

Neoadjuvante Daylight Photodynamische Therapie bei Spinozellulärem Karzinom an der Kopfhaut zum Debulking des Nachexzisionsareals

Neoadjuvant Daylight Photodynamic Therapy in Treatment of a Squamous Cell Carcinoma of the Scalp for Tumor Debulking and Following Surgery

Autoren

S. Steinert, M. Steinert, U. Steinert

Institut

skin + more MVZ, Biberach, CORIUS Gruppe

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1127-3589> |

Online-Publikation: 30.4.2020 |

Akt Dermatol 2020; 46: 278–281

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Simone Steinert,

skin + more MVZ, Holzmarkt 6, 88400 Biberach

info@skinandmoremvz.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das spinozelluläre Karzinom ist der zweithäufigste diagnostizierte Hauttumor in Deutschland und die Inzidenz nicht melanozytärer Hauttumoren ist weltweit steigend. Solange eine ambulante Behandlung möglich ist, wird dies sowohl vom Patienten häufig gewünscht und ist weiterhin ökonomisch sinnvoll. Im Rahmen der Therapie der aktinischen Keratosen gewinnt die Tageslicht-PDT (DL-PDT) zunehmend Bedeutung gegenüber der klassischen PDT.

Dieser Fall beschreibt die neoadjuvante DL-PDT als Therapiemöglichkeit zur Demarkation eines gesicherten, aber klinisch nicht abgrenzbaren spinozellulären Tumors mit nachfolgender R0-Resektion. Die DL-PDT ersetzt hierbei nicht die mikrografisch kontrollierte chirurgische Exzision mit histologisch tumorfreien Rändern, ergänzt diese jedoch, um eine kleinere Exzision vornehmen zu können.

ABSTRACT

Squamous cell carcinomas are the second most frequently diagnosed skin tumors in Germany, and the incidence worldwide is rising. If an outpatient treatment is possible, that is usually more acceptable to patients, as well as being more advantageous economically. The treatment modality of daylight photodynamic therapy (DL-PDT) gains importance in the treatment of actinic keratosis over classical photodynamic therapy.

In this case we present a neoadjuvant DL-PDT as an option in demarcation of a histologically confirmed squamous cell tumor with following surgical resection in toto. Therefore DL-PDT is no substitute to Moh's Surgery, rather an addition to allow a smaller resection.

Einleitung

Das spinozelluläre Karzinom stellt den am zweithäufigsten diagnostizierten Hauttumor in Deutschland dar. Die Inzidenz nicht melanozytärer Hauttumoren ist weltweit steigend und Prognosen gehen davon aus, dass sich die Inzidenzrate bis 2032 verdoppeln wird [1]. Das spinozelluläre Karzinom entwickelt sich i. d. R. aus Vorläufern, den aktinischen Keratosen. Der Übergang von aktinischen Keratosen zum spinozellulären Karzinom ist klinisch nicht immer klar zu erkennen. Insbesondere im Rahmen der Therapie der aktinischen Keratosen (AK) gewinnt die Tageslicht-PDT (DL-PDT) zunehmend an Bedeutung gegenüber der klassischen PDT. Man unterscheidet wei-

terhin eine Tageslicht-PDT mittels natürlicher solarer Strahlung sowie eine Therapie unter kontrollierter Lichtdosis einer LED-Lampe mit ausgewählten Lichtspektren. Die zweite Therapiemodalität bietet den Vorteil einer ganzjährigen Durchführung unabhängig von der tagesaktuellen Wetterlage.

Derzeit ist die PDT nicht zur Behandlung von invasiven spinozellulären Karzinomen zugelassen. Weiterhin gilt als Goldstandard die chirurgische Exzision mit histologisch tumorfreien Rändern.

In der S3-Leitlinie von Dezember 2018 zu aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen der Haut ist bisher keine neoadjuvante (DL)-PDT vor operativer Exzision beschrieben.

Kasuistik

Ein 82-jähriger männlicher Patient stellte sich mit Feldkanzerisierung und Cornu cutaneum an der rechten parietalen Kopfhaut in unserer Sprechstunde vor.

Es erfolgte eine Probenentnahme an der rechten parietalen Kopfhaut bei Verdacht auf ein spinozelluläres Karzinom. Aufgrund der Tumorgroße und Lokalisation erfolgte nach Bekanntwerden der Histologie „hochdifferenziertes verhornendes Plattenepithelkarzinom der Haut“ eine Vorstellung zur stationären Operation in einer nahegelegenen Hautklinik.

Ein stationärer Aufenthalt wurde vom Patienten im Folge­monat abgelehnt. Daraufhin stellte sich der Patient erneut in unserer Sprechstunde vor. Das klinische Bild bei erneuter Vorstellung zur OP-Planung ist in ► **Abb. 1** abgebildet. Um bei unklarer Flächenausdehnung des Tumors den Sicherheitsabstand besser bestimmen zu können, wurden mittels einer neoadjuvanter DL-PDT die umliegenden aktinischen Keratosen behandelt. Diese waren klinisch nicht sicher vom Tumor zu unterscheiden. Hierdurch wurde klinisch eine Abgrenzung des eigentlichen Tumors von den aktinischen Vorstufen deutlich. Es erfolgte eine kleinere Exzision des Tumors mit Sicherheitsabstand.

Therapie

Aufgrund der starken Verhornung löste der Patient einige Tage vor der DL-PDT mit einer Salicylvaseline 1× täglich die Hyperkeratosen auf der betroffenen Kopfhaut.

Die erste DL-PDT Behandlung erfolgte 6 Wochen nach Erst­diagnose. Zunächst wurden mittels Kürettage die über das Hautniveau stehenden Keratosen gelöst. Im Anschluss kam eine 20%-ALA-Rezeptur zur Anwendung. Nach 15-minütiger Einwirkzeit erfolgte die Belichtung mittels 415 nm, 585 nm und 635 nm MultiLite® Daylight PDT-Lampe (GME, Deutschland) für 35 Minuten mit einer Lichtdosis von 48 J/cm².

Zwei Wochen später fand die ambulante Nachexzision des verbliebenen Tumors parietal rechts mit 3 mm Sicherheitsabstand mit mikrografischer Schnitttrandkontrolle statt (► **Abb. 2**, ► **Abb. 3**).

Eine zweite und dritte adjuvante DL-PDT zur weiteren Behandlung verbliebener AK an der gesamten Kopfhaut unter Wiederholung des oben beschriebenen Behandlungsschemas fanden jeweils 2 und 3 Monate nach der ersten DL-PDT Therapie statt (► **Abb. 4**, ► **Abb. 5**). Nach Abschluss der dritten PDT fiel parietal links ein hyperkeratotischer Knoten auf, welcher sich als weiteres Plattenepithelkarzinom erwies (► **Abb. 6**). Zeitnah erfolgte die Exzision des zweiten Tumors parietal links (► **Abb. 7**).

Histopathologischer Befund

Probe parietal rechts Probenbiopsie

Von der Oberfläche ausgehende breite, plumpe Zapfen aus wechselnd differenzierten Keratinozyten, die zum Zentrum wie auch individuell verhornen. In den basalen epithelialen Anteilen wechselnde Kernpleomorphie und z.T. atypische Mitosen. Infiltration des Tumors in die Dermis. Der Tumor ist



► **Abb. 1** Befund bei OP-Planung AKASI 6,6.



► **Abb. 2** Tumorrest nach 1. DL-PDT am Exzisionstag, Exzisionsareal markiert.



► **Abb. 3** Wunde 14 Tage postoperativ, nach Fadenzug.



► **Abb. 4** Reizlose Narbe 3 Wochen nach zweiter DL-PDT.



► **Abb. 5** Reizlose Narbe 3 Wochen nach dritter DL-PDT.



► **Abb. 6** 3 Wochen nach dritter DL-PDT, neuer hyperkeratotischer Knoten parietal links, Probeexzisionsstelle markiert, AKASI 2,0.

umgeben, zum Teil auch infiltriert, durch ein vorwiegend mononukleäres Zellinfiltrat. Die umgebende subpapilläre Dermis zeigt eine basophile Degeneration des Bindegewebes.



► **Abb. 7** 14 Tage postoperativ parietal links, nach Fadenzug.

Es wurde die Diagnose eines hochdifferenzierten verhornenden Plattenepithelkarzinoms der Haut mit vertikaler Eindringtiefe von mindestens 3,8 mm (pT1aNxMx) gestellt. Klassifikation nach UICC 2017 pT1NxMx.

Nachexzidat parietal rechts nach erster DL-PDT

Das Exzidat des Tumors nach der ersten DL-PDT zeigte mikroskopisch eine ortstypische Epidermis, im Corium straffes, überwiegend horizontal orientiertes Bindegewebe sowie zahlreiche kapilläre Gefäßstrukturen und fokale entzündliche Infiltrate. Erneut konnte die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms mit vertikaler Eindringtiefe 3,8 mm gestellt werden. Ferner stellten sich die lateralen und tiefen Resektatränder frei von Tumorrest dar. Klassifikation nach UICC 2017 pT1NxMx.

Probe parietal links nach drei DL-PDT

Von der Oberfläche ausgehende breite, plumpe Zapfen aus wechselnd differenzierten Keratinozyten, die zum Zentrum wie auch individuell verhornen. In den basalen epithelialen Anteilen wechselnde Kernpleomorphie und zum Teil atypische Mitosen. Infiltration des Tumors in die Dermis. Der Tumor ist umgeben, zum Teil auch infiltriert, durch ein vorwiegend mononukleäres Zellinfiltrat. Die umgebende subpapilläre Dermis zeigt eine basophile Degeneration des Bindegewebes. Es wurde die Diagnose eines invasiven, hochdifferenzierten, verhornen-

den Plattenepithelkarzinoms der Haut mit einer Tumordicke von 2,4 mm gestellt. Klassifikation nach UICC 2017 pT1NxMx.

Nachexzidat parietal links

Regelhafte Epidermis. Im Bereich des Coriums findet sich eine Vermehrung straffen, horizontal orientierten kollagenen Bindegewebes. Vertikal dazu orientieren sich zahlreiche Gefäßstrukturen. Im Zentrum des Präparates noch Anteile des zuvor exzidierten Tumors, lateral und zur Tiefe in toto exzidiert, im Randbereich Veränderungen im Sinne aktinischer Keratosen. Klassifikation nach UICC 2017 pT1NxMx.

Diskussion

Die neoadjuvante PDT bietet vielversprechende Ergebnisse in Hinsicht auf kosmetische Aspekte bei weißen Hautkrebsen, insbesondere den Basalzellkarzinomen, ohne onkologische Prinzipien zu verletzen [2–5]. Es werden jedoch weitere Studien hinsichtlich spinozellulären Karzinomen benötigt. Die im Folgenden genannten Studien sind nur bedingt vergleichbar, da keine einheitliche Wellenlänge und Lichtdosis, unterschiedliche Protophyrin-Derivate sowie eine variierende Anzahl an und Abstand von einzelnen PDT-Sitzungen angewandt wurden.

In unserem Fall ermöglichte die neoadjuvante DL-PDT eine Abgrenzung des Tumors von umliegender flächiger Feldkanzerisierung. Im Anschluss konnte in einzeitigem Vorgehen eine R0-Resektion erfolgen. Ein ähnliches Vorgehen beschrieben Jeremic et al. in ihrer Studie an 33 Basalzellkarzinomen und 26 spinozellulären Karzinomen unter Anwendung der konventionellen 10% ALA-PDT [4]. Die von uns gewählte DL-PDT gilt als nebenwirkungsärmer im Sinne der Schmerzhaftigkeit als die klassische PDT bei gleicher Effektivität [6]. Des Weiteren bietet die von uns gewählte artifizielle Tageslichtquelle die Möglichkeit, die Therapie auch im Winter zu beginnen.

Jeremic et al. bemerkten bei 22 von 26 Patienten eine komplette Remission des Tumorgewebes [4]. Auch Gilaberte et al. konnten erfolgreich 3 invasive SCC mit MAL-PDT behandeln. Die Gründe für ein Nichtansprechen der MAL-PDT bei 2 Patienten sowie das Fortschreiten bis zur Metastasierung bei einem Patienten wurden untersucht. Die Autoren gehen in diesen Fällen von einer Selektion der PDT-resistenten Zellen aus, welche sich histologisch aggressiver, fibroblastischer und weniger differenziert darstellten [7]. Klinisch war das Ansprechen auf die PDT nicht voraussehbar, wohingegen der histologische Nachweis eines entzündlichen lymphozytären Infiltrates mit einem guten Ansprechen auf die MAL-PDT einherging [7].

Ferner ist die benötigte Anzahl an PDT-Behandlungen vor der Exzision von Interesse. Jeremic et al. beobachteten keine weitere Reduktion der Tumorlast nach 3 PDT-Behandlungen à 2 × 20 Minuten mit einer Rotlichtlampe (633 nm) im Abstand von 4 Wochen [4]. Auch in unserem Fall war nach 3 DL-PDT-Sitzungen weiterhin parietal links ein hyperkeratotischer Knoten auffällig, welcher ebenfalls exzidiert werden musste. Als neoadjuvante DL-PDT kann definitionsgemäß in unserem Fall nur die erste DL-PDT Sitzung des spinozellulären Karzinoms parietal **rechts** bezeichnet werden. Die jeweils zweite und dritte DL-PDT Therapiesitzungen nach Exzision parietal **rechts** sind als adjuvant zu bezeichnen. Bezogen auf das spinozelluläre Karzinom parietal **links** sind jedoch alle drei DL-PDT Sitzungen als neoadjuvant zu bezeichnen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Leiter U, Keim U, Eigentler T et al. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 1860–1867
- [2] Cabete J, Rafael M, Cravo M et al. Long-term recurrence of nonmelanoma skin cancer after topical methylaminolevulinate photodynamic therapy in a dermatology department. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 846–850
- [3] Horn M, Wolf P, Wulf H et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1242–1249
- [4] Jeremic G, Brandt MG, Jordan K et al. Using photodynamic therapy as a neoadjuvant treatment in the surgical excision of nonmelanotic skin cancers: Prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 40 (Suppl. 01): S82–S89
- [5] Jeremic G, Moore CC, Brandt MG et al. Neoadjuvant Use of Photodynamic Therapy in Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas of the Face. *ISRN Dermatology* 2011; 2011: 5
- [6] Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 740–746
- [7] Gilaberte Y, Milla L, Salazar N et al. Cellular intrinsic factors involved in the resistance of squamous cell carcinoma to photodynamic therapy. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2428–2437