

1.2. Maligne Tumoren

1.2.1 Präkanzerosen und in situ Karzinome

von <[Tobias Forscher](#)> und <[Eggert Stockfleth](#)>

Inhalt

Aktinische Keratose

Röntgenkeratose

Arsenkeratose

Teerkeratose (syn. Teerwarzen)

Cornu cutaneum (syn. Hawthorn)

Morbus Bowen

Erythroplasie Queyrat

Bowenoide Papulose

Intraepitheliale Neoplasien:

 Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)

 Penile intraepitheliale Neoplasie (PIN)

 Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN)

Der Terminus „Präkanzerose“ wird durch die Bezeichnungen „präinvasive maligne epitheliale Tumoren“ oder „Carcinomata in situ“ ersetzt, da ein Frühstadium eines epithelialen Tumors ohne invasives Tumorwachstum vorliegt. Die einzelnen Zellen sind dabei in ihren zellulären Strukturen und ihrer Beziehung zueinander von denen eines invasiv wachsenden Karzinoms nicht zu unterscheiden, die Basalmembran ist jedoch noch nicht durchbrochen (Ackerman & Mones 2006). Entsprechend dem Auslöser und der Lokalisation werden hier unterschieden:

- Aktinische Keratose, einschließlich Cheilitis actinica (durch UV-Licht)
- Röntgenkeratose (durch ionisierende Strahlung)
- Arsenkeratose
- Teerkeratose
- Cornu cutaneum
- Morbus Bowen (durch chemische Karzinogene, HPV 16/18)
- Erythroplasie Queyrat (durch chemische Karzinogene und HPV 16/18)
- Bowenoide Papulose
- Intraepitheliale Neoplasien

Aktinische Keratose (Syn. solare Keratose, Keratosis actinica)

Epidemiologie

Aktinische Keratosen treten vermehrt bei hellhäutigen Menschen auf, die leicht einen Sonnenbrand bekommen und kaum braun werden (Hauttyp 1). Betroffen sind dabei überwiegend Männer - vor allem bei chronischer Sonnenlichtexposition (beruflich z.B. Bauarbeiter, Bauern, Seeleute; freizeitbedingt z.B. Segler, Wanderer, Golf- und Tennisspieler). Zudem spielen Fernreisen in Länder mit höherer UV-

Strahlung und Reisen in Hochgebirge eine entscheidende Rolle für die deutliche Zunahme der aktinischen Keratosen. So finden sich etwa bei jedem Zweiten über 60 Jahre aktinische Keratosen.

Pathogenese

Die Ursache der aktinischen Keratosen liegt in der chronischen UV-Strahlung (v.a. UVB, 280–320nm), die zu DNA-Veränderungen in Keratinozyten führt. Sie entstehen fast immer auf degenerativ veränderter, chronisch-lichtexponierter Haut. Die Latenzzeit beträgt 10-20 Jahre, evtl. auch länger. Genetisch alterierte Keratinozyten durchsetzen langsam die normale Epidermis und führen zum Verlust der normalen epithelialen Schichtung und zu Verhornungsstörungen (Carcinoma in situ). Wenn diese Zellen durch die Basalmembran in das Korium vordringen, hat der Übergang in ein invasives Plattenepithelkarzinom stattgefunden. Etwa 10% aller aktinischen Keratosen weisen eine solche maligne Progression auf. Bei Patienten unter Immunsuppression wie beispielweise nach Organtransplantation, ist die Progression aktinischer Keratosen in Plattenepithelkarzinome deutlich beschleunigt und häufiger zu finden. So entstehen bei organtransplantierten Patienten meist innerhalb weniger Jahre aus etwa 40% der aktinischen Keratosen invasive Plattenepithelkarzinome.

Klinik

Aktinische Keratosen zeigen sich als raue, schuppige Läsionen, die hautfarben oder rötlich, teilweise rötlich-braun sind (s. Abb. 1).



Folgende Typen sind zu unterscheiden: Der hyperkeratotische, der atrophische, der verruköse, der Cornu cutaneum-artige (Cornu cutaneum, s. weiter unten) und der pigmentierte Typ. Aktinische Keratosen kommen an chronisch-lichtexponierten Stellen vor, insbesondere an Kopf und Hals, Dekolleté, Armen, Handrücken sowie am Lippenrot (Übergangsepithel), hier als Cheilitis actinica. Aktinische Keratosen treten oft multipel in größeren Arealen auf wie an der Stirn oder Dekolleté. Die Tatsache, dass eine gesamte Region in multiplen Läsionen transformierte Keratinozyten in verschiedenen Graduierungen, einschließlich subklinischer Läsionen, aufweist, führte zum Begriff „Feldkanzerisierung“ („field cancerisation“).

Abbildung 1: 59-jähriger Patient mit aktinischen Keratosen, seit ca. 5 Jahren bestehend („Feldkanzerisierung“)

Histologie

In der Histologie zeigen sich die frühen Veränderungen durch eine Vermehrung basaler Keratinozyten ("Crowding-Phänomen") und den Nachweis einzelner atypi-

scher Keratinozyten in der basalen Zone. Bei Progression der Erkrankung findet man zunächst atypische Keratinozyten auch in höheren Epidermislagen, später eine Beteiligung der gesamten Epidermis (bowenoides Bild). Dyskeratotische Zellen und Mitosen finden sich häufig (s. Abb. 2). Charakteristisch ist auch das Vorliegen einer alternierenden Para- und Orthokeratose ("Flaggenzeichen"). Akrosyringium und Akrotrichium sind von dem pathologischen Prozess nicht betroffen. Zum Teil findet man eine Atrophie der Epidermis mit schmalen Stratum corneum oder auch eine Hyperkeratose wie beim Cornu cutaneum. Pigmentierte aktinische Keratosen zeigen eine übermäßige Hyperpigmentierung im Stratum basale.

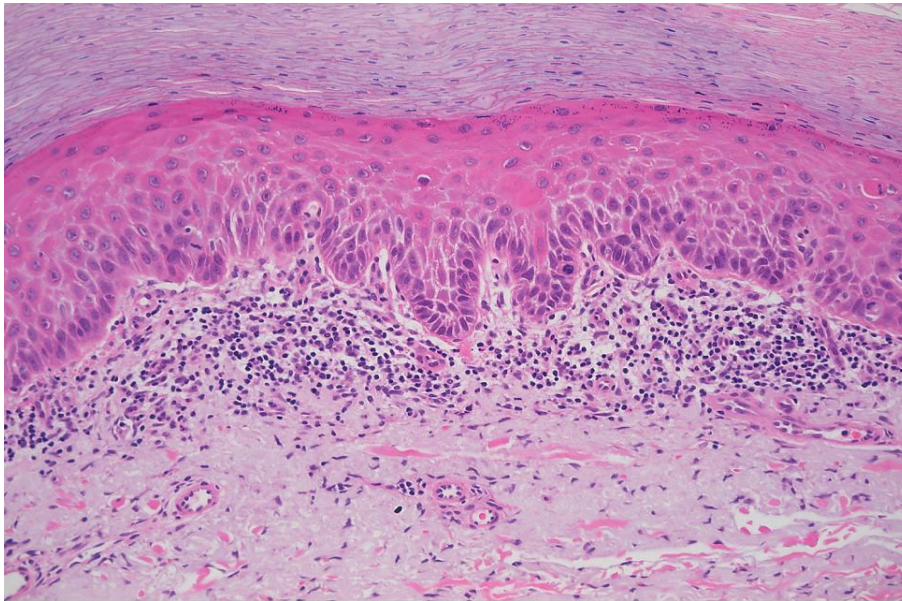


Abbildung 2: Typische Histologie einer aktinischen Keratose

Differenzialdiagnosen

Abgrenzung der Verrucae seborrhoicae seniles („Alterswarzen“). Diese zeigen sich v.a. am Rumpf, aber auch im Gesicht und gelegentlich an den Handrücken. Sie sitzen breitbasig auf und haben meist eine gepunzte Oberfläche. Im Zweifel entscheidet die histologische Aufarbeitung. Arsenkeratosen (s. unten) bevorzugen Hände und Füße. Einzelne isolierte aktinische Keratosen können einem chronisch diskoiden Lupus erythematoses ähnlich sehen.

Therapie

Bei der Entscheidung über Art und Weise der Therapie spielen viele Faktoren eine Rolle: Bestandsdauer und Verlauf, Lokalisation und Ausdehnung, Alter und Komorbidität, Leidensdruck und Compliance des Patienten, vorbestehende maligne, kutane und andere Tumorerkrankungen sowie weitere Risikofaktoren (v.a. Immunsuppression). Einzelne aktinische Keratosen können durch Kürettage, Exzision oder Kryotherapie (flüssiger Stickstoff) entfernt werden. Auch Lasertherapie mit ablativen Lasersystemen (CO₂- oder Erbium-YAG-Laser) sowie eine oberflächliche elektrochirurgische Behandlung kommen in Betracht. Solche Verfahren müssen von er-

fahrenen Therapeuten durchgeführt werden, um Narbenbildung und Pigmentierungsstörungen zu vermeiden. Die zytotoxische Behandlung mit Podophyllin-Lösung oder Trichloressigsäure zeigt gute Erfolge bei älteren Patienten, sollte aber nur bei einzelnen Läsionen eingesetzt werden.

Da aktinische Keratosen meist flächig als Krebsfelder (s. oben) auftreten, sollte die Therapie auch als sogenannte Flächentherapie durchgeführt werden. Hier stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung: Die topische Applikation von Diclofenac Gel, Imiquimod Creme oder 5-Fluorouracil Creme und die photodynamische Therapie. Die Präparate werden im Folgenden kurz beschrieben und sind zusätzlich auch im Kapitel 17.2 (Medikamentenprofile) erläutert.

Diclofenac ist ein für die Indikation aktinische Keratose zugelassener Hemmstoff der Cyclooxygenasen COX 1 und COX 2 und wird mit der Trägersubstanz Hyaluronsäure als Solaraze[®] Gel 2xtäglich über 60-90 Tage eingesetzt (Rivers 2002). Imiquimod ist als Creme unter dem Handelsnamen Aldara[®] verfügbar und wurde im November 2006 für die Indikation aktinische Keratose zugelassen. Imiquimod ist ein topischer Immunmodulator vom Typ der Toll-like-Rezeptor-Agonisten (Hemmi 2000) und bewirkt nach Rezeptorbindung eine Induktion von Zytokinen, die vor allem die zelluläre Immunität (Th1) steigern (Miller 1999; Testerman 1995). Die Anwendung wird 3xwöchentlich über 4 Wochen empfohlen. 5-Fluorouracil (5-FU, Efudix[®]) ist für aktinische Keratosen zugelassen und führt bei 1-2xtäglicher Anwendung unter einer meist massiven Entzündungsreaktion zu einer Reduktion und teilweise auch Abheilung der aktinischen Keratosen. Bei ausgedehnten aktinischen Keratosen kann 5-FU Creme 2xtgl. zur Wirkungsverstärkung mit einer oralen Gabe von 20mg Isotretinoin („Turbotherapie“) kombiniert werden. Hierzu sind die Patienten über die meist heftigen entzündlichen Lokalreaktionen und die möglichen Neben- und Wechselwirkungen der beiden Substanzen sorgfältig aufzuklären (Sander 1997).

Bei der photodynamischen Therapie werden spezielle Photosensibilatoren, die sich im Tumorgewebe besonders anreichern, durch eine Lichtbestrahlung aktiviert, wodurch zytotoxische Effekte provoziert und therapeutisch genutzt werden (Morton 2002). Die PDT ist zur Behandlung relativ großer Flächen geeignet, aber meist schmerzhaft. Sie führt zu einer deutlichen Entzündungsreaktion. Details siehe Kapitel 17.3 (Licht- und Strahlentherapie)

Prophylaxe

Wichtig ist die Meidung von UVB und UVA durch entsprechende Lichtschutzmaßnahmen (Meiden der Mittagssonne 11-15 Uhr, Kopfbedeckung, UV-dichte und/oder lange Kleidung, Sonnenschutzcremes mit einem Lichtschutzfaktor ≥ 16). Diese Vorsichtsmaßnahmen sollten durch frühe Aufklärung bereits in der Jugend propagiert werden, da sie erst nach einer Latenz von 10-20 Jahren wirksam werden. Es konnte gezeigt werden, dass konsequenter Lichtschutz sogar zu einer Rückbildung bereits vorhandener aktinischer Keratosen führen kann (Thompson 1993).

Röntgenkeratose

Röntgenkeratosen können im Areal einer chronischen Radiodermatitis (Röntgenoderm) nach therapeutischer Bestrahlung (Röntgenstrahlen, Gamma-Strahlen) oder nach Unfällen (Atomkraftwerke) entstehen. Ebenso können Röntgenkeratosen bei Personen entstehen, die früher beruflich durch Röntgenstrahlen belastet waren, z.B. Radiologen, Chirurgen, Röntgenassistentinnen. Es gibt eine Dosis-Wirkungsbe-

ziehung zwischen Strahlendosis und Keratose, der Schwellenwert liegt bei ca. 10Gy. Im Gegensatz zur aktinischen Keratose, bei deren Manifestation begleitende immun-suppressive Effekte eine Rolle spielen, ist hier ausschließlich die direkte mutagene Wirkung der ionisierenden Strahlen der auslösende Faktor. Im Bereich einer chronischen Radiodermatitis (Radioderm, Röntgenoderm) findet man harte, festsitzende Hyperkeratosen, die nicht ohne Schmerz und Blutung zu entfernen sind. Außerdem können chronische Ulzerationen auftreten. Die Läsionen sind gewöhnlich scharf umschrieben und deutlich stärker verhornt als aktinische Keratosen.

Therapeutisch kommen die gleichen Optionen wie bei aktinischen Keratosen in Betracht. Alternativ sollte allerdings auch die Exzision des gesamten Radioderms erwogen werden.

Arsenkeratose

Chronischer Kontakt mit anorganischen Arsenverbindungen kann nach jahrzehntelanger Latenz (10-30 Jahre) Arsenkeratosen verursachen. Entscheidend für die Entstehung der Keratosen sind die Menge des einwirkenden Arsens und die Art seiner vorliegenden chemischen Verbindungen. Chronische Arsenintoxikationen traten vor allem bei Weinbauern auf, die arsenhaltige Schädlingsbekämpfungsmittel einsetzten. Auch Brandwein, welcher aus Traubenresten hergestellt wurde, enthielt Arsen. Arsen ist in Deutschland seit vielen Jahren als Insektizid verboten. Es wurde früher auch therapeutisch in so genannten Arsenkuren (z.B. bei Psoriasis, Depression und Anämie) eingesetzt.

Arsenkeratosen können am gesamten Körper auftreten, sind aber bevorzugt an Händen und Füßen zu finden. Klinisch imponieren sie als wenige Millimeter große, graugelbe, harte, hyperkeratotische Papeln. Palmoplantare Arsenkeratosen sind meist schwielenartig und können seitlich auf die Hand- bzw. den Fußrücken übergreifen. Druckbelastete Hautareale sind am stärksten betroffen.

Chronische Arsenexposition führt nicht nur zu Arsenkeratosen, sondern auch zur Bildung von oberflächlichen Basalzellkarzinomen, Morbus Bowen und Tumoren innerer Organe (Magen, Pankreas, Leber). Bei der Diagnose Arsenkeratosen müssen solche malignen Begleiterkrankungen durch eine umfangreiche Durchuntersuchung und regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen ausgeschlossen werden.

Histologisch sind Arsenkeratosen kaum von hyperkeratotischen aktinischen Keratosen zu unterscheiden, meist sind die zytologischen Atypien stärker ausgeprägt und erinnern wegen Vakuolisierung von Epidermiszellen, Mitosen und Kernpolymorphie an einen Morbus Bowen (s. unten).

Therapeutisch kommen v.a. bei einzelnen Läsionen Exzisionen und auch ablativ Laserverfahren (CO₂- und Erbium-YAG-Laser) zum Einsatz. Bei disseminiertem Befall können keratolytische Maßnahmen mit harnstoffhaltigen Externa (z.B. 20% Urea in DAC Basiscreme) angewendet werden. Salizylsäurehaltige Präparate (5 bis 10%ige Rezepturen) sollten wegen Resorption und systemischer Wirkung (Nierenschädigung!) zurückhaltend und nur für kleinere Flächen eingesetzt werden. Zusätzlich kann die Gabe von lokalen und systemischen Retinoiden (z.B. Acitretin) diskutiert werden.

Teerkeratose (syn. Teerwarzen)

Teer und Teerprodukte können bei chronischer Exposition eine karzinogene Wirkung auf die Haut haben. Hierbei wirkt Teer in Verbindung mit UV-Strahlung als

Tumor-Promotor und es kommt nach Jahren an lichtexponierten Arealen zur Bildung von kleinen, keratotischen Papeln und Akanthomen. Besonders gefährdet sind Schornsteinfeger, Arbeiter im Straßenbau und Paraffinarbeiter. Psoriasis-Patienten, die früher aus medizinischen Gründen Teer in Verbindung mit UVB-Bestrahlung erhielten, haben ein höheres Risiko, Hautkrebs zu entwickeln. Da die kanzerogenen Fraktionen aus den medizinischen Teeren entfernt wurden, gilt die Anwendung teerhaltiger Präparate in der Dermatologie heute als sicher.

Histologisch ähneln Teerkeratosen der Arsenkeratose (s. oben).

Therapeutisch sind in erster Linie die Exzision und elektrochirurgische Abtragung zu nennen.

Cornu cutaneum (syn. Hawthorn)

Die Bezeichnung Cornu cutaneum ist eine klinische Diagnose. Diese beschreibt hornartige Hyperkeratosen, die bevorzugt im Gesicht, an der Kopfhaut und den Ohren vorkommen. Das gelblich-bräunliche oder gelblich-schwärzliche Hawthorn wächst innerhalb von Jahren senkrecht oder gebogen über das Hautniveau heraus. Es kann zwischen 0,5-10cm, in Einzelfällen noch länger sein. Die Oberfläche ist geriffelt oder gefurcht (s. Abb. 3).



Bei der histologischen Untersuchung lässt sich meist an der Basis des Cornu cutaneums die Ursache der Hornbildung feststellen. Hierzu gehören aktinische Keratosen (teilweise mit Übergang in infiltrativ wachsende Plattenepithelkarzinome), Verrucae seborrhoicae, Verrucae vulgares, andere in situ-Karzinome und Keratokanthome.

Therapie der Wahl ist die chirurgische Exzision mit histologischer Aufarbeitung.

Abbildung 3: Cornu cutaneum auf dem Boden einer aktinischen Keratose. Pat. 63 Jahre, Nierentransplantatempfänger

Morbus Bowen

Beim Morbus Bowen handelt es sich um ein langsam wachsendes Carcinoma in situ. Epidemiologisch ist in den letzten Jahren eine Zunahme dieser Hauttumors zu beobachten, der auch unter den intraepithelialen Neoplasien eingeordnet wird (s. dort). Klinisch imponiert meist eine psoriasiforme Plaque, die mehrere Zentimeter durch-

messen kann (s. Abb. 4). Der Übergang in ein invasives Plattenepithelkarzinom (Bowen-Karzinom) wird in etwa 30 bis 50% der Fälle beobachtet; bei Immunsupprimierten ist dies häufiger. Der Morbus Bowen tritt meist solitär, bevorzugt am Unterschenkel, am Rumpf, im Gesicht oder an den Fingern auf.

Ursächlich sind v.a. UV-Licht und Arsen (s. Arsenkeratosen) zu nennen. Im Morbus Bowen konnten aber auch verschiedene onkogene mukokutane HPV-Typen (v.a. HPV 16 und 18) nachgewiesen werden, die pro-tumorigene Eigenschaften besitzen.



Histologisch zeigt sich beim Morbus Bowen neben einer Hyper- und Parakeratose eine Akanthose. Die unregelmäßig verbreiterten Retezapfen werden durch schmale und verlängerte Bindegewebspapillen unterbrochen (Papillomatose). In der Epidermis finden sich typischerweise atypische Epithelzellen mit sehr unterschiedlichen Formen. Daneben zeigen sich Riesenzellen, Mitosen und Dyskeratosen in der Epidermis sowie ein dermales lymphohistiozytäres Infiltrat. Die Basalmembran wird nicht von Tumorzellen durchbrochen (Carcinoma in situ).

Differenzialdiagnostisch müssen berücksichtigt werden: Aktinische Keratose, oberflächliches Basalzellkarzinom, Morbus Paget, Psoriasis vulgaris, nummuläres Ekzem, chronisch diskoider Lupus erythematoses.

Abbildung 4: Morbus Bowen am Daumen, anamnestisch seit 6 Monaten bestehend

Die Therapie der Wahl ist die Exzision. Es können aber auch ablativ Laserverfahren Kryotherapie oder Elektrodesikkation eingesetzt werden. Topische Therapien sind die photodynamische Behandlung und 5-Fluorouracil Creme. Sehr effektiv ist das Auftragen von Imiquimod 5% Creme (Off Label Use!), wie es auch bei der Behandlung oberflächlicher Basalzellkarzinome eingesetzt wird (5x/Woche).

Bowen-Karzinom

Das Bowen-Karzinom ist ein infiltrativ wachsender Tumor, der sich aus einem vorbestehenden Morbus Bowen entwickelt hat. Die Behandlung des Bowen-Karzinoms entspricht dem anderer invasiver Plattenepithelkarzinome (siehe Kap.1.2.2).

Erythroplasie Queyrat

Die Erythroplasie Queyrat ist analog dem Morbus Bowen ein Carcinoma in situ, jedoch an den Schleimhäuten lokalisiert (s.a. intraepitheliale Neoplasien). Sie tritt an der Glans penis sowie am Präputium, an den Labien, selten auch an der Mundschleimhaut auf. Oft besteht bereits bei der Erstinspektion ein invasives Karzinom. Die meisten Patienten sind ältere Erwachsene. Klinisch handelt es sich bei der Erythroplasie Queyrat fast ausschließlich um solitäre, scharf begrenzte, dunkelrote und meist unregelmäßig konfigurierte Erytheme oder flache Plaques. An der Mund-

schleimhaut ist eine Erythroplasie meist vermischt mit den weißen Läsionen einer Leukoplakie. Ätiologisch sind Infektionen mit den HPV-Typen 16 und 18 bedeutsam, weitere Noxen (chemisch? physikalisch?) sind bisher nicht eindeutig zuzuordnen.

Histologisch stellt sich eine unregelmäßige Akanthose mit verlängerten und verbreiterten Reteleisten, meist mit oberflächlicher Erosion dar. In den akantotisch verbreiterten Reteleisten zeigen sich Veränderungen wie beim Morbus Bowen (Kernpolymorphie, Zellatypien, Mitosen, Dyskeratosen). Im Korium findet sich immer eine stark ausgeprägte Entzündungsreaktion mit Lymphozyten und Plasmazellen.

Differenzialdiagnostisch sollte an eine Balanoposthitis plasmacellularis Zoon, eine Balanitis erosiva circinata, eine Psoriasis vulgaris, einen Lichen planus und an ein fixes Arzneimittelexanthem gedacht werden.

Alle Behandlungsoptionen, die beim Morbus Bowen Erwähnung finden, können auch bei der Erythroplasie angewendet werden.

Bowenoide Papulose

Die bowenoide Papulose wird als eine Sonderform der Condylomata plana (s. auch Kap. 2.1 HPV-Infektionen) betrachtet, aber nicht durch benigne, sondern durch sogenannte „high-risk“ Papillomaviren (v.a. HPV 16) verursacht. Klinisch imponiert dieses Krankheitsbild mit flachen rötlichen, teils bräunlich pigmentierten Papeln am äußeren Genitale (meist bei Männern, s. Abb. 5). Selten ist die Perigenital- oder Perianalregion betroffen. Histologisch ähnelt die bowenoide Papulose dem Morbus Bowen (Kernatypien und Mitosen). Die Hautveränderungen bestehen meist über lange Zeit, können sich spontan zurückbilden und gehen nur selten in invasive Tumoren über. Therapie entsprechend der penilen intraepithelialen Neoplasie (PIN) (s. unten).



Abbildung 5: Bowenoide Papulose an der Glans penis

Intraepitheliale Neoplasien

Intraepitheliale Neoplasien sind im Sinne eines Carcinoma in situ präinvasive Karzinome, die sich im Übergangsepithel oder der Schleimhaut befinden. Die Häufigkeit, mit der intraepitheliale Läsionen in invasive Tumoren übergehen, ist sehr unterschiedlich und teilweise nicht klar belegt. Intraepitheliale Neoplasien finden sich beispielsweise an der Mund- oder Analschleimhaut, der Vagina oder am Gebärmutterhals. Die Einteilung der intraepithelialen Neoplasien erfolgt nach dem Grad der Dysplasie in die Klassifikationen I-III (Grad I entspricht histologisch einer leichten Dysplasie, Grad II einer moderaten Dysplasie und Grad III einer schweren Dysplasie). Diese Einteilung ist an die Klassifikation der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) angeglichen (s. dort). Im Folgenden wird auf die vulväre, penile und anale intraepitheliale Neoplasie näher eingegangen.

Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)

Die vulväre intraepitheliale Neoplasie ist der häufigste präinvasive Tumor des unteren, äußeren weiblichen Genitaltraktes. Die Inzidenz beträgt 1.1-2.1/100.000/ Frau-jahre (Sturgeon 1992). Sie ist seit Mitte der 1970er Jahre deutlich angestiegen. Die VIN besitzt eine hohe Rezidivrate, die mit 10 bis 50% angegeben wird. Eindeutig belegt ist, dass bei der Pathogenese der intraepithelialen Neoplasien die humanen Papillomaviren (v.a. HPV 16 und 18) eine besondere Rolle spielen. Weitere Kofaktoren sind Nikotinabusus, genetische Disposition und physikalisch-chemische Einflüsse.

Der Nachweis der VIN erfolgt nach klinischer Inspektion üblicherweise mittels Stanzbiopsie. 60–70% der betroffenen Patientinnen berichten als Hauptsymptom über Juckreiz im betroffenen Areal. Die VIN ist vom klinischen Aussehen sehr heterogen. Meist finden sich rötliche oder weiße, teils auch hyperpigmentierte, dunkelbraune Läsionen. Zu beachten ist, dass mehr als 2/3 der intraepithelialen Neoplasien der Vulva multifokal sind.

Üblicherweise werden chirurgischen Therapien durchgeführt (Exzision, Laserabtragung), wobei Laser-ablative Verfahren eher bei niedrigeren Dysplasiegraden eingesetzt werden sollten, zumal die Rezidivneigung bei dieser Methode erhöht ist. Nicht-chirurgische Maßnahmen (Imiquimod 5% Creme, Cidofovir, photodynamische Therapie) sind derzeit noch Gegenstand der Forschung. Nach Therapie werden regelmäßige Nachkontrollen über Jahre empfohlen, da noch spät Rezidive oder ein invasives Karzinom auftreten können.

Penile intraepitheliale Neoplasie (PIN)

Unter dem Begriff penile intraepitheliale Neoplasie werden die Erythroplasie Queyrat, der Morbus Bowen und die bowenoide Papulose am männlichen Genitale zusammengefasst (Krankheitsbilder s. oben). Neben humanen Papillomaviren werden auch mechanisch-physikalische Einflüsse (einschließlich Traumen und chronische Entzündungen) sowie mangelnde Hygiene als Auslöser angenommen. Therapeutisch stehen verschiedene Optionen zur Verfügung: Exzision, Zirkumzision, elektrochirurgische Abtragung, Laserablation, photodynamische Therapie, Anwendung von lokalem Imiquimod (5x/Woche, Off label use) oder 5-Fluorouracil. Insgesamt besitzt die PIN ein hohes Rezidivpotenzial.

Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN)

Die anale intraepitheliale Neoplasie ist ein präinvasiver Tumor, der klinisch/histologisch dem perianalen Morbus Bowen und der bowenoiden Papulose entspricht, sich aber oft als uncharakteristische ekzemartige Hautveränderung darstellt. Diese kann mit Pruritus und analen Missempfindungen und Schmerzen einhergehen. Das Analekzem ist daher eine wichtige Differenzialdiagnose der AIN. Bei Patienten mit Immundefizienz (HIV-Infektion, seltener iatrogene Immunsuppression) ist die AIN häufiger anzutreffen. Da sie in einen invasiven Tumor, das Analrandkarzinom übergehen kann, ist eine Therapie unbedingt erforderlich. Die Behandlungsmöglichkeiten entsprechen denen bei der penilen intraepithelialen Neoplasie (PIN, s. oben).

Literatur - Links zu Leitlinien:

Aktinische Keratose: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-041.htm>

Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/059-001.htm>

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/015-027.htm>

Literatur - Aktuelles zum Thema Carcinomata in situ:

Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006; 155:9-22.

Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Horiuchi T, Tomizawa H, Takeda K, Akira S. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002; 3:196-200.

Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21:1-14.

Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Langmack K, McKenna K, Moseley H, Pearse AD, Stringer M, Taylor DK, Wong G, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Brit J Dermatol* 2002; 146:552-67.

Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2,5% hyaluronan gel. *Brit J Dermatol* 2002; 146:94-100.

Sander CA, Pfeiffer Ch, Kligman AM, Plewig G. Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:236-8.

Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS, *et al.* In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1482-5.

Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, Reiter MJ, Miller RL, Gibson SJ, Wagner TL, Tomai MA. Cytokine induction by the immunomodulators Imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol* 1995; 58:365-72.

Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of Solar Keratoses by Regular Sunscreen Use. *N Engl J Med* 1993; 329:1147-51.

Zurück zum Inhaltsverzeichnis: [DNO](#)