

Adnexkarzinome, Sarkome und neuroendokrine Karzinome

Seltene Hautkrebserkrankungen: Ursachen und neue Therapiestrategien

Robert Loewe

Seltene bösartige Hautkrebserkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Tumoren mit meist biologisch aggressivem Verhalten. Unser Wissen über diese Erkrankungen ist limitiert, da aufgrund der niedrigen Inzidenzraten keine guten Diagnose- und Therapiedaten vorhanden sind. Gerade in einer Zeit jedoch, in der neue Therapien unser klassisches Konzept der onkologischen Therapie dramatisch zu verändern begonnen haben, ist es notwendig, sich auch mit den Randbereichen der Onkologie zu beschäftigen, da die betroffenen Patienten oft nur geringe therapeutische Optionen und eine schlechte Prognose haben.

Die Haut ist ein komplex aufgebautes Organ und besteht aus zahlreichen Gewebstypen. Sämtliche der in der Haut vorkommenden Gewebetypen können Ausgangspunkt für Tumorerkrankungen und maligne Entartung sein. Dennoch stellen drei Tumorerkrankungen die überwiegende Mehrheit der Hautkrebserkrankungen dar: auf der einen Seite das kutane Melanom, das etwa ein Viertel der Erkrankun-

gen ausmacht und eine aggressive, potenziell zum Tode führende Erkrankung ist, auf der anderen Seite die beiden Vertreter des weißen Hautkrebses, das Plattenepithelkarzinom der Haut sowie das Basalzellkarzinom, die in Summe etwa 70 % der Erkrankungen ausmachen, jedoch in den seltensten Fällen zu einer Systemerkrankung und nur in Einzelfällen zum Tode führen.

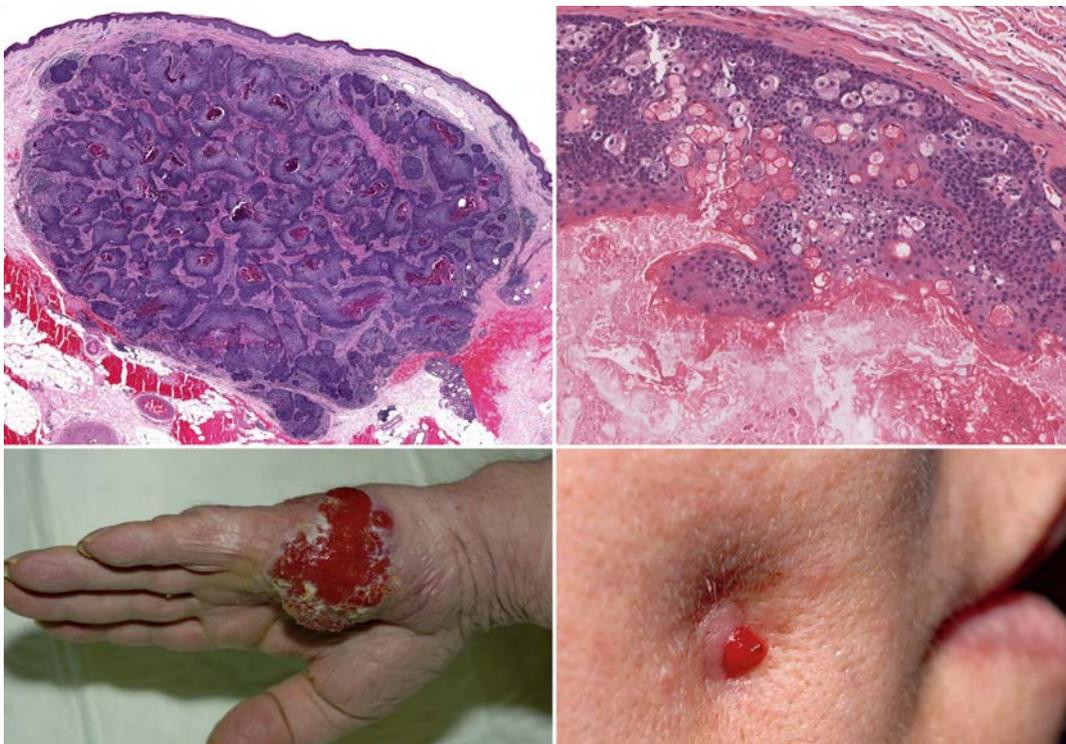


Abb. 1: Man kann differenzieren in apokrine-ekkrine Karzinome, sebazäre Karzinome sowie follikuläre Karzinome.

Die große Vielzahl anderer bösartiger Hauttumoren repräsentiert eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren unterschiedlichster Histogenese, biologischem Verhalten und Prognose. Allen diesen Tumoren ist eine niedrige Inzidenzrate (Inzidenzen zwischen 1 und 10 Patienten pro Million Einwohner), eine schlechte Datenlage hinsichtlich diagnostischer Standards und Nachsorge sowie ein Mangel an verlässlichen Therapie Richtlinien und Therapieoptionen gemeinsam. Die Tatsache, dass die meisten dieser Tumoren biologisch aggressiv sind und häufig zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen der Patientinnen und Patienten bis hin zum Tod führen, macht diese Tumoren zu einer wichtigen Gruppe bösartiger Hauterkrankungen.

Einteilung der Tumoren

Aufgrund der Gewebeherkunft kann man diese Tumoren in drei Gruppen unterteilen:

- epitheliale Tumoren (Adnexkarzinome),
- Bindegewebstumoren/Sarkome (Fibrosarkome, Leiomyosarkome, Angiosarkome etc.) und
- Tumoren, die sich vom Nervensystem ableiten (neuroendokrine Karzinome, maligne Nervenscheidentumoren).

Die Heterogenität dieser Erkrankungen bedingt, dass nicht einzelne definierte genetische Defekte oder intrazelluläre Signalwege für eine größere Gruppe dieser Erkrankungen typisch sind. Nichtsdestotrotz konnten in den letzten Jahren ursächliche genetische Veränderungen sowie pathophysiologisch relevante Signalwege identifiziert werden. Damit im Zusammenhang stehend wurden auch neue therapeutische Optionen für diese seltenen, teilweise hoch aggressiven Erkrankungen gefunden.

Epitheliale Tumorerkrankungen

Aufgrund des komplexen Schichtenaufbaus der Haut – die Komplexität wird durch die zahlreichen verschiedenen eingelagerten Anhangsgebilde noch weiter erhöht – finden sich eine Vielzahl unterschiedlicher epithelialer Zellarten, die zu einer Vielzahl von Tumorerkrankungen führen können. Nahezu alle dieser epithelialen Tumorerkrankungen werden deswegen in Analogie zur Therapie der kutanen Plattenepithelkarzinome behandelt, also in Form einer kompletten Exzision und nachfolgender histologischer Aufarbeitung mit Sicherung der Resektionsränder.

Für viele dieser Entitäten ist eine einfache Exzision kurativ; dies ist neben der im Allgemeinen sehr geringen Inzidenz eine Erklärung dafür, warum für diese Gruppe nur sehr mangelhafte epidemiologische, prognostische und therapeutische Daten vorliegen. Die meisten Vertreter dieser Gruppe sind Adnexkarzinome. Adnexstrukturen sind Anhangsgebilde der Haut, im Wesentlichen Drüsen und Haare. Je nach Drüsenart (in der Haut unterscheidet man Schweiß-, Duft- sowie Talgdrüsen) können entsprechende Karzinome entstehen, was bereits eine große Variabilität bedingt. Zusätzlich bietet der komplexe Haarapparat verschiedene Möglichkeiten zur malignen Entartung.

So unterscheidet man grob apokrine-ekkrine Karzinome, sebazäre Karzinome sowie follikuläre Karzinome (**Abb. 1**). Die Möglichkeit der molekularpathologischen Diagnostik hat in

den letzten Jahren zahlreiche genetische Veränderungen in Adnexkarzinomen identifizieren können.

Apokrine-ekkrine Karzinome

Apokrine-ekkrine Karzinome, also Karzinome der Schweiß- und Duftdrüsen sind insgesamt selten, aber leider oft mit schlechter Prognose assoziiert. Für die Erkrankungen gibt es keine speziellen Therapieempfehlungen, die Therapie erfolgt analog zur Therapie kutaner Plattenepithelkarzinome.

Jedoch zeigten neue Untersuchungen, dass bis zur Hälfte der apokrinen Karzinome Androgenrezeptoren exprimieren und sich in etwa 30 % der Fälle eine Expression von Östrogenrezeptoren findet. Neue Forschungsergebnisse konnten auch zeigen, dass bis zu 85 % dieser Karzinome EGFR („epidermal growth factor receptor“) überexprimieren. Detailliertere Analysen zeigen bei 30 % der Patienten eine Trisomie oder Polysomie des EGFR-1, was auch mit einer schlechteren Prognose und früheren Metastasierung korreliert. Neben dem prognostischen Wert, den diese Analysen haben, ergeben sich dadurch auch neue therapeutische Optionen. Die Blockierung des EGFR-Signalwegs gelingt durch entsprechende zielgerichtete Therapien (z.B. Cetuximab und Erlotinib).

Hormonrezeptorpositive apokrine Karzinome können, in Analogie zu den entsprechenden Brustkrebssubtypen mit Hormonrezeptor blockierenden Präparaten therapiert werden (Fulvestrant, Flutamid, Nilutamid etc.). Bei sebazären Karzinomen, also Karzinomen, die sich von Talgdrüsen ableiten, ist die Situation ähnlich.

Sebazäre Karzinome

Talgdrüsenkarzinome haben eine angegebene Inzidenz von 2–6 Erkrankten auf 1 Mio. Bevölkerung, mit steigender Tendenz. In den USA machen Talgdrüsenkarzinome derzeit etwa ein Drittel der malignen kutanen Adnextumoren aus. Diese Karzinome können sowohl aus haargebundenen als auch aus freien Talgdrüsen entstehen. In über 50 % der Fälle finden sich diese Karzinome im Gesicht, der Rest verteilt sich relativ gleichmäßig auf den übrigen Körper.

Mit Ausnahme der Talgdrüsenkarzinome des Augenlids haben diese Tumoren generell eine gute Prognose und metastasieren selten. Auch hier konnten molekulargenetische Untersuchungen wichtige Informationen in den letzten Jahren beisteuern. Es finden sich zahlreiche charakteristische genetische Veränderungen in diesen Tumoren, zum Beispiel Mutationen in den Genen FHIT, MSH2, MLH1, MSH6 und TP53. Aufgrund der generell guten Prognose ist zumeist keine Chemotherapie erforderlich. Die Identifizierung oben beschriebener genetischer Veränderungen ermöglicht es jedoch, komplexe genetisch bedingte Tumorsyndrome aufgrund des Auftretens maligner Talgdrüsentumoren zu identifizieren.

Follikuläre Karzinome

Auch in der dritten Gruppe, den follikulären Karzinomen, also jenen, die sich aus den Haaranlagen entwickeln, finden sich charakteristische genetische Veränderungen wie Mutationen in PTEN, KLLN oder CYLD. Ein therapeutischer Nutzen ergibt sich derzeit allerdings aus diesen Befunden nicht.

Kutane Bindegewebstumoren

Während die Zuordnung von epithelialen Tumoren in den meisten Fällen keine zu großen diagnostischen Probleme aufwirft, gestaltet sich bereits die rein pathologische Diagnostik kutaner Bindegewebstumoren häufig schwierig und ist oft nur nach ausführlicher Immunophänotypisierung möglich. Im Idealfall ist die Gewebezugehörigkeit aufgrund erhaltener Gewebescharakteristika möglich, dies trifft jedoch nur selten zu. Wie in der Gruppe der epithelialen malignen Tumoren variiert die Dignität einzelner Tumoren beträchtlich. Neben lokal aggressiven Tumoren (zum Beispiel kutane Leiomyosarkome, Dermatofibrosarcoma protuberans) gibt es auch hoch aggressive und potenziell zum Tode führende Tumortypen (subkutane Leiomyosarkome, kutane Angiosarkome).

Die Gesamtinzidenz adulter Weichteilsarkome wird in Europa mit 50 Betroffenen auf 1 Mio. angegeben. In dieser Zahl sind jedoch sämtliche Körperlokalisationen inkludiert. Generell muss zu diesen Zahlen jedoch angemerkt werden, dass die Inzidenzen kutaner Tumoren mit Sicherheit unterrepräsentiert sind, da viele dieser Tumoren aufgrund der lokalen Therapierbarkeit oft nicht in zentrale Tumorregister gespeist werden.

Dermatofibrosarcoma protuberans

Der typische Vertreter aus der Gruppe kutaner Weichteilsarkome ist das Dermatofibrosarcoma protuberans. Es ist ein mit einer angegebenen Inzidenz von bis zu fünf Betroffenen auf 1 Mio. ein relativ häufiger mesenchymaler Tumor, der sich von das Hautbindegewebe aufbauenden Fibroblasten ableitet. Betroffen sind vor allem jüngere Patienten im dritten Lebensjahrzehnt, Männer etwas häufiger als Frauen (**Abb. 2**). Die Tumorzellen durchsetzen in dünnen Strängen diffus sämtliche Schichten der Dermis und wachsen bis in das darunterliegende Fett-

gewebe vor. Pathologisch-anatomisch kann dieser Tumor auch als niedrig malignes Fibrosarkom angesehen werden. Die niedrige Malignität ergibt sich aus der niedrigen Metastasierungs-frequenz. Ein Problem für betroffene Patienten ist das langsame Tumorwachstum. Diese Tumoren wachsen oft über mehrere Jahre und werden lange als Narben fehlgedeutet, dadurch besteht bei Diagnosestellung oft ein ausgedehnter Befund.

Das Dermatofibrosarcoma protuberans hat ein hohes Rezidivpotenzial und kann aufgrund seines diffus infiltrierenden Wachstumsmusters an anatomisch schwierigen Lokalisationen (z.B. Genitalregion, Halsbereich) ein nahezu unlösbares therapeutisches Problem darstellen. Die seit Jahrzehnten durchgeführte Standardtherapie liegt in der weiten Exzision des Tumors unter detaillierter mikroskopischer Kontrolle der Tumorränder (Mohs-Chirurgie). Studien belegen, dass die Frequenz von Lokalrezidiven direkt mit der einschlägigen Erfahrung der Operateure zusammenhängt, spezialisierte Sarkomchirurgen haben lediglich ein Viertel der Rezidivraten im Vergleich zu in der Sarkomchirurgie unerfahrenen Fachkollegen.

Trotzdem stößt auch die Chirurgie teilweise an ihre Grenzen, vor allem bei Tumoren, die aufgrund der Anatomie oft nicht chirurgisch radikal saniert werden. In diesen Fällen wurde früher teilweise eine Bestrahlungsbehandlung angeschlossen. Eine medikamentöse Therapie für diese Tumoren gab es bis vor Kurzem nicht. Erst die Entdeckung einer charakteristischen Translokation t(17;22)(q22;q13), welche in Dermatofibrosarcoma-protuberans-Tumorzellen nachgewiesen werden konnte, ermöglicht auch eine gezielte („targeted“) Therapie. Die identifizierte Translokation führt zur Entstehung eines Fusionsproteins aus einem Teil des funktionalen Wachstumsfaktors „platelet derived growth factor β “ (PDGF β) und der $\alpha 1$ -Kette des Typ-I-Kollagens. Dieses Kollagen wird nur in Fibroblasten hergestellt und das entsprechende Gen ist konstitutiv aktiviert. Daraus resultiert in Tumorzellen, die dieses Fusionsprotein besitzen, eine dauernde Aktivierung von PDGF β . PDGF β hat einen wachstumsfördernden Effekt auf die Tumorzellen. Es stehen seit einigen Jahren Medikamente zur Verfügung, die gezielt intrazelluläre Signalwege blockieren können. In ersten klinischen Studien zeigte sich ein gutes klinisches Ansprechen von Dermatofibrosarkomen auf Imatinib-Mesylat, eine Substanz, die die Aktivierung von Tyrosinkinase-Rezeptoren blockiert und für die Therapie gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bereits seit Jahren zugelassen ist. Eine medikamentöse Therapie ist vor allem für Patienten mit inoperablen Tumoren oder bei Metastasierung wichtig.

Tumoren, die sich vom Nervensystem ableiten

Merkelzellkarzinom

Ein Repräsentant der dritten Gruppe seltener kutaner maligner Tumoren ist das Merkelzellkarzinom. Dies entsteht aus neuroendokrinen Zellen, welche sich in der Oberflächenepidermis und um Haarfollikel finden. Dieser Tumor, welcher erst vor etwas mehr als 40 Jahren erstbeschrieben worden ist, gilt als hoch aggressiv bei steigenden Inzidenzraten (Stand 2001: 4 Patienten pro 1 Mio.). Erkrankungsgipfel ist um das 70. Lebensjahr, wobei Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sind. Ein zusätzlicher Risikofaktor ist eine iatrogene

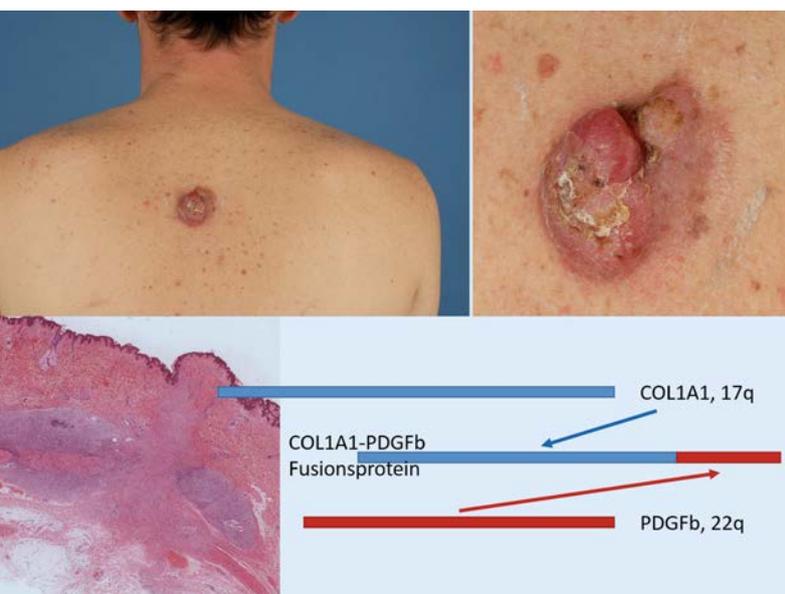


Abb. 2: Das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) ist ein mesenchymaler Tumor, der sich von Fibroblasten ableitet. Betroffen sind vor allem jüngere Patienten im dritten Lebensjahrzehnt.

© Robert Loewe

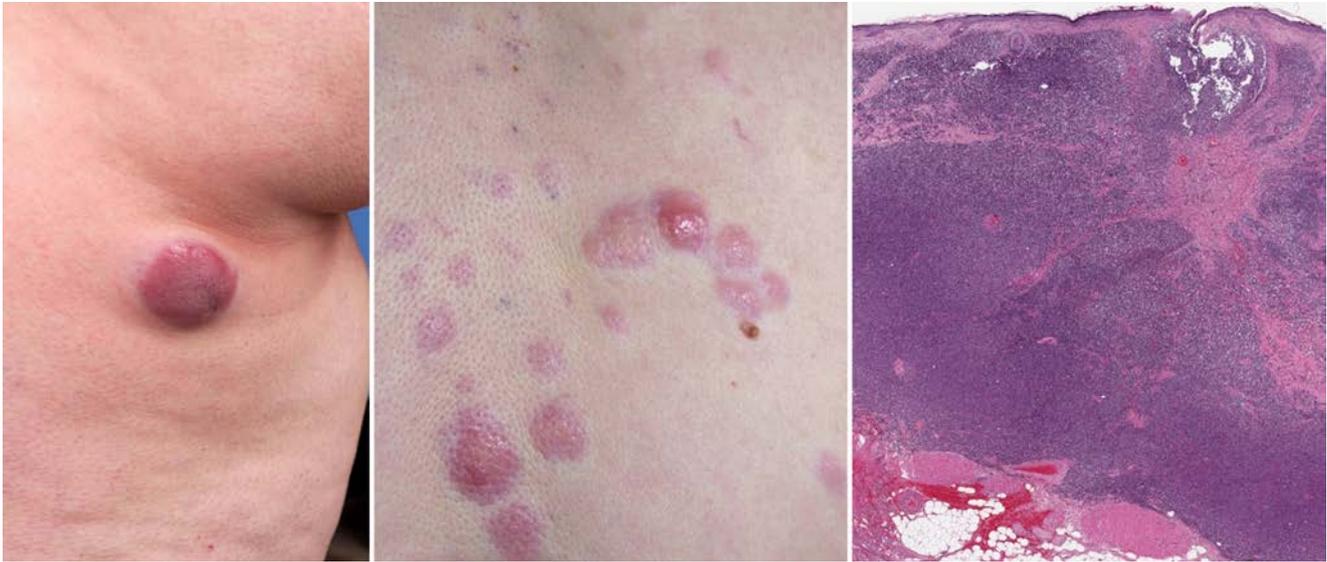


Abb. 3: Das Merkelzellkarzinom äußert sich durch rasch wachsende hautfarbene Knoten, welche zunächst meist fehlinterpretiert werden.

oder krankheitsbedingte Immunsuppression. Dadurch kann das Erkrankungsalter bei durchschnittlich 50 Jahren liegen. Klinisch äußern sich diese Tumoren durch rasch wachsende hautfarbene Knoten (**Abb. 3**), welche zunächst meist fehlinterpretiert werden.

Ähnlich wie beim Melanom ist die Tiefenausdehnung der prognostisch wesentlichste Parameter. Erst in den letzten Jahren konnten Leitlinienempfehlungen erarbeitet werden. Diese orientieren sich über weite Strecken an den Leitlinien für das kutane Melanom. Therapeutisch erfolgt immer eine Exzision mit Sicherheitsabstand, eine Wächterlymphknotenbiopsie und üblicherweise eine Nachbestrahlung des Tumorbettes. Chemotherapien sind metastasierten Erkrankungen vorbehalten, bis jetzt jedoch nur im palliativen Rahmen. Vor nunmehr etwa zehn Jahren wurde in Tumorzellen von Merkelzellkarzinomen virale DNA identifiziert, welche als neues Merkel-Zell-Polyomavirus beschrieben wurden.

Bei über 80 % der Merkelzellkarzinome lässt sich diese virale DNA nachweisen. Eine Integration führt zu einer gesteigerten Proliferation und Tumorwachstum. Therapeutisch jedoch hat diese Entdeckung derzeit noch keinen direkten Nutzen für die Patienten. Nichtsdestotrotz gibt es auch für Patienten mit Merkelzellkarzinomen neue Therapieoptionen aufgrund neuer molekularer Erkenntnisse. Merkelzellkarzinome, wie auch andere neuroendokrine Karzinome, exprimieren an der Oberfläche ihrer Tumorzellen Somatostatinrezeptoren. Pasireotid ist ein Präparat, das ursprünglich zur Behandlung von Akromegalie und Morbus Cushing bei inoperablen Hypophysentumoren entwickelt worden ist. Die Substanz wirkt als Somatostatinanalogon mit einer bis zu 40-fach höheren Affinität zu einzelnen Somatostatinrezeptoren. Klinische Studien belegen eine therapeutische Wirksamkeit bei Merkelzellkarzinomen. **Der humane Anti-PD-L1-Antikörper Avelumab wurde 2017 für die Behandlung des Merkelzellkarzinoms zugelassen**, auch andere der neuen Checkpointinhibitoren (Pembrolizumab, Nivo-

lumab) zeigen in ersten klinischen Studien ein vielversprechendes therapeutisches Ansprechen.

Fazit

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass obwohl die Inzidenzen einzelner der erwähnten seltenen bösartigen Hauttumorerkrankungen vergleichsweise niedrig sind, die gesamte Zahl betroffener Patienten eine nicht zu vernachlässigende Gruppe darstellt – eine Tatsache, die sich auch in der vergleichsweise hohen Todesrate in diese Gruppe widerspiegelt. Intensive weitere Untersuchungen auf molekularer Ebene, gemeinsam mit gewissenhafter Dokumentation und Registrierung der Erkrankungen sind die Grundlage dafür, diesen Patienten in Zukunft zielgerichteter und besser helfen zu können.

Prof. Dr. Robert Loewe

Universitätsklinik für Dermatologie, Abteilung für Allgemeine Dermatologie und Dermatoonkologie
Medizinische Universität Wien
Wien, Österreich
E-Mail: robert.loewe@meduniwien.ac.at

Dies ist eine redaktionell überarbeitete und vom Autor aktualisierte Version des Beitrags aus *hautnah* 2017; 16: 48–54.

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ und dass keine potenziellen Interessenkonflikte vorliegen. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

CME-Fragebogen

Seltene Hautkrebskrankungen: Ursachen und neue Therapiestrategien

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent von springermedizin.de
- als registrierter Abonnent dieser Fachzeitschrift
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN.

FIN gültig bis tt.mm.jjjj:

<NUMMER>

Dieser CME-Kurs ist zwölf Monate auf CME.SpringerMedizin.de verfügbar. Sie finden ihn am Schnellsten, wenn Sie die FIN oder den Titel des Beitrags in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren.

https://doi.org/10.1007/s15012-018-2607-y

? Welcher der folgenden Tumoren zählt zu den epithelialen Tumoren?

- kutanes Angiosarkom
- Merkelzellkarzinom
- Fibrosarkom
- Leiomyosarkom
- ekrines Schweißdrüsenkarzinom**

? Wo finden sich Talgdrüsenkarzinome mehrheitlich?

- an der unbehaarten Kopfhaut
- an den Aknen
- im Gesicht**
- an den Intertrigines
- im Schulterbereich

? Welches ist das häufigste kutane Weichteilsarkom?

- Dermatofibrosarcoma protuberans**
- kutanes Leiomyosarkom
- Liposarkom
- kutanes Klarzellsarkom
- Kaposi-Sarkom

? Welcher der folgenden Tumorarten hat eine günstige Prognose?

- kutanes Angiosarkom
- Fibrosarkom
- Merkelzellkarzinom
- kutanes Leiomyosarkom**
- subkutanes Leiomyosarkom

? In welchem Alter ist der Erkrankungsgipfel des Dermatofibrosarcoma protuberans?

- 20–30 Jahre**
- 40–50 Jahre
- 60–70 Jahre
- 70–80 Jahre
- Die Erkrankung tritt in allen Altersklassen annähernd gleich häufig auf.

? Welche Substanz ist für die Behandlung von Erwachsenen mit Dermatofibrosarcoma protuberans zugelassen?

- Pembrolizumab
- Imatinib**
- Flutamid
- Cetuximab
- Dabrafenib

? Welcher Signalweg bietet bei apokrinen Karzinomen einen Angriffspunkt?

- Hedgehog-Signalweg
- MAPK-Signalweg
- JAK-STAT-Signalweg
- RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg
- EGFR-Signalweg**

? An welcher Lokalisation haben Talgdrüsenkarzinome eine besonders schlechte Prognose?

- Mundschleimhaut
- Augenlid**
- Vulva
- Nacken
- Wange

? Welcher der folgenden Tumoren leitet sich vom Nervensystem ab?

- Porokarzinom
- Morbus Paget
- Merkelzellkarzinom**
- Zylindrokarzinom
- Spiradenokarzinom

? Zu welcher Wirkstoffklasse gehört Avelumab?

- BCR-ABL-Kinasehemmer
- CTLA4-Antikörper
- Anti-PD-1 Antikörper
- Anti-PD-L1-Antikörper**
- EGFR-Antikörper



Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf CME.SpringerMedizin.de tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer (0800) 77 80 777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.