

In der Regel gut behandelbar – für High-risk-Spinaliome interdisziplinäres Team gefragt

Plattenepithelkarzinome der Haut

Die Plattenepithelkarzinome der Haut sind, nach den Basalzellkarzinomen, die zweithäufigsten nichtmelanotischen Hauttumore und gleichzeitig die zweithäufigsten Malignome der kaukasischen Population. Angesichts der steigenden Inzidenz der Erkrankung, auch unter Berücksichtigung der zunehmenden Lebenserwartung, stellen diese Tumore eine medizinische, aber auch sozioökonomische Herausforderung dar. Dieser Artikel soll einen Überblick über die praktischen Aspekte einer sehr verbreiteten und oft durch Blickdiagnose erkennbaren Erkrankung geben.



Dr. med.
Codruta Ionescu
Bern



Prof. Dr. Dr.
Robert Hunger
Bern



Dr. med.
Radu Olariu
Bern

Les carcinomes épidermoïdes de la peau sont, après le carcinome basocellulaire, les deuxième tumeurs cutanées non mélaniques les plus courantes et, en même temps, les tumeurs malignes les plus communes de la population caucasienne. Compte tenu de l'augmentation de l'incidence de la maladie ainsi que de l'allongement de l'espérance de vie, ces tumeurs représentent un défi tant médical que socioéconomique. Cet article vise à donner un aperçu des aspects pratiques d'une maladie très répandue et souvent reconnue par le diagnostic du regard.

Epidemiologie und Ätiologie

Der «weisse Hautkrebs», mit der ICD 10-Kodierung C44.9, umfasst Basaliome, Plattenepithelkarzinome, Merkelzell-Karzinome und das Dermatofibrosarcoma protuberans, somit Tumore mit unterschiedlichster Inzidenz, in Europa von etwa 115.6/100000 (Basalzellkarzinome) bis zu 0.04/100000 (Dermatofibrosarkome). Die Erfassung dieser heterogenen Gruppe ist von Krebsregistern ausgeschlossen, wodurch systematische epidemiologische Daten fehlen. Männer scheinen in einer Relation von 1.3 zu 1 etwas häufiger befallen zu sein als Frauen. Mehrere epidemiologische Studien zeigen die Schweiz an der Spitze der Inzidenz der Hauttumore in Europa (1). Risikofaktoren für die Entstehung der Plattenepithelkarzinome der Haut sind: chronische Sonnen-/Solarienexposition, Anzahl der Sonnenbrände im Kindesalter, zunehmendes Alter, heller Hauttyp und ein Hauttumor in der Anamnese, wobei im letztgenannten Fall ein Risiko von 30% besteht, in den darauffolgenden 5 Jahren an einem weiteren Tumor zu erkranken (2). Prädisponierend sind chronische Wunden und Ulzera (Marjolin-Ulkus) sowie Albinismus und Xeroderma pigmentosum mit fehlerhaften DNA-Reparatur-Mechanismen nach UV-Exposition (3). Immunsuppression, insbesondere nach Organtransplantat, erhöht das Risiko um einen Faktor 5 bis 113 (4). Humanpapilloma-virus-Infektionen (HPV Typ 6, 11, 16 und 18), Arsen-Exposition und frühere Radiotherapien prädisponieren ebenfalls zur Erkrankung.

Klinisches Bild und Diagnostik

Die Läsionen entstehen oft an sonnenexponierten Stellen an Kopf, Hals, Dekolleté und Händen. Eine Ganzkörperuntersuchung ist unablässig. Typische Präkanzerosen sind die aktinische Keratose, oft spontan regredient, und In-situ-Läsionen: Morbus Bowen, flach, rötlich-bläulich scharf abgegrenzt und Plattenepithelkarzinome in situ. Die Biopsie sichert die Diagnose. Um eine adäquate Therapie anzubieten ist es wichtig, Tumore mit Rezidiv- und lymphogenem Metastasierungspotenzial zu erkennen (Tabelle 1). Die Sonographie kann kostengünstig die regionale nodale Situation beurteilen. Metastasen im Kopf-Hals-Bereich finden sich häufig in den Parotis-Lymphknoten, d.h. ca. 80% (davon nur Parotis 83% oder mit zusätzlichen Halslymphknotenmetastasen 17%), nur 20% zeigen einen zervikalen Befall unter Umgehung der Parotis (5). Die Computertomographie zeigt eine eventuelle Knochendestruktion, die Magnetresonanztomographie die Tumorausdehnung und eine eventuelle perineurale Invasion. Klinisch macht sich letztere bemerkbar durch wiederkehrende Schmerzattacken, Kribbelparästhesien, neurologische Ausfälle der Hirnnerven als Zeichen einer fortgeschrittenen, aggressiven Erkrankung, mit der Notwendigkeit einer intensivierten Therapie. Die neue TNM-Klassifikation (8. Auflage, 2018) für Plattenepithelkarzinome der Haut im Kopf-Hals-Bereich beachtet dezidiert die ECE+ Situation im Sinne eines Upstaging des Tumors: Jede klinische extranodale Infiltration ist als cN3b zu bewerten, die pathologische ECE+ ab 3 cm Grösse als pN3b.

Behandlung

► Oberflächenbehandlungen

In den letzten Jahren sind mehrere neue Behandlungsoptionen für Präkanzerosen (aktinische Keratosen) und In-situ-Karzinome (M. Bowen) entwickelt worden. Sie ergänzen die schon seit langem in Gebrauch stehende und weit verbreitete Kryotherapie. Am häufigsten verwendet wird dabei flüssiger Stickstoff (-196°C), der in direktem Sprühverfahren auf die zu behandelnde Stelle appliziert wird (5–15 Sekunden). Gemäss einer Metaanalyse (6) führt dies zu Abheilungsraten von ca. 50%. Da die Kryotherapie häufig zu kosmetisch schlechten Resultaten führt (v.a.

TAB. 1 Kutane Plattenepithelkarzinome: Risikofaktoren für Rezidivierung/Lymphogene Metastasierung				
Charakteristik	High Risk	Low Risk	Bemerkungen	Referenz
Lokalisation	Area H(mask areas) Area M Area L	andere Lokalisationen	H: Nase, Lider, Lippen, Ohr M: Gesicht, Skalp, Hals, Tibia L: Stamm, Extremitäten	(21)
Ausdehnung	>6mm >10mm >20mm	<6mm <10mm <20mm	Area H Area M Area L	
Tiefe	>4mm	>4mm	Gemessen ohne Hyperkeratose	
Clark Level	IV (stratum reticulare) V (subkutan)	<IV		
Perineural Invasion	>0.1mm	<0.1mm	RR* =5	(20)
Histologie	Spindelzell Typ Desmoplastic Adenoid (acantolytic) Adenosquamous High grade (G3)		RR* =6-10	(15, 16)
Immunsuppression	Transplantat: Herz > Leber > Niere AIDS Lymphome	Nicht vorhanden		

*RR: Relatives Risiko

hypopigmentierte Narben), wurden neue Verfahren eingeführt. Bei der photodynamischen Therapie wird Aminolävlinsäure als Photosensitizer in Cremeform aufgetragen. Zusammen mit Licht kommt es zu einer phototoxischen Reaktion vermehrt in den neoplastisch veränderten Zellen. Dies führt zu Abheilraten von 60–80%. Weiter kommen Immunstimulatoren wie Imiquimod oder Ingenolmebutat zur Anwendung. Auch Diclofenac 3% oder Effudix-Creme werden erfolgreich angewendet. Welches Verfahren gewählt wird, hängt von Compliance, Anzahl Läsionen (handelt es sich um ein Krebsfeld?), kosmetischen Ansprüchen etc. ab. Invasive Spinaliome sollten nicht mit diesen Methoden behandelt werden, denn diese Oberflächenbehandlungen haben eine zu geringe Abheilungsrate und die Rezidivrate ist zu hoch.

► **Chirurgische loko-regionäre Therapien**

Die chirurgische Exzision ist eine adäquate Therapiemöglichkeit für Primärtumore und für das Management der lokoregionären Lymphknotenmetastasen. Sie ermöglicht die histologische Beurteilung der Präparatränder und damit eine vollständige Resektion. Die Exzision des Primärtumors wird entweder mit oder ohne komplette histologische Randkontrolle durchgeführt. Die einfache chirurgische Exzision (ohne gleichzeitige histologische Randkontrolle) wird angewendet für Low-risk-Spinaliome und kann ambulant in lokaler Betäubung durchgeführt werden. Dabei wird ein Sicherheitsabstand (SA) von klinisch nicht betrof-

fener Haut um die Läsion mitentfernt. Bei Low-risk-Läsionen <2cm ermöglicht ein SA von 4 mm eine histologisch komplette Exzision in 95% der Fälle (7). Insgesamt beträgt die lokale Rezidivrate nach einfacher chirurgischer Exzision 5,4% (8).

Bei der Exzision mit kompletter histologischer Randkontrolle wird der gesamte oberflächliche und tiefe Exzisionsrand beurteilt und damit eine nahezu 100%-Sicherheit bezüglich vollständiger Exzision erreicht. Die histologische Randkontrolle kann entweder gleichzeitig mit der Exzision (Mohs-Technik) oder am fixierten Präparat im Rahmen eines zweizeitigen Eingriffs durchgeführt werden. Allgemein beträgt die lokale Rezidivrate bei diesen Methoden 3% (8). Mehrere retrospektive Studien zu High-risk-Plattenepithelkarzinomen der Haut zeigen eine deutlich niedrigere Rezidivrate bei histologisch kontrollierter Exzision im Vergleich zu anderen

Behandlungsmethoden (9,10,11). Somit ist dies die empfohlene chirurgische Methode bei High-risk-Tumoren.

Die chirurgische Behandlung der loko-regionären Lymphknotenmetastasen beinhaltet die Lymphadenektomie. Eine adjuvante Radiotherapie erhöht dabei signifikant die lokale Kontrolle und sollte immer in Betracht gezogen werden (12,13).

► **Radiotherapie:**

– als primäre Therapie ist sie eine sehr effiziente Behandlungsmethode. Sie wird bevorzugt angewendet bei Patienten älter als 60 Jahre, multiplen Läsionen, Kontraindikationen für eine Operation oder wenn die Chirurgie entstellend wäre bzw. zu Funktionseinbußen führen würde. Für Low-risk-Tumore ist die Kontrollrate primär nahezu 100%, für Rezidive immer noch etwa 90% (14).

Diese Therapien werden am Oberflächentherapie-Gerät durchgeführt mit Energien von 20kV (intraepitheliale Läsionen) bis etwa 120 kV. Die Hypofraktionierung (wenig Sitzungen, hohe Einzeldosen) kann zu Spätfolgen mit Fibrosierung und Teleangiektasien führen, wird aber dennoch von älteren, wenig mobilen Patienten bevorzugt. Moderate Einzeldosen (3Gy-4Gy), führen zu guten kosmetischen Resultaten in >90 % der Fälle.

High-risk-Tumore, ausgedehnte, nicht mehr operable Karzinome mit Perineuralinfiltration (Pni) entlang der Schädelbasis haben eine deutlich schlechtere Prognose. Für eine symptoma-

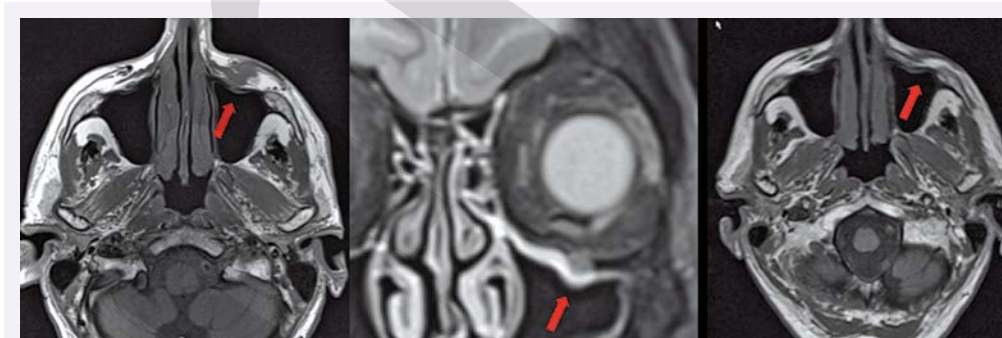


Abb. 1: Perineuralinfiltration des N. infraorbitalis links initial und vier Monate nach Radiotherapie (Pfeil)

tische Pni sinkt die 5-Jahres-Kontroll-Rate auf 40% (15). Die Behandlung erfolgt am Linearbeschleuniger mit Einschluss der befallenen Nerven entlang der Schädelbasis, die Energien sind hierbei im Megavolt-Bereich. Die Einzeldosis muss dann niedriger gewählt werden, (2–2.5 Gy, 5x/Woche), die Gesamtdosis beträgt 60–70Gy (Abbildung 1).

- als adjuvante Therapie: nach inkompletten Resektionen, ohne Nachresektionsmöglichkeit, bei perineuraler Infiltration grösserer Nerven (Durchmesser > 0.1 mm) und bei nodalem Befall, insbesondere mit extrakapsulärem Wachstum (ECE). Die Gesamtdosis richtet sich nach der individuellen Situation, die Therapie dauert in der Regel 5 bis 7 Wochen. Die Rezidivrate bei diesen fortgeschrittenen Tumoren mit ungünstigen Prognosefaktoren ist trotz Operation und Radiotherapie 20–35%, mit einem 5-Jahres Krankheitspezifischen Überleben von 60–80% (16).

➤ **Systemtherapie in Kombination mit Radiotherapie (RT)**

Die postoperative Kombination von Cisplatin mit Radiotherapie bei lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren zeigte in der prospektiv randomisierten RTOG 9501-Studie keine Vorteile der zusätzlichen Gabe von Cisplatin zur Radiotherapie bei gleichzeitiger Erhöhung der Toxizität. Eine Subgruppenanalyse der Patienten mit mikroskopisch inkompletter Resektion und extrakapsulärem Befall mit einem Follow-up von fast 10 Jahren zeigte dennoch für

diese Patientengruppe einen signifikanten Benefit der lokoregionären Kontrolle (Lokalrezidive 33.1% vs 21%; p=0.02) und des tumorfreien Überlebens (12.3% vs 18.4%; p=0.05) zugunsten der Kombinationsbehandlung (17). Targeted-Therapien, wie EGFR-Inhibitoren, eventuell in Kombination mit ILGFR-I-Inhibitoren, sind vielversprechende Ansätze (18).

Dr. med. Codruta Ionescu

Universitätsklinik für Radioonkologie
Inselspital Bern, Freiburgstrasse, 3010 Bern
codruta.ionescu@insel.ch

Prof. Dr. med. et phil. nat. Robert Hunger

Universitätsklinik für Dermatologie
Inselspital, Freiburgstrasse 34, 3010 Bern
robert.hunger@insel.ch

Dr. med. Radu Olariu

Universitätsklinik für Plastische- und Handchirurgie
Inselspital, Freiburgstrasse, 3010 Bern
radu.olariu@insel.ch

➤ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Plattenepithelkarzinome der Haut sind sehr häufige, in der Regel gut behandelbare Tumore mit exzellenter Prognose, mit einer Heilungsrate von 90%
- ◆ High-risk-Spinaliome können insbesondere unter Immunsuppression sehr aggressiv sein, mit Heilungsraten von nur etwa 30% trotz multimodaler Therapie
- ◆ Die 8. Auflage der TNM-Klassifikation berücksichtigt neu im Kopf-Hals-Bereich die extrakapsuläre Ausdehnung im Sinne eines Upstaging
- ◆ Angesichts der Komplexität der High-risk-Spinaliome erfolgt die Behandlung über ein interdisziplinäres Team mit den Fachrichtungen Dermatologie, Plastische Chirurgie, Radioonkologie, Medizinische Onkologie, Radiologie und Pathologie

Message à retenir

- ◆ Les carcinomes épidermoïdes de la peau sont très fréquents, généralement ce sont des tumeurs traitables avec un excellent pronostic, avec un taux de guérison de 90%
- ◆ Les spinaliomes à haut risque peuvent être très agressifs, en particulier avec l'immunosuppression, avec des taux de guérison d'environ 30% malgré un traitement multimodal
- ◆ La 8^{ème} édition de la classification TNM prend en compte l'extension extracapsulaire dans la région de la tête et du cou dans le sens d'un upstaging
- ◆ En raison de la complexité des spinaliomes à haut risque, le traitement est assuré par une équipe interdisciplinaire de spécialistes en dermatologie, chirurgie plastique, radio-oncologie, oncologie médicale, radiologie et pathologie.

Literatur:

1. A. Lomas, J. Leonardi-Bee, F. Bath-Hextall: A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. 2012, British Journal of Dermatology, 166, pp 1069-1080
2. Frankel DH, Hanusa BH, Zitelli JA: New primary non melanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin: implications and recommendations for follow-up. J Am Acad Dermatol 1992; May 26; 720-6
3. Reichrath G, Rass K: UV Damage, DNA-Repair and Vitamin D in non-melanoma skin cancer and in malignant melanoma: an update. Adv Exp Med Biol 2014
4. Jensen P, Hansen S, Moller B et al: Skin cancers in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 177-186
5. Vauterin TJ, Veness MJ, et al: Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma, Head and Neck 2006, Sept 28 (9)
6. Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. PLoS One. 2014 Jun 3;9(6):e96829. doi: 10.1371/journal.pone.0096829. eCollection 2014
7. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 1992 Aug;27(2 Pt 1):241-8.
8. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. BMJ. 2013 Nov 4;347:f6153.
9. Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. Dermatol Surg. 2010 Oct;36(10):1544-53.
10. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia II. Perineural invasion. J Am Acad Dermatol. 2005 Aug;53(2):261-6.
11. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. J Am Acad Dermatol. 1992 Jun;26(6):976-90.
12. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. Head Neck. 2002 May;24(5):417-22.
13. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, GebSKI V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. Laryngoscope. 2005 May;115(5):870-5
14. Grossi Marconi D et al: Head and neck non melanoma skin cancer treated by X-Ray Therapy: An analysis os 1021 cases
15. H. Breuninger, G. Schaumburg-Lever, J. Holzschuh, H.P. Horny, "Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermillion surface. A highly malignant subtype of skin cancer", Cancer vol 79, no5, 1997
16. K.D. Brantsch, C. Meister, K. Schönfisch: Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous cell carcinoma: a prospective study", The Lancet Oncology, Vol 9 No 8, pp 713-720; 2008
17. J.S. Cooper, Q. Zhang et al: Long term follow up of the RTOG 9501 / Intergroup Phase III-Trial: Postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high risk squamous cell carcinoma of the head and neck; Int J Radiat Oncol Biol Phys; Dec 1, 2012, Vol 84, Issue 5, 1198-1205
18. C.E. Galer, C. L. Corey et al: Dual inhibition of epidermal grow factor receptor and insulin-like grow factor receptor I: Reduction of angiogenesis and tumor growth in cutaneous squamous cell carcinoma; Head and Neck 2011, 33, 189-98