

Heller Hautkrebs und berufliche Vorerkrankung

Berücksichtigung von dermatologischen Zweittumoren bei immunsupprimierten Patienten



Manigé Fartasch, Wolfgang Zschiesche, Thomas Brüning

Die Entstehung von hellem Hautkrebs kann durch beruflich bedingte Erkrankungen mittelbar und unmittelbar begünstigt werden. So kann zum Beispiel infolge der Kombination einer hämatologischen malignen Erkrankung mit Immunsuppression heller Hautkrebs in UV-exponierten Arealen der Haut vermehrt auftreten. Im Folgenden wird anhand eines Gutachtens im Rahmen eines Berufskrankheitenfeststellungsverfahrens diese Problematik dargestellt.

Bei einem jetzt 64-jährigen, ehemaligen Maschinenschlosser, der bis 2009 in einem Chemiewerk beschäftigt war, besteht seit 2007 (damals im Alter von 57 Jahren) eine Anerkennung nach einer BK 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ aufgrund des Auftretens einer chronisch lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) Stadium Binet A. Nachdem der helle Hautkrebs bei ihm diagnostiziert worden war, stellte der Versicherte einen Antrag auf Anerkennung einer Verschlimmerung. Im IPA sollte in diesem Zusammenhang gutachterlich geprüft werden, ob die Hautkrebserkrankung als wesentliche Änderung der Erkrankungsfolgen der Leukämie anzusehen sei und insofern die Rente neu festzusetzen wäre, oder ob es sich um eine eigenständige Erkrankung handelt und insofern eine BK 5103 „Plattenepithelkarzinome oder multiple akti-

nische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ zu prüfen wäre.

Spezielle arbeitsmedizinische Anamnese

Der Versicherte hatte als Schlosser in einem Chemiewerk bis 2009 im Schichtdienst in Innenräumen gearbeitet. Die Diagnose einer CLL erfolgte 2007. Im Alter von 57 Jahren ging er in Altersteilzeit. Zwischen 1966 und 1977 war es zu einer beruflichen Exposition gegen Benzol in Höhe von 12 Benzoljahren (ppm x Jahre) gekommen. Die Erkrankung wurde im Rahmen einer Routine-Laboruntersuchung aufgedeckt und war zunächst nicht behandlungsbedürftig; im weiteren Verlauf wurden wegen steigender Lymphozytenkonzentrationen im Blut und dem Auftreten einer Begleitsymptomatik über die Jahre mehrfache Immunochemotherapien

Kurz gefasst

- Im Rahmen einer gutachterlichen Untersuchung stellte sich ein Versicherter mit hellem Hautkrebs im IPA vor, der bereits eine anerkannte beruflich bedingte chronisch lymphatische B-Zell-Leukämie hatte.
- Die im IPA durchgeführte berufsdermatologische Begutachtung ergab, dass die Hautkrebserkrankung als eine Folge der bereits bestehenden hämatologischen malignen Erkrankung anzusehen ist.
- Bei Versicherten mit einem berufsbedingten NHL sollte frühzeitig eine Lichtschutzberatung angeboten sowie eine engmaschige Kontrolle erfolgen.

mit Bendamustin und Rituximab 01-04/2011 (vier Zyklen); 07-12/2012 (sechs Zyklen mit anschließender Erhaltungsdosis Rituximab über zwei Jahre) und 07-08/2015 (zwei Zyklen) mit jeweils guter partieller Remission erforderlich. Lymphome, eine Vergrößerung der Milz oder der Leber waren zu keinem Zeitpunkt nachweisbar, so dass es sich um eine rein leukämische Verlaufsform handelte. Im Rahmen eines Feststellungsverfahrens zur BK 1318 wurde eine BK-Anerkennung empfohlen. Je nach internistisch-hämatologischem und klinischem Befund beziehungsweise aktueller Therapiebedürftigkeit schwankte die Empfehlung der MdE zwischen 20 und 30 Prozent.

Berufsdermatologische relevante Anamnese

Die Familien- und Eigenanamnesen des zum Zeitpunkt der Untersuchung 64-jährigen Versicherten (2015) waren bezüglich maligner Erkrankungen der Haut unauffällig. Der Versicherte ist in Deutschland geboren und aufgewachsen. Ausgedehnte Urlaube in südlichen Ländern hat der Versicherte nicht unternommen. Outdoor-Sportarten wurden ebenfalls nicht für längere Zeit betrieben. Ab dem 57. Lebensjahr befand sich der Versicherte im Vorruhestand. Bereits seit 1976 pflegt er nach eigenen Aussagen einen großen Garten, wobei er im Sommer meist nur kurze Hosen trägt. Eine Kopfbedeckung wurde eher selten getragen.

Auftreten des hellen Hautkrebses

Acht Jahre nach der Diagnose einer CLL stellte sich der Versicherte 2015 aufgrund von Hautveränderungen im Kopfbereich sowie am rechten Unterschenkel bei einem Hautarzt vor. Durch Probebiopsien an der Nase wurden histologisch eine hypertrophe aktinische Keratose, sowie am rechten Schienbein proximal ein hypertropher Morbus Bowen (Carcinoma in situ) und distal ein multifokales superfizielles Basalzellkarzinom (BZK) histologisch diagnostiziert. Eine Nachexzision des BZK erfolgte im März 2015. Im April 2015 kam es zu einer weiteren Nachexzision wobei diesmal histologisch eine In sano-Entfernung vorlag.

Dermatologische Befunde

Der Versicherte zählt aufgrund seiner blauen Augenfarbe und seiner vormals braunen Haarfarbe zu dem Lichttyp II-III nach Fitzpatrick. Es lag zudem eine androgenetische Alopezie Grad III nach Hamilton-Norwood vor.

Er wies im Kopf- und Gesichtsbereich eine deutliche Sonnenbräunung auf. An der rechten Schläfe befanden sich ein hyperkeratotisches Areal mit festhaftender Schuppung im Sinne einer aktinischen Keratose sowie am Nasenabgang links an der Stelle im Areal eines vorbehandelten Morbus

Bowen eine rötliche Hyperkeratose bei Verdacht auf ein Rezidiv in diesem Areal mit Vorexzision. Am Dekolleté und am Rücken waren ebenfalls chronische Lichtschädigungen festzustellen. Sowohl die Arme als auch die Bereiche ab mittlerem Oberschenkel bis zu den Waden zeigten eine deutliche Sonnenbräune. Im Bereich der Schienbeinstreckseite rechts bestanden zwei pigmentierte Narben nach Exzisionen.

Es kann festgehalten werden, dass die chronischen Lichtschädigungen nicht nur in den klassischen exponierten Kopfbereichen, Unterarmstreckseiten und Händerücken nachweisbar waren, sondern auch im Bereich des Oberkörpers und der Beine. Dies deutet auf eine freizeitbedingte UV-Strahlungsbelastung hin.

Diskussion

Hautkrebs kann als Berufskrankheit (BK) anerkannt werden, wenn zum Beispiel eine berufliche Exposition gegenüber Arsen oder dessen Verbindungen (BK Nr. 1108), ionisierende Strahlung (BK Nr. 2402) sowie gegen Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthrazen, Pech oder ähnliche Stoffen (BK Nr. 5102) mit den entsprechenden Tatbeständen der jeweiligen Berufskrankheiten vorliegt.

Da die UV-Strahlung der wichtigste exogene ursächliche Faktor bei der Entstehung des hellen Hautkrebs Plattenepithelkarzinom (PEK) und Basalzellkarzinom (BZK) der Haut ist und verschiedene in den letzten Jahren publizierte Studien auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Außenarbeitsplätzen (sog. outdoor-worker) und der Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs hinweisen, kann seit 2015 unter bestimmten Voraussetzungen das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen und deren Frühformen – den aktinischen Keratosen (AKs) und Morbus Bowen – als BK 5103

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Die CLL wird bekanntlich nach der in der Hämatologie üblichen internationalen WHO-Klassifikation (Swerdlow 2008; Swerdlow et al. 2016) zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) gerechnet. Hierbei handelt es sich um maligne klonale Neoplasien, die von den B- oder (seltener) T-Lymphozyten oder lymphatischem Gewebe ausgehen (Bek. des BMAS vom 30.12.2009 – IVa4-45222-1318 -GMBI 5/6/2010, S. 94 ff. 2010; Wissenschaftliche Begründung zur BK Nr. 1318 GMBI 49-51/2007).

Es gibt über 70 unterschiedliche Typen der lymphoproliferativen Malignome. Die CLL, die zu den niedrigmalignen B-Zell-Lymphomen gehört, stellt 30 Prozent aller Leukämien und damit 10 Prozent aller NHL mit einer Inzidenz von 3-5/100000. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren.

anerkannt werden (Fartasch et al. 2012; Fartasch et al. 2014; Diepgen et al. 2016; Diepgen et al. 2017).

Bei dem Versicherten kam es zum Auftreten eines superfiziellen Basalzellkarzinoms und eines Morbus Bowen (Carcinoma in situ) im Bereich des rechten Schienbeins. Zusätzlich wurde eine weitere Aktinische Keratose an der Nase diagnostiziert. Bei der Untersuchung im Rahmen der Begutachtung ließen sich klinisch eine weitere Aktinische Keratose im Bereich der rechten Schläfe sowie ein Rezidiv im Bereich der Nase nachweisen. Die Verteilung der chronischen Lichtschädigung und die „Sonnenbräune“ wiesen auf eine UV-Strahlungsbelastung in der Freizeit hin.

Zusammenhang zwischen CLL und hellem Hautkrebs

Bei dem Versicherten war eine chronisch lymphatische Leukämie bereits 2007 als BK-Nr. 1318 anerkannt worden. Es galt nun zu klären, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der nachgewiesenen CLL und dem Auftreten der malignen Hauttumore bestehen könnte. Die B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, zu denen auch das CLL gehört, treten in der Bevölkerung mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 16 Fällen pro 100.000 Einwohner auf und sind damit die 7. häufigste Krebserkrankung. Bei einem kleinen Prozentsatz (anerkannte Fälle der BK 1318 (2016): n=355) kann ein Zusammenhang mit einer beruflichen Benzolexposition hergestellt werden. Die Berufskrankheit 1318 umfasst ausschließlich Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Sys-

tems durch Benzol. Die Einwirkung entsprechender Mengen Benzols am Arbeitsplatz kann Erkrankungen des Nervensystems nach der BK Nr. 1317 und Erkrankungen anderer Organe (zum Beispiel Nieren und Leber) nach BK Nr. 1303 verursachen.

Durch die Einwirkung von Benzol selbst entstehen keine malignen Veränderungen der Haut. Bei NHL/CLL ist jedoch das Auftreten von sogenannten Zweittumoren bekannt. Dabei ist die Haut davon am häufigsten betroffen.

Als verursachende Faktoren für das Auftreten der Zweittumore der Haut bei den NHL wird meist die Therapie mit Immunsuppressiva und der mutagene Effekt von Chemotherapien und Radiotherapien angesehen, und zwar proportional zur Häufigkeit, Gesamtdauer und Intensität der Therapien. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass bereits ohne Immuno- beziehungsweise Chemotherapie die CLL mit einem erhöhten Krankheitsrisiko für den hellen Hautkrebs einhergeht (Brewer 2014).

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen einschließlich der chronischen lymphatischen Leukämie liegt ein 8-13fach erhöhtes Hautkrebsrisiko vor, wobei die Plattenepithelkarzinome im Vergleich zu den Basalzellkarzinom häufiger auftreten (Perez-Reyes und Farhi 1987; Levi et al. 1996). Hinzu kommt, dass ein Plattenepithelkarzinom bei gleichzeitigem NHL ein aggressives Wachstumsverhalten mit hoher Rezidiv- und Metastasierungsrate aufweist (Brewer et al. 2015; Mehrahy et al. 2004). Obwohl die PEKs normalerweise nach ihrer Entfernung ein niedriges Metastasierungsrisiko aufweisen (0,3% - 6%), zeigen sie bei einer CLL/NHL ein erhöhtes Metastasierungsrisiko von bis zu 30 Prozent (Martinez und Otley 2001). Auch die lokale Rezidivrate nach histologischer Randkontrolle beziehungsweise serieller Aufarbeitung der Histologiepräparate zeigt eine 7fach erhöhte Rezidivrate im Vergleich zu Patienten ohne NHL (Mehrahy et al. 2004).

Auch die Basalzellkarzinome weisen nach Exzision mit histologischer Randkontrolle eine hohe Rezidivrate auf. So mussten bei dem Versicherten aufgrund des BZK mehrfache Nachexzisionen durchgeführt werden – was auf das aggressive Verhalten des BZKs bei CLL auch in diesem Falle spricht.

Sonnenschutz bei Immunsupprimierten

Der helle Hautkrebs in UV-exponierten Arealen kann bei Patienten mit NHL bereits innerhalb weniger Monate beobachtet werden (Buoy et al. 2010). Hierbei scheinen vor allen Dingen die Lichttypen I-II nach Fitzpatrick, mit bereits klinisch sichtbarer Lichtschädigung besonders davon betroffen zu

Heller Hautkrebs

Unter hellem Hautkrebs subsummiert man sowohl die häufigen **Basalzellkarzinome** als auch die **Plattenepithelkarzinome**, die in einem Verhältnis von 4 zu 1 auftreten.

Bei dem Basalzellkarzinom handelt es sich um einen semimaligen Tumor, der nicht metastasiert und operativ entfernt werden kann. Das Basalzellkarzinom hat eine geschätzte Inzidenzrate von 60 bis 162 pro 100.000 Einwohner. Es sind jährlich 130.000 Neuerkrankungen. Das Plattenepithelkarzinom wächst destruktiv und kann metastasieren. Die Frühformen des Plattenepithelkarzinoms sind die aktinische Keratose oder der Morbus Bowen. Beim Plattenepithelkarzinom liegt die Inzidenzrate bei 20 bis 30 pro 100.000 Einwohner und die jährlichen Neuerkrankungen liegen bei ca. 24.000. Studien zeigten, dass Aktinische Keratosen im Alter von 70 Jahren bereits bei etwa 15 Prozent der Männer und 6 Prozent der Frauen nachweisbar waren. Mit zunehmendem Alter treten sie häufiger auf.

sein (Buoy et al. 2010). Australische Studien konnten zeigen, dass durch UV-Schutzmittel weniger Tumoren im Kollektiv der immunsupprimierten Patienten auftraten. Deshalb werden seit dieser Zeit Sonnenschutzmittel im Rahmen eines Standardvorgehens nach Diagnose eines NHL in Australien zur Verfügung gestellt (Ulrich et al. 2009; Ulrich et al. 2014).

Bei beruflich bedingter CLL sollte das schnelle, vermehrte Auftreten und das aggressive Verhalten des hellen Hautkrebses daher auch Anlass für eine arbeitsmedizinische/berufsdermatologische Beratung zu UV-Schutz-Maßnahmen sein. Eine frühzeitige Aufklärung der CLL-Patienten über die Risiken, die durch eine zusätzliche UV-Strahlungsbelastung sowohl im beruflichen als auch im Freizeitbereich auftreten können, sollte stets sichergestellt werden.

Auch bei dem hier vorgestellten Fall des Versicherten mit CLL und Immuno/Chemotherapien ist mit einem aggressiven Verhalten der Hauttumoren, auch des Basalzellkarzinoms, zu rechnen. Außerdem kann es zur schnelleren Entwicklung von neuen Hauttumoren kommen. Hierbei spielt – wie oben bereits ausgeführt – eine UV-Exposition eine große Rolle. Aufgrund der bei dem Versicherten beobachteten Verteilung der chronischen Lichtschädigung mit Bräunung der Oberarme, des Rückens und der Beine, ist zu schließen, dass der

Versicherte bis dato keine Schulung zum Lichtschutzverhalten erhalten haben dürfte, da er offensichtlich im Freizeitbereich stärker exponiert war. Es sollte daher eine engmaschige klinische Kontrolle nach den vorgeschriebenen Intervallen wie bei organtransplantierten beziehungsweise immunsupprimierten Patienten erfolgen.

Zusammenfassende gutachterliche Beurteilung

Auf Grund der Evidenz in der Literatur wurden die Basalzellkarzinome und die Plattenepithelkarzinome sowie deren Frühformen (Carcinomata in situ wie AKs und Morbus Bowen) der Haut als wahrscheinliche, mittelbare Folge der CLL und deren Therapie eingeschätzt. Im Hinblick auf die MdE-Einschätzung in diesem Fall wurde vorgeschlagen, analog zur BK Nr. 5102 zu verfahren (Diepgen et al. 2017). Nach der publizierten MdE-Tabelle der neuen „Bamberger Empfehlung“, Teil 2 für die BK Nr. 5102, 1108 und 2402 können neben Plattenepithelkarzinomen und ihren Vorstufen ebenfalls Basalzellkarzinome anerkannt werden. Aufgrund des BZK und der drei Carcinomata in situ, die bei dem Versicherten aufgetreten sind, geht man dann bezüglich der Krankheitsaktivität von einer geringen Intensität beziehungsweise Aktivität aus. Hier wäre eine MdE von 0 Prozent zu schätzen.

Fazit für die Praxis

- Das Auftreten von malignen Hauttumoren kann Folge eines beruflich erworbenen Non-Hodgkin-Lymphoms sein und sollte bei der Begutachtung Berücksichtigung finden.
- Durch immunsuppressive/chemotherapeutische Therapien wird das Risiko weiter erhöht. Die Tumore zeigen ein aggressives Wachstum mit Lokalrezidiven und schnelleren Metastasierungen.
- Liegt eine berufsbedingtes NHL (oder eine Organtransplantation) bei einem Versicherten vor, so sollte frühzeitig eine Lichtschutzberatung angeboten werden, da die malignen Tumore vorzugsweise in UV-exponierten Areale auftreten.
- Eine engmaschige dermatologische Kontrolle sollte in kürzeren Intervallen erfolgen.
- Bei Erst- und Nachbegutachtungen in BK-Verfahren hämatolymphatischer Erkrankungen sollte auf das Auftreten von Hauttumoren besonderes Augenmerk gelegt werden.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning,
Prof. Dr. Manigé Fartasch, PD Dr. Wolfgang Zschiesche
 IPA

Literatur

- Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318. „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ Bek. des BMAS vom 30.12.2009 – IVa4-45222-1318 -GMBI 5/6/2010, S. 94 ff.
- Brewer JD, Shanafelt TD, Khezri F, Sosa Seda IM, Zubair AS, Baum CL et al. Increased incidence and recurrence rates of non-melanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma. A Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota. *J Am Academy Dermatol* 2015; 72: 302–309
- Buoy, AG, Yoo S, Alam M, Ortiz S, West DP, Robinson JK. Distribution of skin type and skin cancer in organ transplant recipients. *Archives of dermatology* 2010; 146: 344–346
- Diepgen TL. Hautkrebsrisiko bei Immunsuppression. *Dermatol Beruf & Umwelt* 2010; 58: 178–184
- Diepgen TL, Bauer A, Klimt CB, Elsner P, Drexler H, Fartasch M et al. Minderung der Erwerbsfähigkeit bei arbeitsbedingten Hautkrebskrankungen. *Dermatol Beruf & Umwelt* 2017; 65: 7–12
- Diepgen TL, Krohn S, Bauer A, Bernhard-Klimt C, Brandenburg S, Drexler H, et al. Empfehlung zur Begutachtung von arbeitsbedingten Hauterkrankungen und Hautkrebskrankungen – Bamberger Empfehlung. *Dermatol Beruf & Umwelt* 2016; 64: 89–136
- Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer. *Clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. Dt Ärzteblatt int* 2012; 109: 715–720
- Fartasch M, Zaghaw M, Brüning T. Heller Hautkrebs und arbeitsbedingte solare ultraviolette Strahlung. Aktuelle Entwicklungen für die medizinische Begutachtung und Sekundärprävention. *IPA-Journal* 2014; 1: 6–11
- Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma. An epidemiological review. *Brit J Dermatol* 2017; 177: 373–381
- Jenni D, Hofbauer GFL: Keratinocyte cancer and its precursors in organ transplant patients. *Curr Problems Dermatol* 2015; 46: 49–57
- Krisl JC, Doan VP. Chemotherapy and Transplantation. The role of immunosuppression in malignancy and a review of antineoplastic agents in solid organ transplant recipients. *Am J Transplantation* 2017; 17: 1974–1991
- Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Brit J Cancer* 1996; 74, 1847–1850
- Madeleine MM, Patel NS, Plasmeijer EI, Engels EA, Bouwes Bavinck JN, Toland AE, Green AC. Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. *Brit J Dermatol* 2017; Epub ahead of Print DOI: 10.1111/bjd.15931.
- Martinez JC, Otley CC. The management of melanoma and non-melanoma skin cancer. A review for the primary care physician. *Mayo Clinic Proc* 2001; 76: 1253–1265
- Mehrany K, Weenig RH, Pittelkow MR, Roenigk RK, Otley CC. High recurrence rates of Basal cell carcinoma after Mohs surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Dermatol* 2004; 140: 985–988
- Perez-Reyes N, Farhi DC: Squamous cell carcinoma of head and neck in patients with well-differentiated lymphocytic lymphoma. *Cancer* 1987; 59: 540–544
- Swerdlow, Steven H. (Hg.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4. ed. Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer (World Health Organization classification of tumours, 2008; 2 der 4. ed
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390
- Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen. A 24 months, prospective, case-control study. *Brit J Dermatol* 2009; 161 Suppl 3: 78–84
- Ulrich C, Arnold R, Frei U, Hetzer R, Neuhaus P, Stockfleth E. Skin changes following organ transplantation. An interdisciplinary challenge. *Dt Ärztebl Int* 2014; 111: 188–194
- Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nummer 1318. „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ GMBI 49-51/2007; S.974 ff GMBI 5/8/2010; S 94ff