschiedene Therapien gemäß des von ihm vorgestellten 'Detmolder Therapie-modells': Einzelne AK sollten demnach chirurgisch, chemochirurgisch oder mit 5-FU/SA therapiert werden. Bei multiplen AK empfehle sich die PDT, die Chemochirurgie oder Diclofenac in Hyaluronsäure, während Feldkanzerisierungen mittels PDT oder Diclofenac in Hyaluronsäure behandelt werden. *ajm* ◆

Grafik 1:



Langzeitdaten zur Effektivität der AK-Therapie mit Diclofenac in Hyaluronsäuregel. *TLNS = Target Lesion Number Score, Zahl der anfänglich identifizierten Läsionen, die sich unter der Behandlung zurückgebildet haben.

**CLNS = Cumulative Lesion Number Score, Zahl der anfänglich identifizierten Läsionen und neu gebildeten Läsionen, die sich unter der Behandlung zurückgebildet haben. 75-prozentige Clearance der AK-Läsionen 1-Jahres-Follow-Up 91 Prozent, CLNS: 70 Prozent 100-prozentige Clearance der AK-Läsionen 1-Jahres-Follow-Up TLNS: 79 Prozent, CLNS: 30 Prozent

Hauptauslöser für Hellen Hautkrebs ist eine langjährige UV-Exposition. UV-Strahlung kann zahlreiche Gene mutieren, die zur Initiation, Promotoren und Progression von nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) führen. Diese Gene beeinflussen nach Darstellung Szeimies Tumor-suppressive, onkogene und Zellzyklus-regulierende Signalwege in der Zelle. UV kann diese Signalwege aufrechterhalten, was zu einem Verlust der normalen Wachstumskontrolle der Keratinozyten führt. Bei unkontrolliertem Zellwachstum und durch Induktion weiterer, eventuell UV-bedingter Mutationen in anderen Genen in der Phase der Tumorphase kommt es zur Bildung invasiver Karzinome.

Molekulare Veränderungen der Haut

Die Aktinische Keratose (AK) stellt laut den Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ein Plattenepithelkarzinom (SCC) in situ dar. Wie SCC entstehen AK durch genetische Veränderungen in den Keratinozyten der Haut in der Folge von UV-Exposition. Sind die DNA-Reparaturmechanismen überlastet, kommt es zu einer Mutation im Erbgut der Zelle. Das Tumorsuppressor-Gen tp53 sorgt für einen Zellzyklus-Arrest und bei irreparablen Schäden für die Einleitung der Apoptose. In fast 80 Prozent der Fälle von AK und bei über 90 Prozent von SCC ist dieses Gen mutiert. Bei sporadischen Basal-

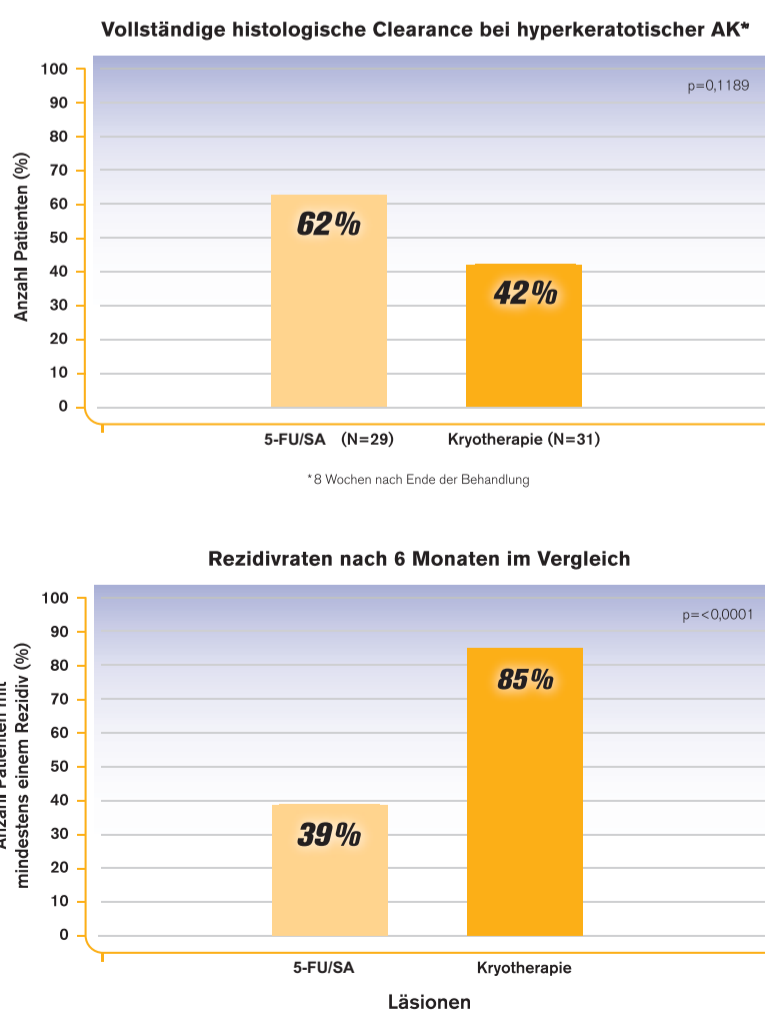
Therapien eine breites Spektrum an Behandlungsoptionen, die sich in ihrer Wirksamkeit stark unterscheiden. Eine neuartige Hautkrebstherapie etwa, die den so genannten Hedgehog-Stoffwechselweg in den Tumorzellen blockiert, scheint laut Szeimies einen Effekt auf fortgeschrittene BCC zu haben. Hedgehog bezeichnet einen wichtigen Stoffwechselweg, der in der Embryonalentwicklung die Zellteilung und -proliferation steuert. Bei Erwachsenen ist dieser Pfad abgeschaltet, bei Vorliegen einer Krebserkrankung ist er jedoch häufig reaktiviert. Cyclopamin, ein steroidales Alkaloid aus der Kornlilie, inhibiert die zelluläre Antwort am Hedgehog-Signalweg und induziert so die Apoptose.

Polyphenole oder Retinoide als chemopräventive Stoffe zeigten laut Szeimies nur geringe oder keine klinisch nachgewiesene Wirksamkeit. Low-dose Imiquimod (3,75 Prozent) habe in einer Studie weitaus geringere Wirkung gezeigt als die etablierte Formulierung mit fünf Prozent Imiquimod.

COX-2-Inhibitoren wirken effektiv bei AK

Überzeugende klinische Daten zeigten COX-Inhibitoren. Das Enzym COX-2 spielt bei der Pathogenese von AK eine wichtige Rolle. COX-2 fördert die Proliferation und die Neoangiogenese sowie durch Hemmung der Apoptose die die Karzino-

Grafik 2:



Low-dose 5-FU/SA bewirkt eine deutlich höhere Clearance bei hyperkeratotischen AK als die Kryotherapie (oben). Die Rezidivrate bei der Behandlung mit 5-FU/SA war sechs Monate nach Therapieende signifikant niedriger (unten).