

Plattenepithelkarzinom nach langjähriger Arsenexposition in der Porzellanindustrie

Squamous Cell Carcinoma Following Long-term Exposition to Arsenic in the Porcelain Industry

Autoren

S. Troyanova-Slavkova¹, K. Schierle², C. Bielfeld¹, L. Kowalick¹

Institute

- 1 Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH
- 2 Institut für Pathologie, Universitäts-Klinikum Leipzig AöR

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-121608> |
Online-Publikation: 5.12.2017 | Akt Dermatol 2018; 44:
152–155
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil. Lutz Kowalick, Klinik für
Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-
Klinikum Plauen GmbH, Postfach 100153, 08505 Plauen
lutz.kowalick@helios-kliniken.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Inzidenz von epithelialen Hauttumoren wie Plattenepithelkarzinomen steigt weltweit deutlich an. Viele Risikofaktoren für deren Entstehung sind schon bekannt, u. a. auch die langjährige Arsenexposition. Wir berichten über den Fall einer 78-jährigen Patientin, die seit mehr als 30 Jahren in der Porzellanindustrie als Malerin tätig war und bei uns aufgrund eines exophytischen, schnell wachsenden Tumors am Handrücken links vorstellig wurde. Histologisch konnte ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert werden. Von Seiten der Patientin wurde eine langjährige berufsbedingte Tätigkeit mit Kobaltfarben in der Porzellanindustrie angegeben. Kobalt kommt häufig in Verbindung mit Arsen vor

und bildet als Arsenkobalt das häufigste Kobalterz, den Speiskobalt. Speiskobalt war ein wichtiges Kobalterz zur Blaufarbenbereitung in der Porzellanindustrie. In Anbetracht der Toxizität von Arsen, einschließlich seiner kanzerogenen Wirkung, sowie des zeitlichen und örtlichen Zusammenhangs zwischen der ausgeübten Tätigkeit der Patientin und der Entstehung des Plattenepithelkarzinoms konnten wir bei dem vorliegenden Fall den Verdacht auf eine Berufskrankheit Nr. 1108 (nach Berufskrankheiten-Verordnung) äußern.

ABSTRACT

The incidence of epithelial skin tumors, such as squamous cell carcinomas, increases significantly worldwide. Many risk factors for their occurrence are already known, such as long-standing arsenic exposure. We report on the case of a 78-year-old female patient who has been working as a painter in the porcelain industry for more than 30 years. She presented herself in the clinic because of an exophytic fast growing tumor on the back of her left hand. Histologically, the diagnosis of a squamous cell carcinoma could be established. The patient reported a long-standing job-related contact with cobalt colors. Cobalt often is contaminated with arsenic, and as speiskobalt forms the most common cobalt ore, an arsenic cobalt. Speiskobalt was an important cobalt ore for cobalt colors in the porcelain industry. With regard to the toxicity of arsenic, including its carcinogenic effect, as well as the temporal and local link between the patient's profession and the occurrence of the squamous cell carcinoma, we suspected the occupational disease No. 1108 (according to the Occupational Diseases Ordinance).

Einleitung

Unter dem Begriff nicht-melanozytärer Hautkrebs, auch: Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC) werden das Basalzellkarzinom (auch: Basaliom oder Basalzell epitheliom) und das Plattenepithelkarzinom der Haut (auch: Spinaliom, Stachelzellkarzinom; griech. karkinos = Krebs) zusammengefasst. Obwohl die Sterblichkeitsraten dieser Tumore niedrig sind, bestimmen die hohen Inzidenzraten eine beträchtliche Anzahl von Todesfällen.

NMSC ist die häufigste Art von Hautkrebs, was etwa 1/3 aller Malignitäten, die weltweit jedes Jahr diagnostiziert werden, ausmacht. Studien zeigen, dass Arsen bei der Entwicklung dieser Hautmalignome eine wichtige Rolle spielen kann [1].

Nach geltendem Berufskrankheitenrecht bei Einhaltung der sozialrechtlichen Rahmenbedingungen können nicht nur die Berufskrankheiten (BK) Nrn. 5102 und 5103, sondern u. a. auch Hautkrebs oder zur Krebsbildung neigende Hautveränderun-

gen nach einer Exposition gegenüber Arsen oder seinen Verbindungen (BK Nr. 1108) als Berufskrankheit anerkannt und entschädigt werden [2]. Im Jahr 2016 wurden insgesamt 46 Fälle mit Verdacht auf BK Nr. 1108 gemeldet, davon wurden 5 Fälle als Berufskrankheit anerkannt [3].

Arsen kommt selten als reines chemisches Element in der Natur vor. Arsenverbindungen kennt man schon seit dem Altertum und als mutagenes Klastogen können sie als Gift wirken, welches Chromosomenaberrationen hervorrufen und somit auch kanzerogene Wirkung besitzen kann [4]. Arsen kommt häufig in Verbindung mit Kobalt vor und bildet als Arsenkobalt das häufigste Kobalterz, den Speiskobalt, bzw. in zusätzlicher Verbindung mit Schwefel Glanzkobalt (Cobalit). Speiskobalt war ein wichtiges Kobalterz zur Blaufarbenbereitung und wurde z.B. für die Bemalung von Porzellan und Keramik verwendet, wobei Nickel und weißes Arsen(III)-oxid (Arsenik) als Nebenprodukt gewonnen wurden [5].

Kasuistik

Anamnese

Wir berichten über den Fall einer 78-jährigen Patientin, die seit 10 Jahren ein kleines Knötchen am linken Handrücken bemerkt hatte. Dieser Knoten wurde dann seit ca. zwei Monaten rasch deutlich größenprogredient und erosiv, sodass die Patientin bei uns vorstellig wurde.

Die Patientin berichtete, von 1955 bis 1990 für ca. 35 Jahre in der oberfränkischen/oberpfälzer Porzellanindustrie tätig gewesen zu sein. Dabei hätte sie Unterglasur-Porzellanbemalungen mit kobalthaltigen blauen Farben durchgeführt. Daneben wurden u.a. auch Überglasurbemalungen mit Goldfarben durchgeführt. Während der Arbeit wurden sehr selten Handschuhe getragen.

In ihrer Freizeit war die Patientin gelegentlich in ihrem Garten tätig. Auslandsaufenthalte, v. a. in südlichen Ländern, werden nicht angegeben. Die Patientin war bis zum Zeitpunkt des Auftretens der aktuellen Hauterscheinungen hautgesund, in der Familie seien keine Hauterkrankungen bekannt.

Dermatologischer Befund

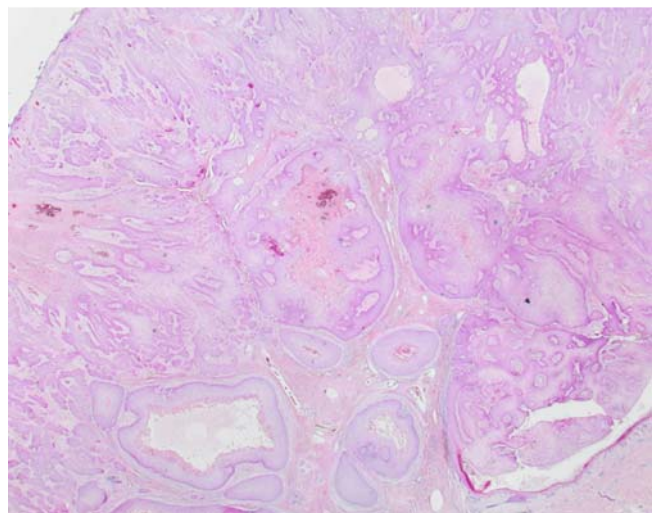
Am linken Handrücken zeigt sich ein ca. 3,5 cm durchmessender, breitbasig aufsitzender Tumor mit unregelmäßiger, etwas papillomatöser, glänzender, nässend-erosiver Oberfläche und vereinzelt ektatischen Blutgefäßen. In der Nachbarschaft waren noch zwei kleinere aktinische Keratosen und Lentigo-artige Hyperpigmentierungen (Melanosen) zu sehen (► **Abb. 1**). Die axillären Lymphknoten fanden sich palpatorisch frei. An der restlichen Haut, insbesondere auch im Gesicht, waren keine pathologischen Befunde vorhanden. Im bakteriologischen Abstrich des Tumors wurde vereinzelt *Staphylococcus aureus* nachgewiesen.

Histopathologischer Befund

Mikroskopisch zeigte sich oberflächlich mehrschichtig verhornendes Plattenepithel mit Anschnitten von Hautanhangsgebilden mit Anteilen der papillären und tieferen Dermis sowie zentral-invasiv wachsende Infiltrate eines malignen epithelialen



► **Abb. 1** Breitbasig-gestielt aufsitzender Tumor mit unregelmäßiger, etwas papillomatöser, glänzender, nässend-erosiver Oberfläche und vereinzelt Gefäßektasien am linken Handrücken der Patientin. In der Umgebung Lentigo-artige Hyperpigmentierungen (Melanosis).



► **Abb. 2** Histologie des Tumors, HE-gefärbt mit einer Vergrößerung von 12,5×: Oberflächlich mehrschichtig verhornendes Plattenepithel mit Anschnitten von Hautanhangsgebilden mit Anteilen der papillären und tieferen Dermis sowie zentral Infiltrate eines malignen epithelialen Tumors in plattenepithelialer Konfiguration mit umgebender Schichtungsstörung. Diagnose: mäßig differenziertes (Grading: G2), fokal verhornendes Plattenepithelkarzinom, das auf dem Boden eines plattenepithelialen Carcinoma in situ (so genannter Morbus Bowen) entstanden ist.

Tumors in plattenepithelialer Konfiguration. Fokal zeigte sich ein Verhornungsphänomen in 20% der Tumorzellen.

Es konnte die Diagnose eines mäßig differenzierten, fokal verhornenden Plattenepithelkarzinoms, das auf dem Boden eines plattenepithelialen Carcinoma in situ (so genannter Morbus Bowen) entstanden ist, gestellt werden (► **Abb. 2**). Nach apparativem Staging wurde das Tumorstadium mit pT2 N0 M0, Grading G2, Stadium II nach UICC bestimmt.

Therapie und Verlauf

Es erfolgten die vollständige, mehrzeitige, mikrografisch kontrollierte, operative Entfernung des Plattenepithelkarzinoms am linken Handrücken sowie der Verschluss mittels Dehnungsplastik. Aufgrund der positiven Anamnese für eine langjährige,

weitgehend ungeschützte Arbeit mit höchstwahrscheinlich arsenhaltigen Kobalt-Porzellanfarben erfolgte die ärztliche Anzeige bei Verdacht auf die Berufskrankheit Nr. 1108. Insgesamt ergab sich ein plausibler Zusammenhang zwischen der langjährigen Arsen-Exposition der Haut an den Händen und dem entstandenen Plattenepithelkarzinom. Zur Zeit des klinischen Aufenthaltes existierte der Porzellanbetrieb, in dem die Patientin tätig war, seit ca. 22 Jahren nicht mehr. Wir konnten daher keine weiteren Informationen bezüglich des genauen Arbeitsprozesses und der Menge und Art der verwendeten Porzellanfarben erhalten. Der technische Dienst/Präventionsdienst der zuständigen Berufsgenossenschaft ist aufgefordert, weitere diesbezügliche Ermittlungen und Bewertungen vorzunehmen.

Diskussion

Plattenepithelkarzinome der Haut sind epitheliale Tumoren und gehen von den Keratinozyten der Epidermis aus. Sie haben häufig ein Ausgangs- oder Vorläuferstadium, wachsen destruktiv und können metastasieren. Die epidemiologisch mit Abstand relevantesten Vorläuferläsionen kutaner Plattenepithelkarzinome sind die aktinischen Keratosen. Die überwiegende Mehrzahl der epithelialen Hauttumoren in der Bevölkerung wird durch Exposition gegenüber natürlichen UV-Strahlen erworben, bei einem Teil dieser Tumoren können auch beruflich bedingt vermehrte UV-Expositionen eine wichtige Rolle bei der Kanzerogenese spielen (BK Nr. 5103). Auch beruflich bedingte Hautkontakte zu Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthrazen, Pech oder ähnlichen Stoffen können hierbei eine wichtige Rolle spielen (BK Nr. 5102). Es ist darüber hinaus bekannt, dass Berufstätige, die in relevantem Umfang u. a. Arsen (BK Nr. 1108) und ionisierenden Strahlen (BK Nr. 2402) exponiert waren, ein erheblich höheres Risiko haben, an einer Hautkrebskrankung, insbesondere an einem Basaliom oder Spinaliom, zu erkranken als die übrige Bevölkerung [6].

Eine Berufskrankheit ist eine arbeitsbedingte Erkrankung, die ein Beschäftigter durch seine berufliche Tätigkeit erleidet, indem er, nach dem Kenntnisstand der Medizin, besonderen Einwirkungen (z. B. bestimmten chemischen Stoffen) in erheblich höherem Maß ausgesetzt ist als die übrige Bevölkerung. Man unterscheidet u. a. durch chemische Einwirkungen verursachte Krankheiten, Krankheiten ausgelöst durch physikalische Einwirkungen, durch Infektionserreger oder Parasiten verursachte Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege und der Lungen sowie Hautkrankheiten. Die Berufskrankheiten sind in der Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) verzeichnet [8].

Unmittelbar nachdem es auch in Europa gelang, Porzellan herzustellen (zuerst in Meißen, 1708), wurde dieses auch glasiert und farbig bemalt. Die Dekore wurden vom Porzellanmaler im manuellen oder teilmechanisierten Verfahren aufgebracht und im Brennofen eingebrannt. Schon seit mehreren Jahrhunderten wurden die Kobalterze benutzt, um dem Porzellan eine blaue Farbe zu erteilen. Kobalt ist ein seltenes Element und zählt zu den Schwermetallen. Das Kobalt wurde zuerst von Brandt 1733 als ein eigentümliches Metall beschrieben und kommt hauptsächlich in Verbindungen mit Arsen vor. Arsen ge-

hört zu den Halbmetallen und seine Kanzerogenität ist gut untersucht [7].

In der Porzellanindustrie erfolgte in der Vergangenheit die Produktion von Porzellantellern durch eine spezielle Technik. Eine besondere Unterglasurbemalung (mit kobaltblauer Farbe), die der intensiven Hitze der zweiten Porzellanfeuerung widerstehen kann, wurde entwickelt. Die Kobaltblau-Unterglasurfarben wurden durch Schmelzen bestimmter Mischungen hergestellt. Die Mischung entsteht aus Metallsalzen, die meisten davon sind Zinkoxid, Kobalt-Zinksilikat, Arsen und Siliziumoxid. Nachdem das amorphe Glasmaterial pulverisiert wurde, wird das Pulver zusammen mit Kaolin, Borax, Glycerin und Wasser gemischt. Ein Teller wird zwei- oder dreimal mit dieser Mischung Kobaltblau-Unterglasurfarbe bemalt. Nach jedem Lackiervorgang werden die Teller getrocknet und die überschüssige Farbe wird mittels Bürste entfernt. Die Plattenmalerei sollte in einem Rauchabzugsschrank durchgeführt werden [9, 10]. In welche Mengen dabei Arsen abgegeben worden ist, bleibt unklar.

Es ist bekannt, dass Kobalt(-chlorid) lokal eine allergische Kontaktdermatitis hervorrufen kann. Orale Aufnahme kann zu Verätzungen im Verdauungstrakt führen und nach Inhalation kann es zum toxischen Lungenödem kommen [11].

Bei der beruflichen Exposition gegenüber Arsen oder Arsenverbindungen ist bekannt, dass aktinische Keratosen, Plattenepithelkarzinome sowie Morbus Bowen (die in unserem Fall ebenso wie Melanosen an den Handrücken vorlagen) und Basalzellkarzinome auftreten können [12]. Die Aufnahme von Arsen in den Körper erfolgt in Form von Staub, Dampf oder Gas über die Atemwege, über den Magen-Darm-Trakt und über die Haut. Eine erhöhte Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen ist weitgehend dokumentiert in Gebieten, wo das Wasser natürlich mit Arsen angereichert ist [13]. Bereits geringste Arsenmengen sind in der Lage, die Signaltransduktion in Zellen zu beeinflussen. Erhöhte Frequenzen von Chromosomenaberrationen, Induktion von oxidativem Stress, Wechselwirkung mit Sulfhydrylgruppen, Modulation der Stickstoffmonoxidbildung, Änderungen im Methylierungsgrad von Genen und Interferenzen mit DNS-Reparaturmechanismen durch anorganische Arsenverbindungen konnten im Tierversuch und bei exponierten Arbeitern nachgewiesen werden [14]. Vom Pharmakologen John Paris stammt aus dem Jahre 1820 die Erstbeschreibung sogenannter Arsen-Karzinome sowohl bei Menschen als auch beim Tier. Ihm waren bei Arbeitern und Zugpferden in den Zinngießereien und Kupferschmelzhütten von Cornwall/England, in denen arsenhaltiges Erz verarbeitet wurde, schwere, teilweise ulzeröse, zerfallende Hautveränderungen aufgefallen [15]. Latenzzeiten zwischen Exposition und Erkrankungsmanifestation können Jahre bis Jahrzehnte dauern. Für Morbus Bowen und Basalzellkarzinome sind Latenzzeiten von durchschnittlich 17,8 Jahren und für Plattenepithelkarzinome von durchschnittlich 19,7 Jahren nach Erstkontakt zu Arsen publiziert. Mit der Länge der Exposition steigt das Karzinomrisiko [16].

Der Mensch kommt auf unterschiedliche Wege mit Arsen in Kontakt, auch über das Trinkwasser, Lebensmittel oder im Beruf. Erhöhte Arsenexposition ist bekannt in der Halbleiter-

fertigung, in der Kupfer- und Bleiproduktion und in der metallverarbeitenden Industrie. Als Gefahrquellen sind Verhüttung und Rösten arsenhaltiger Mineralien, Herstellung von Arsenik, Verwendung arsenhaltiger Ausgangsstoffe in der Pharmazie, in der chemischen, keramischen und Glasindustrie zu nennen. Dies gilt auch für Gerbereien, Kürschnereien, zoologische Handlungen und für die vereinzelt noch in der Bundesrepublik Deutschland vorkommende Herstellung und Verwendung arsenhaltiger Schädlingsbekämpfungsmittel, die in der Vergangenheit oft von Winzern verwendet worden seien [17].

Auch eine mögliche Synkanzerogenese [18] durch Arsen- und UV-Einwirkungen wäre im vorliegenden Fall denkbar, jedoch gab die Patientin keine besondere private UV-Exposition an.

Die bekanntesten dermatologischen Krankheitsbilder in der Porzellanindustrie sind v. a. das irritative Kontaktekzem aufgrund von Arbeiten im feuchten Milieu und das allergische Kontaktekzem aufgrund der Hautexposition gegenüber einer Vielzahl von chemischen Elementen und Verbindungen, die in Glasuren und bei der Dekoration von Porzellan verwendet werden. Andere kutane Nebenwirkungen und v. a. die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms nach der Arsenexposition in der Porzellanindustrie wurden in der Literatur unseres Wissens nach bisher nicht oder kaum beschrieben.

In unserem Fall werden wir leider durch das Fehlen genauerer Information über die Malmethodik, Farbverwendung und jeweiligen Expositionsdauern der Patientin in unserer Beurteilung begrenzt, da der Betrieb seine Geschäftstätigkeit und Produktion vor ca. 22 Jahren einstellte. Der technische Dienst/Präventionsdienst der zuständigen Berufsgenossenschaft ist aufgefordert, weitere diesbezügliche Ermittlungen und Bewertungen vorzunehmen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Surdu S. Non-melanoma skin cancer: occupational risk from UV light and arsenic exposure. *Rev Environ Health* 2014; 29: 255–264
- [2] Völter-Mahlknecht S, Köllner A, Stary A et al. Empfehlungen zur MDE-Einschätzung bei berufsbedingten Hauttumoren. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2007; 42: 50–55
- [3] DGUV = Deutsche gesetzliche Unfallversicherung. Statistik, www.dguv.de
- [4] Odunola OA, Muhammad A, Farooq AD et al. Comparative assessment of redox-sensitive biomarkers due to acacia honey and sodium arsenite administration in vivo. *Mediterr J Nutrit Metab* 2013; 6: 119–126
- [5] Okrusch M, Matthes S. Mineralogie. Eine Einführung in die spezielle Mineralogie, Petrologie und Lagerstättenkunde. 8. Auflage. Heidelberg: Springer; 2010: 63–73
- [6] Bauer A. Hautkrebs als Berufserkrankung. *Hautarzt* 2016; 67: 884–890
- [7] Cavigelli M, Li WW, Lin A et al. The tumor promoter arsenite stimulates AP-1 activity by inhibiting a JNK phosphatase. *EMBO J* 1996; 15: 6269–6279
- [8] Beratungsgesellschaft für Arbeits- und Gesundheitsschutz. Definition der Berufskrankheit, www.bfga.de
- [9] Royal Copenhagen Porcelain Manufactory Ltd. Plates from the Royal Copenhagen Manufactory. Copenhagen: Nordisk. Forlag A/S; 1970
- [10] Röntgen R. Deutsche Porzellanmarken: Von 1710 bis heute. 6. Auflage. Regenstauf: Gietl Battenberg; 2007: 5–8
- [11] Holleman A, Wiberg E, Wiberg N. Lehrbuch der Anorganischen Chemie. 102. Auflage. Berlin: de Gruyter; 2007: 829–853
- [12] Tapio S, Grosche B. Arsenic in the aetiology of cancer. *Mutat Res* 2006; 612: 215–246
- [13] Martinez VD, Becker-Santos DD, Vucic EA et al. Induction of Human Squamous Cell-type Carcinomas by Arsenic. *J Skin Cancer* 2011; 2011: 454157. Epub 2011 Dec 6.
- [14] Ausschuss für Gefahrstoffe – AGS-Geschäftsführung – BauA. Begründung zu ERB Arsenverbindungen in TRGS 910. pp 1–41 (Fassung vom 2. 2. 2015)
- [15] Gawkrödger DJ. Occupational skin cancers. *Occup Med (Lond)* 2009; 54: 458–463
- [16] Weistenhöfer W, Ochsmann E, Drexler H et al. Tracing for arsenic exposure – a differentiation of arsenic compounds is essential for the health assessment. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 59–60
- [17] Petrea J. Arseninduzierte Präkanzerosen und Kanzerosen. In: Petres J, Müller R, Hrsg. Präkanzerosen und Papillomatosen der Haut. Heidelberg: Springer; 1981: 21–30
- [18] Dickel H, Blome O, Dickel B et al. Occupational syncarcinogenesis in the skin – combined effects of two carcinogens from the German occupational disease list. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 1284–1296