Aktinische Präkanzerosen: Wie erkennen, wie behandeln

Dr. Markus Streit, Chefarzt Dermatologie

Was sind aktinische Präkanzerosen?

Präkanzerosen, Definition

Veränderungen der Haut oder Schleimhaut mit Ersatz des Epithels durch atypische Keratinozyten

- ohne invasives Wachstum
- mit statistisch erhöhtem Risiko für eine maligne Entartung

Aktinische Keratosen = Frühform Carcinoma in situ
„Keratinozytische intraepitheliale Neoplasie“

M. Bowen
Erythroplasie de Queyrat

Bowenoide Papulose

} Carcinoma in situ

Präkanzerosen, Definition

Actinic keratosis is an early *in situ* squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification

J. Röwert-Huber,* M. J. Patel,* T. Forschner,* C. Ulrich,* J. Eberle,† H. Kerl,* W. Sterry,* and E. Stockfleth*

*Department of Dermatology, Charité, Skin Cancer Center Charité, University Hospital of Berlin, Berlin, Germany

†Department of Dermatology, University of Graz, Graz, Austria

British Journal of Dermatology 2007 **156** (Suppl. 3), 8–12

Präkanzerosen- Karzinom

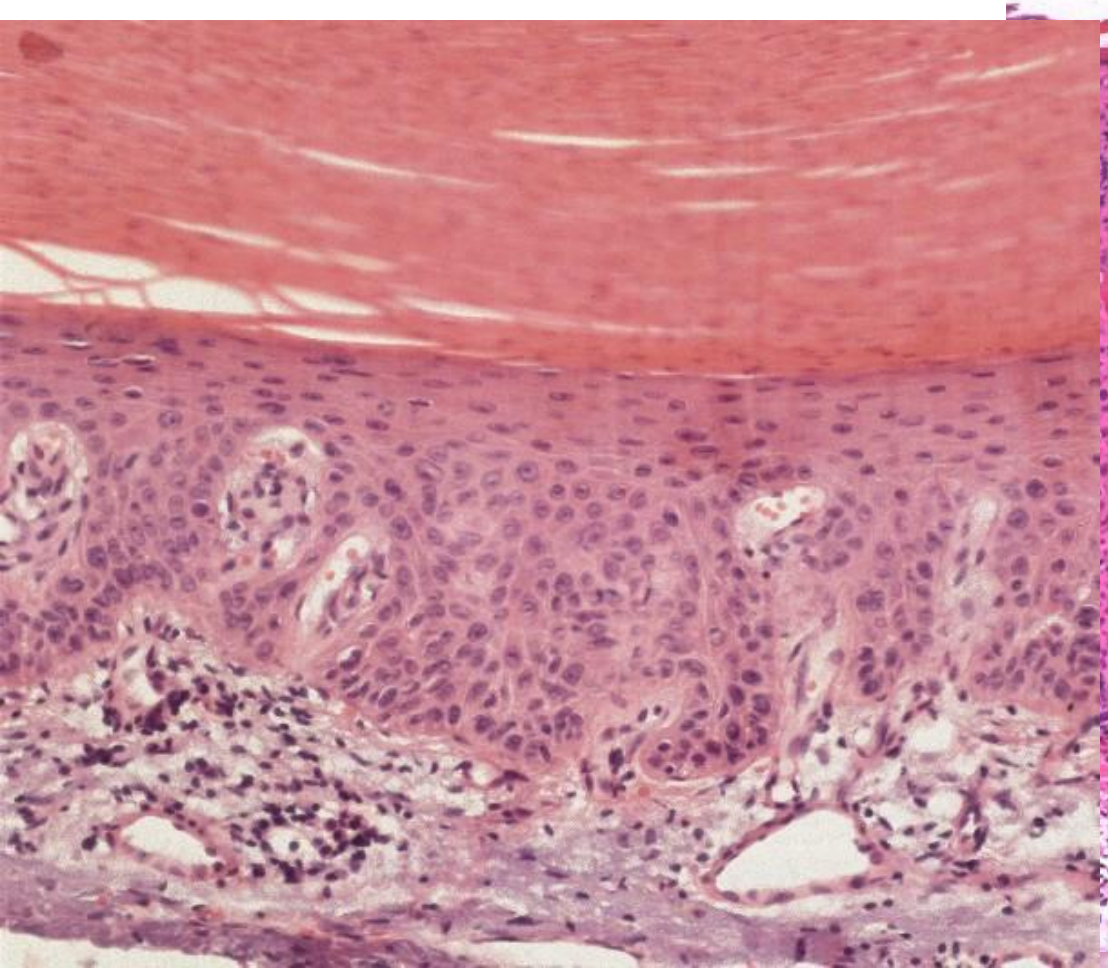
aktinische Keratosen (AK) = kutane intraepitheliale Neoplasie

Frühform Carcinoma in situ

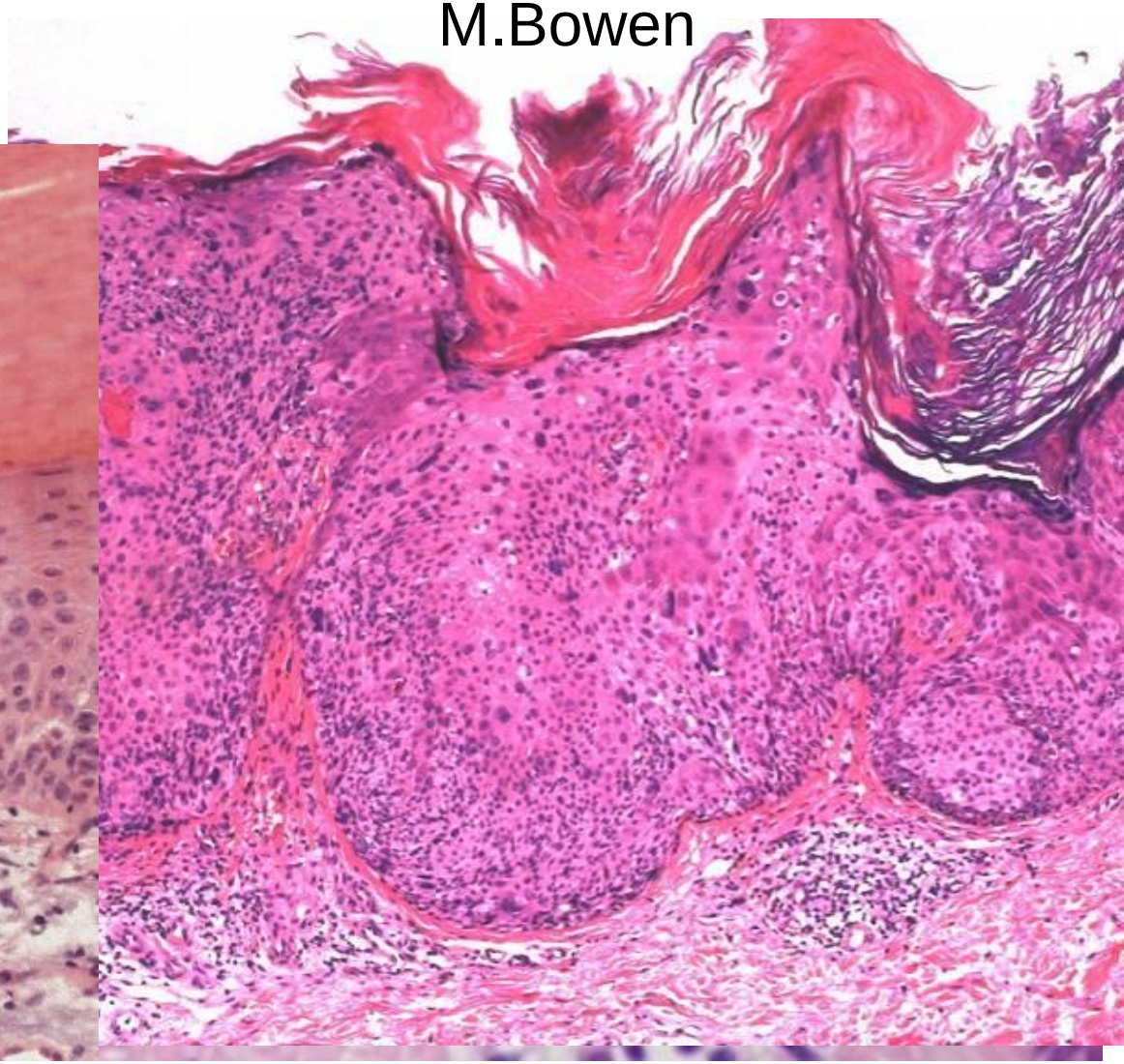
- Gleiche Genmutationen bei AK und SCC (p53, ras)
- Histologie von spinozellulärem Ca (SCC):
  in Peripherie bei fast 100% aktinische Keratosen
- Risiko für spinozelluläres Ca (SCC) : 0,1- 20% pro Jahr

Histologie

Aktinische Keratose

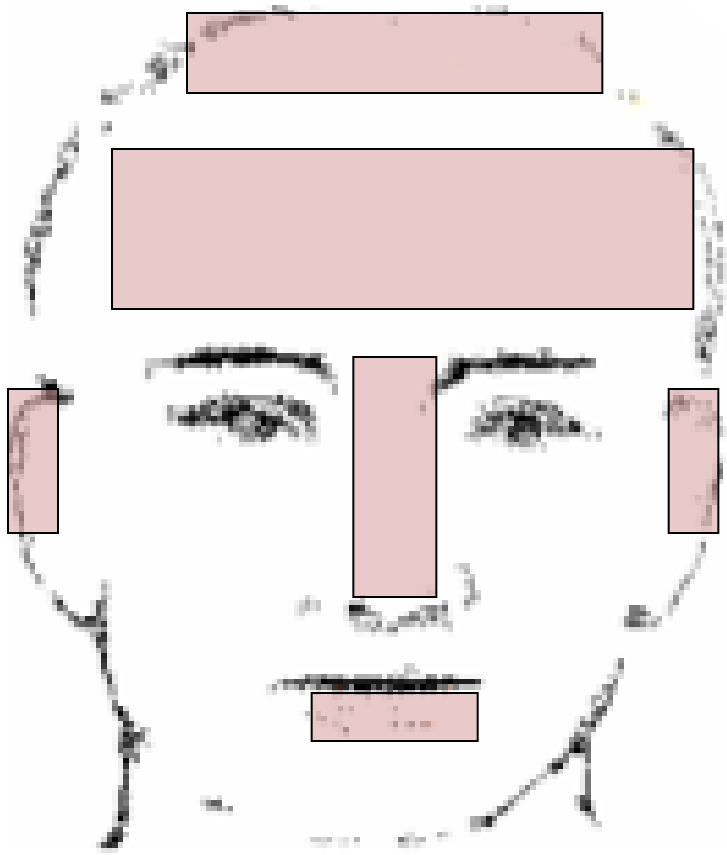


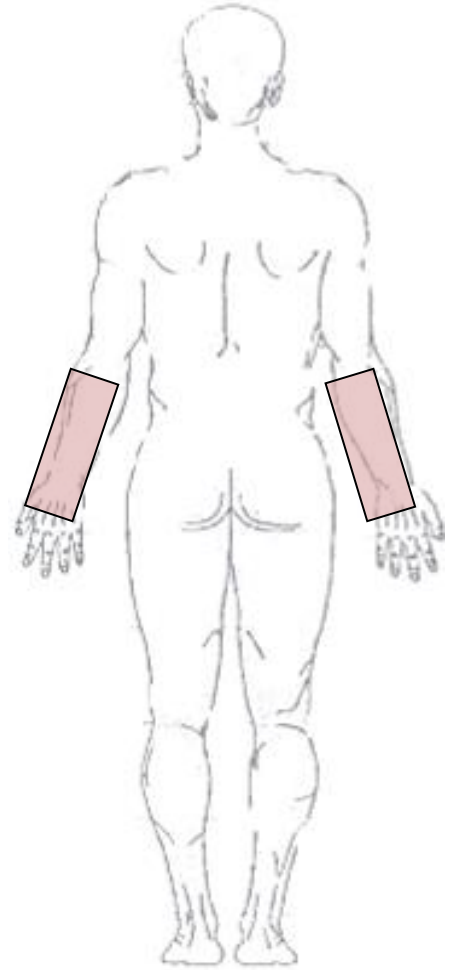
M.Bowen



Aktinische Keratosen, Lokalisation

„Sonnenterrassen“





Aktinische Keratosen, Klinik

Raue erythematöse Makulae
teils schuppend

Besser palpiert als gesehen !

Weitere Zeichen der
chronischen UV-Schädigung
- Lentigines
- Elastose
- Atrophie

Aktinische Cheilitis

Cornu cutaneum

meist (hyperkeratotische) aktinische Keratose

Differenzialdiagnose:

- Spinozelluläres Karzinom
- Verruca vulgaris
- Seborrhoische Keratose

Diagnostik

Diagnose der aktinischen Keratose

= **KLINISCHE** Diagnose in den meisten Fällen

BIOPSIE indiziert bei

- Verdacht auf invasiven Tumor
- unsichere Diagnose
- ev vor (teurer) Therapie

Differenzialdiagnose der aktinischen Keratosen

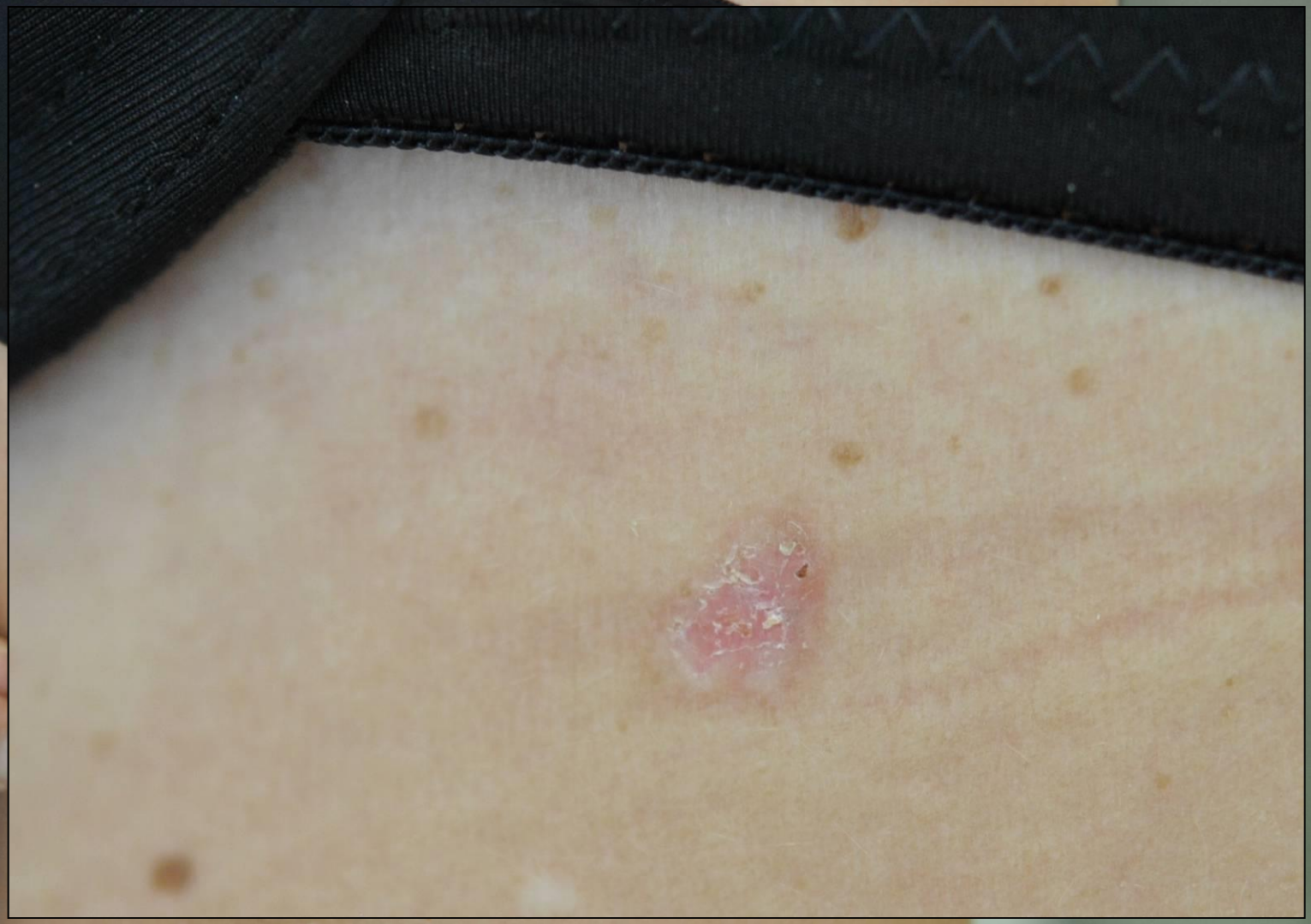
Lentigo simplex

Morbus Bowen

Seborrhoische Keratose

Melanom
6
7
8
9
10
11

Basaliom



Seborrhoisches Ekzem

Psoriasis

Therapie der aktinischen Keratosen

Therapieoptionen bei aktinischen Keratose

mechanisch

- Curettage
- Elektrokoagulation
- Exzision

Curettage bei allen Behandlungen aktinischer Keratosen zur Verminderung der Hornmassen sinnvoll

Curettage und Kryotherapie

86-j Frau, in jährlichen Kontrollen aktinischer Keratosen

Therapieoptionen bei aktinischen Keratose

mechanisch

- Curettage
- Elektrokoagulation
- Exzision

physikalisch

- Kryotherapie
- Radiotherapie
- Laserablation
  (CO2-, Erb-Yag-Laser)

Kryotherapie

- Flüssiger Stickstoff (-196°C)
- Spray- oder Kontaktverfahren

Wirkung

- Zerstörung der Zellen durch Separation der Epidermis von der Dermis

Nebenwirkungen

- akut: Schmerz (kurz), Erythem, Oedem, Blasenbildung
- lang: ev. Narben, häufig Pigmentverschiebung

Kryotherapie

Wirksamkeit:

- Wenige kontrollierte Studien!
- Complete response 68-98% (histologisch: 32%)

↗

- schnell und sofort durchführbar
- mehrere Lokalisationen gleichzeitig behandelbar
- akute NW lokalisiert, gut toleriert
- Kosten (ca. 35-55 Sfr)

↘

- zerstört auch gesunde Zellen (unspezifische Therapie)
- keine standardisierte Therapie
- Kosmetik
- erfasst nur einzelne Läsion, keine subklinischen Läsionen
- erfordert Equipage

Therapieoptionen bei aktinischen Keratose

mechanisch

- Curettage
- Elektrokoagulation
- Exzision

physikalisch

- Kryotherapie
- Radiotherapie
- Laserablation
  (CO2-, Erb-Yag-Laser)

(Photo-)Chemisch

- Photodynamische Therapie (Metvix ®)

Photodynamische Therapie PDT

Wirkprinzip

- Lichtsensibilisierung mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder Methyl-Aminolävulinsäure (MAL)
- Belichtung mit sichtbarem Rotlicht oder anderen Lichtquellen
- phototoxische Reaktion führt zur Gewebedestruktion

Anwendung:

- 5-Methylaminolävulinsäure-Crème: Metvix®; Kosten: 440.-

Photodynamische Therapie PDT (Metvix®)

Wirksamkeit:

- 70-91% complete response nach 3 Monaten
- bei dickeren AK: 2x besser als 1x PDT (CR 84 vs 70%)

Lehmann P, Br J Dermatol 2007;156:793-801

⇗

- flächige Therapie (18 x 8 cm)
- Mitbehandlung von subklinischen Läsionen
- wirkt selektiv
- ärztl. kontrollierte Behandlung
- sehr gutes kosmet. Resultat

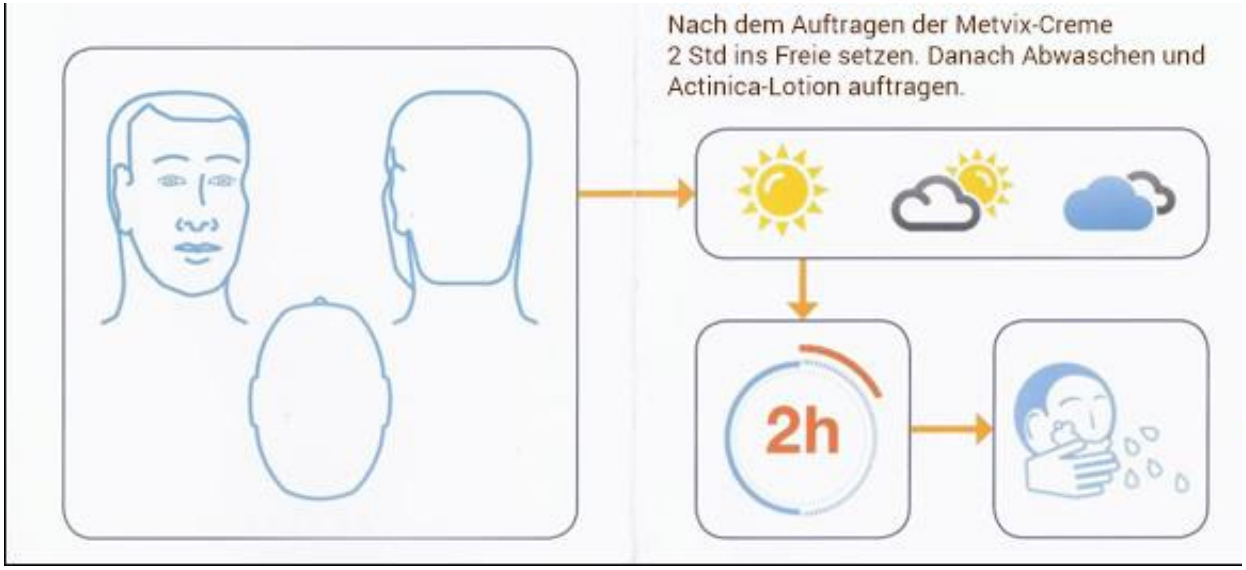
⇘

- Schmerzen bei Belichtung -> Schmerzmanagement
- Zeitaufwand
- Kosten: 267.- (2 g Metvix) + Belichtung/Aufwand (ca. 150-200 Sfr)

Daylight PDT

Wirkprinzip

- Lichtsensibilisierung mit 5-Aminolävulinsäure (ALA)
- Belichtung mit Tageslicht für 2 Stunden
- phototoxische Reaktion führt zur Gewebedestruktion



Anwendung:

- 5-Methylamino-lävulinsäure-Crème: Metvix®; Kosten: 267.-

Daylight PDT

Protocol for Metvix used with daylight

Table 4 Protocol for daylight-mediated photodynamic therapy (PDT)

Patient population	Superficial actinic keratoses in areas easily exposed to daylight
Treatment period	April to October
Weather	All weather conditions except rain
Procedure	Application of a sunscreen of sun protection factor 20 with organic filter
	Lesion preparation as conventional PDT approximately 15 min after sunscreen application
	Application of MAL without cover
	Exposure to daylight within 30 min of MAL application
	Continuous exposure to daylight (including sunlight) for 2 h
	At the end of the daylight exposure patients wipe off the MAL cream and spend the rest of the day indoors
Follow-up	As conventional PDT

MAL, methyl aminolaevulinate.

Daylight PDT

Pre-Treatment | One week post-treatment | One month post-treatment

Therapieoptionen bei aktinischen Keratose

mechanisch

- Curettage
- Elektrokoagulation
- Exzision

physikalisch

- Kryotherapie
- Radiotherapie
- Laserablation
  (CO2-, Erb-Yag-Laser)

(Photo-)Chemisch

- Photodynamische Therapie (Metvix ®)

Pharmakotherapie

- Diclofenac/Hyaluronsäure (Solaraze®)
- 5-Fluorouracil (Efudix ®, Actikerall®)
- Imiquimod (Aldara ®)
- Ingenolmebutat (Picato®)

Therapieoptionen bei aktinischen Keratose

mechanisch

- Curettage
- Elektrokoagulation
- Exzision

physikalisch

- Kryotherapie
- Radiotherapie
- Laserablation
  (CO2-, Erb-Yag-Laser)

(Photo-)Chemisch

- Photodynamische Therapie (Metvix ®)

Pharmakotherapie

- Diclofenac/Hyaluronsäure (Solaraze®)
- 5-Fluorouracil (Efudix ®, Actikerall®)
- Imiquimod (Aldara ®)
- Ingenolmebutat (Picato®)

5-Fluorouracil-Crème

5-Fluorouracil (5-FU) (Efudix®)

Wirksamkeit:

- 80-90% Reduktion der Anzahl der aktin. Keratosen
- Complete response (alle Läsionen abgeheilt) 50%

Askew DA et al, Int J Dermatol 2009,48,453-463

⇗

- flächige Therapie
- Mitbehandlung von subklinischen Läsionen
- wirkt relativ selektiv
- Applikation durch Patient
- Kosten: Efudix 20g Crème 47.15
  Actikerall 25ml Fl 79.55

⇘

- kurz- und mittelfristige NW, kosmetisch beeinträchtigend insb. im Kopfbereich
- Cave: gleichzeitige Gabe von Brivudin, Soruvidin

5-Fluorouracil (5-FU)

Nebenwirkungen

- obligat: Erythem, Blasenbildung,
  Erosion, Ulzeration und Nekrose, teils schmerzhaft

- lang: ev. Pigmentverschiebung, meist narbenfreie Abheilung

Beispielhafter Therapieverlauf von aktinischen Keratosen mit Efudix®

Vor der Behandlung

Die aktinischen Keratosen sind an den rötlichen bis bräunlichen Hautarealen zu erkennen. Die Haut fühlt sich schuppig und rau an.

Während der Behandlung

Nach ungefähr einer Woche reagiert die Haut sichtbar auf die Behandlung. Die Haut wirkt gereizt, sie juckt und schmerzt. Die typischen roten Flecken sind jetzt besonders deutlich zu erkennen. Bei blonden, hellhäutigen Menschen können diese Hauterscheinungen auch schon früher auftreten.

Nach der Behandlung

Die sichtbaren und unsichtbaren krankhaften Hautveränderungen sind jetzt entfernt und durch gesunde Haut ersetzt worden.

Empfohlene Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer umfasst in der Regel einen Zeitraum von wenigen Wochen. Die auf Sie persönlich zugeschnittene Dosierungsanweisung ist auf der letzten Seite dieser Informationsbroschüre ersichtlich. In den meisten Fällen ist eine vollständige Abheilung spätestens in ein bis zwei Monaten nach der Behandlung erreicht.

Efudix®
5% Fluorouracil Cream

Imiquimod-Crème

Imiquimod (Aldara®, Zyclara®)

Wirkung

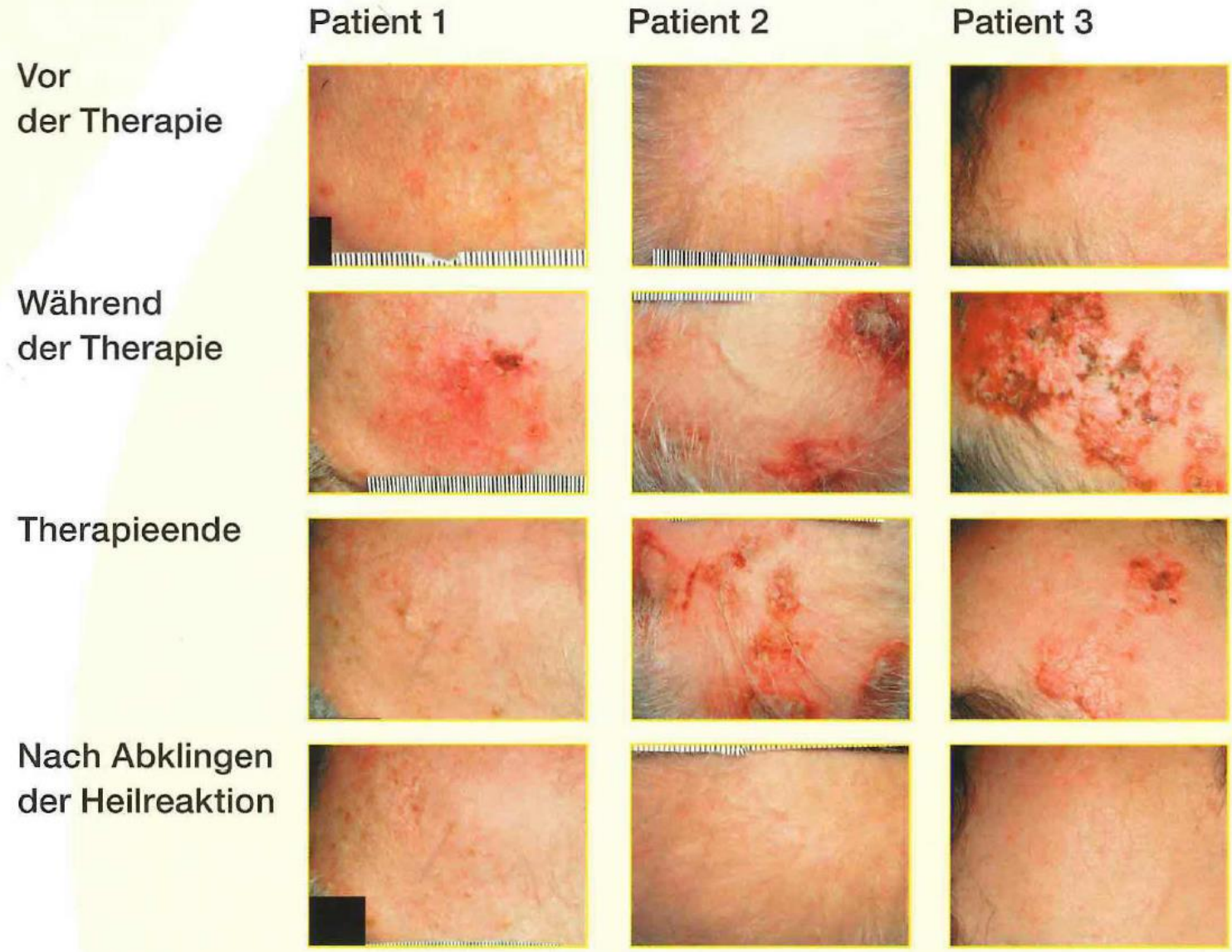
- «Immune response modifier»/Immunmodulator
- Toll-like-Rezeptor 7-Antagonist -> Aktivierung von anti-tumoralen Zytokinen wie IFN-alpha, TNF-alpha, IL-12

Anwendung

- Crème 5% (Aldara) oder 3.75% (Zyclara)

- Aldara:
  3 x pro Woche (z.B. MO/MI/FR) über 8 h für 16 Wochen oder bis zu nässender Entzündung
- Zyclara:
  1x täglich abends über 2x 2 Wochen, dazwischen 2 Wochen behandlungsfrei

Beispielhafte Therapieverläufe von aktinischen Keratosen mit Aldara® 5% Creme



Imiquimod (Aldara®)

Imiquimod (Aldara®)

Wirksamkeit:

- 70-84% complete response
- 10% Rezidiv nach 1 Jahr

Stockfleth et al, Arch Dermatol 2002;138:1498-1502

⇗

- flächige Therapie
- Mitbehandlung von subklinischen Läsionen
- Selbstapplikation
- NW relativ gut toleriert
- gutes kosmetisches Resultat

⇘

- Reaktion unterschiedlich, in 30% starke Lokalreaktion
- gutes Verständnis und Compliance des Patienten
- Kosten: 4x 98.60.- (12 x 0,25g)

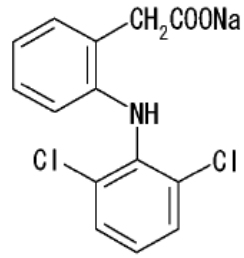
  (Zyclara: 28 Beutel 184.65)

Diclofenac-Gel

Diclofenac-Gel (Solaraze®)

Wirkung

- unbekannt



Anwendung

- 3% Gel zweimal täglich auf betroffene Hautstellen auftragen und leicht einreiben.
- Verwendete Menge richtet sich nach Grösse der zu behandelnden Fläche (0,5 Gramm Gel - entspricht Grösse einer Erbse – reichen für 5 cm × 5 cm); Höchstmenge 5 g tgl.
- Anwendungsdauer 60 bis 90 Tage
- Während der Behandlung keine Sonnenexposition
- NW: Dermatitis, Hyperästhesien

Diclofenac-Gel (Solaraze®)

Wirksamkeit:

- 33% komplette Abheilung (Plazebo 10%) über 60 Tage

Rivers JK, Br J Dermatol. 2002;146: 94-100.

⇗

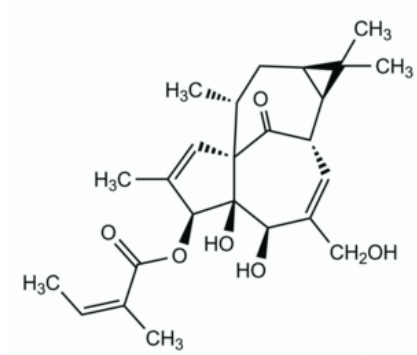
- flächige Therapie
- Selbstapplikation
- NW relativ gut toleriert
- gutes kosmetisches Resultat

⇘

- lange Behandlungszeit
- erfordert sehr Compliance
- Nicht bei NSAR-Unverträglichkeit
- Kosten: 51.30 (25g); 77.80 (50g)

Ingenolmebutat-Crème

Ingenolmebutat (Picato®)



Wirkung

- Makrozyklischer Diterpenester aus Gartenwolfsmilch Euphorbia pelus.
- Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt: Dualer Mechanismus vermutet: direkte zytotoxische Wirkung und Förderung einer Entzündungsreaktion.

Anwendung:

- Im Kopfbereich 150ug/g Crème an 3 aufeinanderfolgenden Tagen
- An Rumpf/Extremitäten 500ug/g Crème an 2 aufeinander-folgenden Tagen

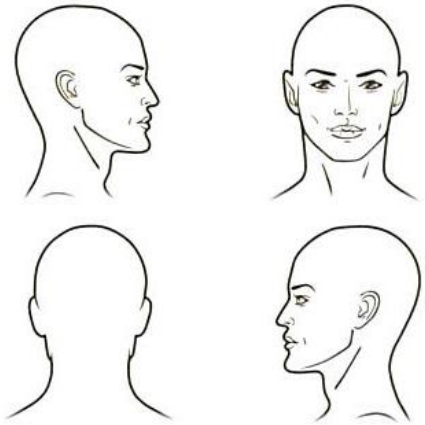
Gesicht und Kopfhaut

Picato® Gel 150 mcg/g

1x täglich an
3 aufeinander folgenden Tagen

Tag	1	2	3
Datum			

Uhrzeit



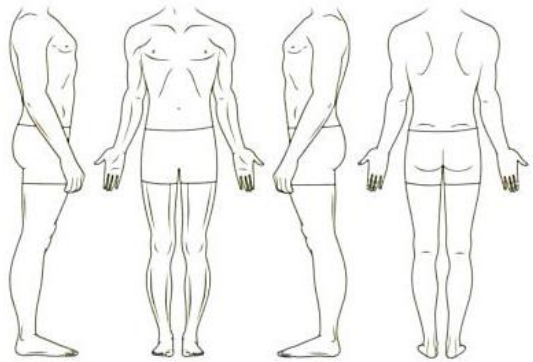
Rumpf und Extremitäten

Picato® Gel 500 mcg/g

1x täglich an
2 aufeinander folgenden Tagen

Tag	1	2
Datum		

Uhrzeit



Ingenolmebutat (Picato®)

Wirksamkeit:

- 40-54% komplette Abheilung (Plazebo 11%)

Anderson L, J Am Acad Dermatol. 2009;60(6):934-43)

⇗

- sehr kurze Therapiedauer

⇘

- Sehr starke Lokalreaktion
- Kosten: 119.00.- (3 T 150ug/g)

Was wann nehmen?

Therapieoptionen bei aktinischen Keratose

mechanisch

- Curettage
- Elektrokoagula
- Exzision

physikalisch

- Kryotherapie

(Photo-)Chemisch

- Photodynamische Therapie (Metvix ®)

Ph

- D ze®)
- 5 ®)
- I
- Ingenolmebutat (Picato®)

Imiquimod 5% vs 5-FU 5% vs Kryotherapie

Krawtchenko et al, Br J Dermatol 2007;157:34-40

	Imiquimod 5% (3x/w x 4 w, 2 Zyklen)	5-FU 5% (2x/d x 4 w)	Kryotherapie (1x 20-40 sec)
Klinisch CR (4-8 w nach Therapieende)	85%	96%	68%
Histologisch (4-8 w nach Therapieende)	73%	67%	32%
CR nach 1 Jahr	73%	54%	28%

Therapieoptionen bei aktinischen Keratose

INDIVIDUALISIERTE Therapie, abhängig von

- einzelne vs multiple Läsionen, Feldkanzerisierung
- Lokalisation der aktinischen Keratosen
- Patientenfaktoren
  - Alter
  - Compliance
  - Risikofaktoren z.B. Immunsuppression
  - Bedürfnisse
- Kosten

Prävention von aktinischen Keratosen

- Sonnenschutz!!!
  - Sonne meiden zur Mittagszeit
  - Bekleidung (Hut!)
  - Sonnencrème LSF 30+

Darlington et al, Arch Dermatol 2003,139:451-455
Gordon et al, J Invest Dermatol 2009,129:2766-2771

- regelmässige ärztliche Kontrollen zur Früherfassung (alle 6-12 Monate)