

## RADIOONKOLOGIE UND STRAHLENTHERAPIE – SELTENER HAUTKREBS

Behandlung seltener **Hautkrebs**erkrankungen

Dr. Voica Ghilescu, Chefarztin der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie.

In der vorletzten Ausgabe von DER PATIENT ist über die häufigsten bösartigen Hauttumoren – Basaliome und Plattenepithelkarzinome – berichtet worden. Zusammen mit dem Malignen Melanom machen diese Krebsarten etwa 90 bis 95% aller bösartigen Hauttumore aus. Die restlichen 5 bis 10% verteilen sich auf seltene Hauttumore.

Die Haut ist ein komplex aufgebautes Organ und besteht aus zahlreichen Gewebsarten. Sämtliche in der Haut vorkommenden Gewebetypen können Ausgangspunkt für maligne (bösartige) Entartungen sein. Dieser Tatsache entsprechend besitzen diese Tumore sehr unterschiedliche biologische Verhalten und Prognosen.

All diesen Tumoren gemeinsam ist eine geringe Häufigkeit mit einer Inzidenz von einem bis zehn Patienten pro einer Million Einwohner. Daraus resultieren eine schlechte Datenlage hinsichtlich diagnostischer Standards sowie ein Mangel an verlässlichen Therapierichtlinien. In der hiesigen Region mit rund 200.000 Einwohnern werden ein bis zwei Patienten pro Jahr mit einer solchen seltenen Erkrankung von den Ärzten gesehen. Diese seltenen Tumore verhalten sich sehr aggressiv und führen häufig zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen bis hin zum Tod.

Ihren Funktionen entsprechend besteht die Haut aus unterschiedlichen Gewebearten, die aus unterschiedlichen embryonalen Gewebesorten entstanden sind. Aufgrund der Gewebeherkunft kann man diese Tumore in drei Gruppen unterteilen: Gruppe eins bilden epitheliale Tumore wie Adnexkarzinome, die aus den unterschiedlichen Hautanhangsorganen entstehen. Zur zweiten Gruppe zählen Bindegewebstumore /

Sarkome wie Fibrosarkome, Leiomyosarkome oder Angiosarkome. Die dritte Gruppe umfasst Tumore, die sich vom Nervensystem ableiten wie neuroendokrine Karzinome oder maligne Nervenscheidentumore.

Zu den epithelialen Tumorerkrankungen zählen sowohl die bösartigen Entartungen aller Zellen, die zu den unterschiedlichen Schichten der Haut gehören, als auch die der eingelagerten Hautanhangsgebilde, in denen sich eine Vielzahl unterschiedlicher Zellarten finden lässt, die wiederum zu einer Vielzahl unterschiedlicher Tumorerkrankungen führen kann.

#### Epitheliale Tumore

Die häufigsten epithelialen Tumore machen die Anhangsorgankarzinome aus. Die Hautanhangsorgane sind im Wesentlichen Drüsen (Schweiß-, Duft-, Talgdrüsen) und Haare, wobei der komplexe Haarapparat verschiedene Möglichkeiten zur malignen Entartung bietet.

Die Therapie nahezu aller epithelialen Tumorerkrankungen erfolgt analog zur Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Haut mit einer großzügigen vollständigen chirurgischen Entfernung.

Karzinome der Schweiß- und Duftdrüsen, sogenannte apokrine – ekkrine Karzinome, sind insgesamt selten, aber oft mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass 50% der apokrinen Karzinome Androgenrezeptoren (Rezeptoren für männliche Hormone) und 30% der Fälle Östrogenrezeptoren (Rezeptoren für weibliche Hormone) aufweisen. Darüber hinaus bilden 30% der Tumore EGFR (epidermal growth factor receptor) aus. Sowohl die Androgen-/Östrogenrezeptoren wie auch der EGFR können gezielt durch Medikamente blockiert werden, wodurch die Vermehrung der Tumorzellen gestoppt wird.

Talgdrüsenkarzinome können sowohl aus den haargebundenen als auch aus den freien Talgdrüsen der Haut entstehen. In über 50% der Fälle finden sich diese Karzinome im Gesicht. Mit Ausnahme der Talgdrüsenkarzinome des Augenlides (Meibom-Drüsen) haben diese Karzinome eine gute Prognose und metastasieren selten.

Typische genetische Mutationen in diesen Tumoren machen Hoffnung, dass in den nächsten Jahren gezielt eingesetzte Medikamente die Prognose dieser Erkrankungen verbessert.

#### Bindegewebstumore

Bindegewebstumore der Haut lassen sich nur schwer diagnostizieren. Ihre Differenzierung ist oft erst nach aufwändigen Untersuchungen möglich. Deren Verhalten ist unterschiedlich. Neben lokal, aber aggressiv wachsenden Tumoren finden sich auch solche, die rasch metastasieren. Der typische Vertreter aus der Gruppe kutaner Weichteilsarkome ist das Dermatofibrosarcoma protuberans. Dieser Tumor entsteht aus den Fibroblasten des Hautbindegewebes. Die Tumorzellen durchsetzen sämtliche Hautschichten und wachsen in das darunter liegende Fettgewebe vor.

Diese Tumore wachsen oft über Jahre und werden lange als Narben fehlgedeutet. Die großzügige Exzision (chirurgische Entfernung) dieser Tumore gilt als Standard in der Behandlung dieser Erkrankung. Werden sie nicht radikal operiert, gibt es häufig Rückfälle, die mit einer lokalen Bestrahlung verhindert werden können.

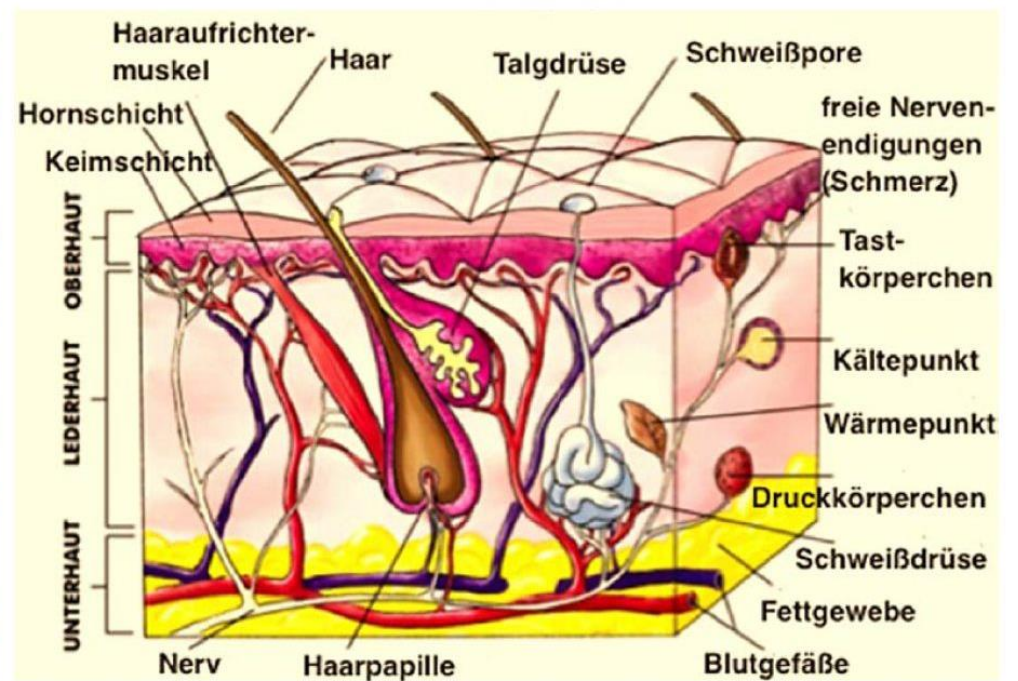
Die medikamentöse Therapie mit dem so genannten Thyrosinkinaseinhibitor Imatinib zeigt hier eine gute Wirksamkeit. Sie wird eingesetzt, wenn diese Tumore aufgrund ihrer Lokalisation inoperabel oder bereits metastasiert sind.

Eine weitere bösartige Wucherung aus dem Bindegewebsbestandteil der Haut stellt das Kaposi-Sarkom dar, bei dem es zu einer unkontrollierten Wucherung der Blutgefäße im Stratum reticulare (unterer Teil der Lederhaut) der Haut kommt. Dieser Tumor entsteht nach Infektionen mit dem humanen Herpesvirus-8 (HHV-8), wenn auch noch begünstigende Faktoren gleichzeitig vorhanden sind, zum Beispiel Immunsuppression nach Organtransplantation oder bei HIV-Infektionen.

Lokale Bestrahlungen mit relativ geringen Dosen von 40 – 50 Gy führen bei dieser immunvermittelten Tumorentstehung zu einer sehr guten Rückbildung der Hauttumore.

#### Tumore aus dem Nervensystem

Zu den Tumoren, die sich aus dem Nervensystem ableiten, gehört das Merkelzell-Karzinom. Es entsteht aus neuroendokrinen, das heißt Hormon- und Neurotransmitter produzierenden Zellen, die sich in der Epidermis (Oberhaut) und um die Haarfollikel finden. Dieser immer häufiger auftretende Tumor ist hoch aggressiv. Als Auslöser für diese Tumore wird neben UV-Exposition



Aufbau der Haut.

(Ultraviolette Strahlung) und Immunsuppression (Unterdrückung des Immunsystems) eine Infektion mit dem Merkelzell-Polyomavirus vermutet. Seine Prognose ist abhängig von der Tiefenausdehnung des Tumors. Fünf Jahre nach der Diagnosestellung leben nur noch 20% der Patienten. Die Behandlung des Merkelzell-Karzinoms besteht in der Entfernung des Tumors mit gutem Sicherheitsabstand, einer Wächterlymphknotenentfernung und der Nachbestrahlung der Tumorregion und der Lymphabflusswege. Eine Chemotherapie ist nur bei metastasierten Erkrankungen sinnvoll.

Seit kurzem steht ein gezielt wirksames Medikament – Avelumab – für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Merkelzell-Karzinom zur Verfügung.

Neben den bisher beschriebenen Tumoren, die ihren Ursprung in den Zellen der Haut haben, können in der Haut auch solche auftreten, die Tochtergeschwülste woanders primär lokalisierter Tumore sind oder einer Manifestation eines malignen Lymphoms in der Haut entsprechen.

Obwohl die Inzidenz der hier vorgestellten Erkrankungen niedrig ist, betreffen sie eine nicht zu vernachlässigende Gruppe von Patienten, die an Krankheiten leiden, die häufig und rasch zum Tode führen. Deshalb ist auch hier wichtig, dass diese Hauterkrankungen rasch erkannt und einer adäquaten Behandlung zugeführt werden!

Dr. Voica Ghilescu

#### Info:

##### AUFGABEN DER HAUT

Die Haut erfüllt verschiedene Funktionen:

##### 1. Schutzbarriere:

Sie schützt den Körper vor schädlichen Einflüssen von außen, wie etwa Hitze, Krankheitserregern und anderen Fremdstoffen.

##### 2. Sinnesorgane:

Mit Tastkörperchen und Sinneszellen registriert die empfindliche Haut Berührungen, Temperaturschwankungen sowie Schmerz durch chemische, mechanische oder thermische Reizungen.

##### 3. Regulator:

Sie reguliert die Abgabe von Feuchtigkeit und teilweise auch die Körpertemperatur, indem die Blutgefäße der Haut enger oder weiter gestellt werden.

##### 4. Kommunikationsmedium:

Sie spiegelt Empfindungen nach außen, etwa durch Erröten oder Blasswerden wider.

##### 5. Stoffwechsellagen:

Produktion von Vitamin D, Ausscheidung von Salzen

##### 6. Immunabwehr:

Allergische Reaktionen

##### EMBRYONALENTWICKLUNG:

In der Embryonalentwicklung unterscheidet man von der Befruchtung bis zu circa acht Wochen der Schwangerschaft unterschiedliche Phasen, in denen die Frucht von der befruchteten Eizelle bis zum Beginn der Organanlage reift. Die Voraussetzung für die Organentwicklung ist der drei-keimblättrige Aufbau des Embryos:

Außenblatt = Ektoderm

Mittelblatt = Mesoderm

Innenblatt = Endoderm

##### Aus dem Ektoderm entstehen später:

1. Zentrales Nervensystem, Gehirn, Rückenmark
2. Netzhaut
3. Nervengewebe (peripheres Nervensystem, Nervensystem des Darmes)
4. Haut- und Unterhautgewebe im Kopfbereich (Knochen, Knorpel, Bindegewebe im Kopf, weiche und harte Hirnhaut, Zähne)
5. Weitere Zelltypen: Nebennierenmark, Melanozyten der Haut, C-Zellen der Schilddrüse, Zellen des Glomus caroticum
6. Schleimhaut: Mund, Nase, Nasennebenhöhlen, Tränenwege, äußerer Gehörgang, Haut- und Hautanhangsgebilde (Haare, Nägel), Drüsen, Brustdrüse, Hirnanhangsdrüse und Schilddrüse

##### Aus dem Mesoderm entstehen später:

1. Knochen
2. Muskeln
3. Nieren, harnableitende Wege
4. Geschlechtsorgane, Hoden, Ovar, Gebärmutter
5. Herz- / Kreislaufsystem, Herz, Gefäße
6. Blutstammzellen des Knochenmarks
7. Lymphknoten, Lymphwege, Milz
8. Nebennierenrinde
9. Bindegewebe und glatte Muskulatur der Darmwand

##### Aus dem Endoderm entstehen später:

1. Schilddrüse, Nebenschilddrüse
2. Rachenschleimhaut
3. Speiseröhre
4. Magen-Darmtrakt
5. Leber, Gallenblase, Pankreas
6. Bronchien und Lunge
7. Harnblase, Prostata, Harnröhre, der untere Anteil der Scheide



Dermatofibrosarcoma protuberans (Tumor des Hautbindegewebes)



Kaposi-Sarkom