
Hautkrebs durch UV-Licht

Prof. Dr. Hans Drexler

Im August 2013 ist im Gemeinsamen Ministerialblatt die Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats Berufskrankheiten „Plattenepithelkarzinome (oder multiple aktinische Keratosen) der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ als Berufskrankheit anzuerkennen, veröffentlicht worden. In der wissenschaftlichen Begründung ist diese Empfehlung ausführlich erläutert. Aktinische Keratosen oder die Sonderform, der Morbus Bowen, sind Präkanzerosen, die unbehandelt oftmals in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen. An lichtexponierter Haut stellt UV-Strahlung die wichtigste Ursache dieser Erkrankungsgruppe dar. Experimentelle und epidemiologische Daten sprechen dafür, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehung überadditiv ist, d. h. eine Verdopplung der UV-Dosis führt zu einem Risiko, das größer als 2 ist. Im Folgenden sollen häufig gestellte Fragen erörtert werden, die der wissenschaftlichen Begründung nur indirekt zu entnehmen sind:

Warum sind auch multiple aktinische Keratosen und die Feldkanzerisierung Bestandteil der Berufskrankheit?

Bei aktinischen Keratosen handelt es sich um intraepidermale Neoplasien. Wenn die Basalmembran der Epidermis durchbrochen ist, handelt es sich definitionsgemäß um ein invasives Plattenepithelkarzinom. Eine aktinische Keratose kann klinisch diagnostiziert werden. Einzelne aktinische Keratosen sind einfach und schnell behandelbar. Von einer Feldkanzerisierung spricht man, wenn ein ganzes Areal betroffen ist, d. h. wenn einzelne aktinische Keratosen nicht mehr voneinander abgrenzbar sind, sondern die Veränderungen flächig sind. Eine wissenschaftliche Definition, ab wann von einer Feldkanzerisierung zu sprechen ist, existiert nicht. Auch der Begriff *multipel* musste präzisiert werden. Daher erfolgte die Definition in der wissenschaftlichen Begründung wie folgt: „Als multipel im Sinne dieser Berufskrankheit gelten aktinische Keratosen, wenn sie:

1. mit einer Anzahl von mehr als 5 pro Jahr einzeln oder
2. konfluierend in einer Fläche von $> 4 \text{ cm}^2$ (Feldkanzerisierung) auftreten.

In diesem Zusammenhang wird immer die Frage gestellt, warum aktinische Keratosen mit in die BK-Definition aufgenommen worden sind. Wie bereits eingangs erwähnt, entscheidet die mikroskopische Eindringtiefe darüber, ob von einer aktinischen Keratose oder von einem Plattenepithel gesprochen wird. Würden multiple aktinische Keratosen oder eine Feldkanzerisierung keine Berufskrankheit darstellen, wäre es im Falle einer Probebiopsie oftmals ein Zufallsbefund, ob an einer Stelle die Basalmembran durchbrochen ist, d. h. definitionsgemäß ein Karzinom und damit eine Berufskrankheit vorläge oder ob an der Stelle der Probebiopsie die Veränderung noch intraepidermal liegt. Die Wahrscheinlichkeit ein Plattenepithelkarzinom zu diagnostizieren würde damit mit der Anzahl der beim Patienten durchgeführten Biopsien steigen. Diesem Umstand Rechnung tragend, wurden mehr als 5 aktinische Keratosen pro Jahr und die Feldkanzerisierung mit in die Berufskrankheit eingeschlossen.

Warum ist das Basalzellkarzinom keine Berufskrankheit?

Das Basalzellkarzinom ist der häufigste bösartige Tumor des Menschen. Basalzellkarzinome treten etwa 2-3fach häufiger als Plattenepithelkarzinome auf. Wie beim Plattenepithelkarzinom stellt auch beim Basalzellkarzinom UV-Strahlung den wichtigsten ursächlichen Faktor dar. In einer Metaanalyse (Bauer et al. 2011) errechnete sich für im Freien Beschäftigte (outdoor-worker) ein relatives Risiko von 1,4, d. h. ein im Freien Beschäftigter hat ein um 40% erhöhtes Risiko an einem Basalzellkarzinom zu erkranken. In den letzten Jahrzehnten wurden viele Berufskrankheiten durch quantitative Merkmale von schicksalshaften Erkrankungen abgegrenzt (z. B. Lungenkrebs durch Asbest, Lungenkrebs durch polycyclische Kohlenwasserstoffe, Emphysebronchitis der Bergleute, Gonarthrose durch kniende Tätigkeit). Bei all diesen Berufskrankheiten wurde eine wesentliche berufliche Verursachung dann gesehen, wenn berufliche und außerberufliche Risiken mindestens gleich groß waren. Dies entspricht einem relativen Risiko von mindestens 2. Die vorhandene wissenschaftliche Literatur kann bei Basalzellkarzinomen somit die wesentliche berufliche Verursachung nicht begründen. Bei epidemiologischen Studien muss jedoch stets beachtet werden, dass möglicherweise Hochbelastete durch einen sog. Verdünnungseffekt (verursacht durch Betrachtung einer großen heterogenen Gruppe mit hohen und kleinen Risiken) übersehen werden. Anders als beim Plattenepithelkarzinom scheint die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Basalzellkarzinomen allerdings nicht überadditiv zu verlaufen, sondern in ein Plateau überzugehen; d. h. ab einem bestimmten Punkt würde eine zusätzliche UV-Dosis das Erkrankungsrisiko nicht weiter erhöhen (Rosso et al, 1996).

Solange keine weiteren wissenschaftlichen Daten vorliegen, scheint es daher nicht möglich zu sein, Basalzellkarzinome wie eine Berufskrankheit anzuerkennen. In der Praxis stößt dies oft deswegen auf Unverständnis, da Basalzellkarzinome häufiger als Plattenepithelkarzinome vorkommen und somit bei outdoor-workern mehr Basalzellkarzinome als Plattenepithelkarzinome zur Beobachtung kommen. Entscheidend für die Anerkennung einer Berufskrankheit ist jedoch nicht das absolute Risiko sondern das relative Risiko. Daneben gibt es auch zahlreiche Patienten, die sowohl an aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen als auch an Basalzellkarzinomen leiden. Auch hier scheint nur die Anerkennung der aktinischen Keratosen und der Plattenepithelkarzinome *wie eine Berufskrankheit* gerechtfertigt zu sein. Mit Unterstützung der DGUV wird derzeit eine große Fallkontrollstudie durchgeführt, die hier möglicherweise neue Erkenntnisse bringen wird. Bis zum Jahr 2014 liegen jedoch keine belastbaren Studien vor, die eine Risikoverdopplung für Basalzellkarzinome bei outdoor-workern zeigen.

Warum ist das Lentigo-maligna-Melanom keine Berufskrankheit?

Der schwarze Hautkrebs wird als malignes Melanom bezeichnet. Dies ist jedoch nicht ausreichend exakt, weil die Gruppe der malignen Melanome verschiedene Subtypen umfasst (superfiziell spreitendes Melanom, nodulär malignes Melanom, lentigo-malignes Melanom, akrolentiginöses Melanom, nicht klassifizierbares Melanom), die sich erheblich bezüglich der Risikofaktoren, des Erstmanifestationsalter und des Verlaufs unterscheiden. In fast allen epidemiologischen Studien wird die Gruppe der Melanome als einheitliche Erkrankung betrachtet. Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Melanomtypen lassen sich daher nicht mehr erfassen. Für die gesamte Gruppe der malignen Melanome stellt die berufliche UV-Exposition keinen Risikofaktor dar. In vielen Studien findet sich für outdoor-worker ein geringeres Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken (Drexler und Diepgen 2000). Ob dies Folge einer kontinuierlichen UV-Belastung oder eines Confounding durch die soziale Schicht ist, bleibt derzeit offen. Anders als die restliche Gruppe der malignen Melanome,

stellt das Lentigo Maligna Melanom (LMM) einen bösartigen Hauttumor dar, der ausschließlich an lichtexponierter Stelle bei UV-belasteten Personen auftritt. Molekulargenetisch finden sich Veränderungen, wie sie auch in Plattenepithelkarzinomen vorliegen. An einer Verursachung durch chronische UV-Belastung kann nicht gezweifelt werden (Elsner und Diepgen, 2013). Dennoch scheint gegenwärtig die Anerkennung eines LMM wie eine Berufskrankheit nicht möglich zu sein. Das BK-Recht sieht eine Sonderstellung von seltenen Erkrankungen nicht vor. Für eine Berufskrankheit muss epidemiologisch nachgewiesen worden sein, dass in einer bestimmten Personengruppe ein erheblich erhöhtes Krankheitsrisiko besteht, d. h. sehr seltene Erkrankungen werden durch die Definition einer Berufskrankheit nicht miteingefasst. Auch wenn an der Verursachung eines LMM durch UV-Strahlung kein begründeter Zweifel besteht, erscheint die Anerkennung wie eine Berufskrankheit deswegen nicht möglich zu sein, weil die Frage nach der Quantität der zusätzlichen UV-Strahlung derzeit nicht beantwortbar ist. Der Verordnungsgeber fordert, dass eine bestimmte Personengruppe erheblich höher belastet ist. Diese erheblich erhöhte Belastung wurde dann gesehen, wenn das Risiko verdoppelt ist. Derzeit kann wissenschaftlich begründet nicht beantwortet werden, ob 10 Jahre, 20 Jahre oder 50 Jahre erhöhte Sonnenexposition erforderlich sind, um das Risiko für ein LMM zu verdoppeln. Solange das Risiko nicht konkret beschreibbar ist, ist eine Anerkennung nach der Definition des § 9 Abs. 1 und 2 SGB VII nicht möglich.

Warum ist künstliche UV-Strahlung nicht in die Definition der BK mit eingeschlossen?

In einer Stellungnahme schreibt das Bundesamt für Strahlenschutz, dass künstlich erzeugte UV-Strahlung sich nicht in ihrer Wirkungsweise von der natürlichen UV-Strahlung unterscheidet. Dies ist unzweifelhaft richtig, da sich künstliche und natürliche UV-Strahlung physikalisch nicht unterscheiden. Diese Aussage bezieht sich jedoch auf die Gefährdung (hazard), nicht jedoch auf das Risiko (risk). Übersetzt in das BK-Recht heißt das, dass nach Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft künstliche UV-Strahlung durchaus geeignet ist, bösartige Erkrankungen der Haut hervorzurufen, dass aber derzeit nicht definiert werden kann, welche Personengruppen durch ihre Arbeit in erheblich höherem Grad als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind. Das Spektrum solarer UV-Strahlung unterscheidet sich ganz erheblich vom Spektrum der UV-Strahlung aus verschiedenen künstlichen Quellen. Ein Analogieschluss von UV-Strahlung aus künstlichen Strahlen auf die Wirkung solarer UV-Strahlung ist nicht zulässig, da die biologische Wirkung von der spektralen Zusammensetzung der UV-Strahlung abhängt. Für die Expositionserfassung von UV-Strahlung werden verschiedene Wichtungsfaktoren eingesetzt, die sich an der biologischen Wirkung orientieren (Erythem der Haut, Keratitis am Auge, Hautkrebs im Tierversuch). Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei der für die Einhaltung von Grenzwerten verwendeten H_{eff} (Maß für die Bestrahlung) die kurzwellige UVC-Strahlung, die das Auge schädigt (Photokeratitis electrica), mit einem sehr hohen Bewertungsfaktor in die Berechnung eingeht. Zum Hautkrebsrisiko trägt UVC-Strahlung wahrscheinlich jedoch überhaupt nicht bei, da diese bereits in den obersten Hautschichten vollständig absorbiert wird. Die langwellige UVA-Strahlung hingegen wird bei derartigen Berechnungen meistens so gut wie völlig vernachlässigt (sehr geringe Bewertungsfaktoren). Dennoch ist auch UVA-Strahlung als krebserzeugend für den Menschen zu betrachten. Studien, die ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs bei Personen, die gegenüber künstlicher UV-Strahlung exponiert sind, nachweisen könnten, liegen nicht vor. Die wenigen Untersuchungen, die vorhanden sind, weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Personengruppe hin (Drexler et al. 2012).

Auch wenn UV-Strahlung aus künstlichen Quellen genauso wie die solare UV-Strahlung ein kanzerogenes Potential hat, ist die Anerkennung einer Hautkrebserkrankung durch künstliche UV-Strahlung derzeit nicht möglich. Auch hier ist der entscheidende Punkt, dass eine

Quantifizierung des Risikos nicht möglich ist. Es gibt zahlreiche kasuistische Beiträge über Malignome der Haut bei Schweißern. Da es sich bei Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen um häufige Erkrankungen handelt, wären bei 100.000 Schweißern jährlich 100 Basaliome und 20-30 Plattenepithelkarzinome zu erwarten, unabhängig davon, ob Schweißen einen Risikofaktor darstellt oder nicht. Bei der Anerkennung eines Plattenepithelkarzinoms eines Schweißers als Berufskrankheit beispielweise müsste wieder die Frage beantwortet werden, wie viele Stunden Schweißertätigkeit erforderlich waren, um ein erheblich höheres Risiko zu begründen. Weder theoretische Überlegungen (nicht zulässiger Analogieschluss) noch epidemiologische Daten können diese Frage derzeit wissenschaftlich fundiert beantworten.

Die hier aufgezeigten offenen Fragen müssen in den folgenden Jahren durch konsequente Forschungsarbeit beantwortet werden. Beim derzeitigen Stand des Wissens erscheint nur die Anerkennung von Plattenepithelkarzinomen der Haut und deren Vorstufen *wie eine Berufskrankheit* möglich zu sein.

Literatur:

- [1] Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J.: Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol.* 2011 Sep;165(3):612-25
- [2] Drexler, H., Th. L. Diepgen: Lichtinduzierter Hautkrebs als Berufskrankheit? *Zbl Arbeitsmed* 50 (2000) 374 - 378
- [3] Drexler, H., Diepgen, T.L., Schmitt, J., Schwarz, T. Letzel, S.: Arbeitsbedingte UV-Exposition und Malignome der Haut. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 20012, 47, 550 - 554
- [4] Elsner P, Th L Diepgen: Das lentigo maligna Melanom als mögliche BK gemäß § 9 Abs. 2 SGB VII: Konsequenzen aus den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen zur molekularen Klassifikation dem Status als „orphern disease“ und der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts. *Dermatosen in Beruf und Umwelt*, 2013
- [5] Rosso S, R Zanetti, C Martinez, MJ Tormo, S Schraub, H Sancho-Garnier, S Franceschi, L Gafà, E Perea, C Navarro, R Laurent, C Schrameck, R Talamini, R Tumino, J Wechsler: The multicenter south European study “Helios” II: different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *British Journal of Cancer* (1996) 73, 1447-54.