Ingrid H. Wolf

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Plattenepithelkarzinom der Haut

Kenntnis des morphologischen Spektrums ist für Diagnostik und Therapie von essenzieller Bedeutung

Epidemiologie

Nach dem Basalzellkarzinom ist das kutane Plattenepithelkarzinom (PEK) der zweithäufigste maligne Hauttumor und repräsentiert 20 % aller nicht melanozytären Hauttumoren. Laut der 2020 aktualisierten S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ stieg die Inzidenz des PEK in den letzten 30 Jahren in Deutschland um das 4-Fache an [1, 2]. Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland etwa 29.300 Männer und 20.100 Frauen an einem PEK. Man findet (zusammen mit der aktinischen Keratose) somit die höchste Zunahme aller nicht melanozytären Hautkrebsarten [3, 4]. Diese gesteigerte Inzidenz steht nicht nur mit der chronischen UV-Exposition, sondern auch mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung, der genetischen Prädisposition, der erhöhten öffentlichen Wahrnehmung gegenüber Hautkrebs und der daraus resultierenden höheren Rate an Arztuntersuchungen in Zusammenhang. Die Inzidenzrate zeigt einen Höchstwert bei 60-jährigen Patienten und liegt 2:1 für Männer im Vergleich zu Frauen. Hellhäutige Kaukasier mit chronischer UV-Belastung sind eher betroffen. Die Mor-

talität des PEK ist allerdings gering. In den USA wurden 15.000 Todesfälle bei etwa 700.000 Erkrankten jährlich registriert [5, 6].

Ursachen

Die Ursachen des PEK sind multifaktoriell. Neben dem Kontakt mit chemischen Karzinogenen ist die UV-Strahlung bei Weitem der größte Risikofaktor. Das PEK kann sich an jedem Körperteil manifestieren. In der Tat sind wegen ihrer häufigen Sonnenexposition das Gesicht, die Ohren, die Unterlippen, der Nacken, die Arme, die Beine und die Handrücken häufiger betroffen. (■ Abb. 1).

Innacone et al. [7] haben berichtet, dass 65 % der PEK-Patienten eine erhöhte Infektionsrate mit dem humanen Papillomvirus (HPV) aufweisen. HPV spielt sehr wahrscheinlich eine Schlüsselrolle im Frühstadium der Tumorentstehung.

Klassifikation

Das PEK ist eine maligne Neoplasie der Keratinozyten in der Epidermis. Weil die Tumoren unterschiedliche morphologische Formen entwickeln können, ist die Unterscheidung zwischen den verschie-

denen PEK-Läsionen auch für erfahrene Dermatologen teilweise eine Herausforderung.

Der Vorläufer der meisten invasiven PEK ist die aktinische Keratose (AK), eine chronisch UV-strahlungsgeschädigte Hautveränderung. Somit ist das Vorhandensein von vielen AKs der wichtigste PEK-Risikofaktor [1]. Die aktinische Keratose wird in drei Progressionsstadien klassifiziert, nämlich nach dem histopathologischen Befallsgrad der basalen Schichten der Epidermis vom unteren Drittel (AK-I), bis zur hochgradigen Atypie der Keratinozyten in der oberen Schicht (AK-III) der Epidermis.

Die verschiedenen Formen des PEK sind aufgrund ihrer morphologischen Charakteristika in den meisten Fällen eindeutig zu diagnostizieren, da jeder Subtyp spezielle histologische – und teilweise auch charakteristische klinische Merkmale – zeigt. Eine Früherkennung des Hauttumortyps ermöglicht eine schnellere Behandlung und reduziert somit das Rezidiv- und Metastasierungsrisiko. Die Einteilung des PEK sollte entsprechend den derzeit gültigen TNM-Klassifikationen der UICC/WHO oder der AJCC erfolgen.

Abb. 1 ◀ Invasives Plattenepithelkarzinom (PEK) (© Univ.-Klin. für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz)

Tab. 1 Klinische Varianten des PEK**Klassische Variante**

Bowen-Karzinom
Keratoakanthomartiges PEK
Verruköses PEK (Epithelioma cuniculatum)
Desmoplastisches PEK
„Giant“-Type (>10 cm Durchmesser)
Andere Formen

Tab. 2 Histologische Typen des PEK**Histopathologisches Spektrum des PEK**

Keratoakanthomartiges PEK
Verruköses PEK
Adenosquamöses PEK
Lymphoepitheliomartiges PEK
Akantholytisches PEK
Klarzelliges PEK
Spindelzelliges/desmoplastisches PEK
Metaplastisches PEK
Andere Varianten

Die klinischen Varianten des PEK repräsentieren folgendes Spektrum (■ Tab. 1; ■ Abb. 2, 3 und 4):

Die ■ Tab. 2 illustriert die vielgestaltigen histologischen Typen des PEK [8].

Prognose

Die klinischen und histopathologischen Merkmale einer bestimmten PEK-Läsion sind bedeutende Faktoren, um den Krankheitsverlauf zu evaluieren.

Klinik

Folgende klinische Aspekte sind Indikatoren eines gesteigerten Risikos beim PEK: Lokalisation an Ohren oder Lippen, ein Tumordurchmesser von mindestens > 2 cm, Ulzeration, Tumorrezidive oder Immunsuppression. Maligne epitheliale Hauttumoren sind eine typische Langzeitkomplikation bei medikamentös immunsupprimierten Patienten. Die meisten der organtransplantierten Patienten sind betroffen [9–11]. Die Inzidenz der PEK steigt mit jedem Jahr unter einer immunsuppressiven Therapie, bis sie nach 20 Jahren 40–60 % erreicht. Gegenüber immunkompetenten Patienten zeigen immunsupprimierte Patienten aggressivere Tumoren mit einem erhöh-

Abb. 2 ▲ Invasives PEK mit Feldkanzerisierung (© Univ.-Klin. für Dermatologie und Venerologie, MUG)

Abb. 3 ▲ Desmoplastisches PEK an der Stirn (© Univ.-Klin. für Dermatologie und Venerologie, MUG)

Abb. 4 ◀ Verruköses PEK (Epithelioma cuniculatum) (© Univ.-Klin. für Dermatologie und Venerologie, MUG)

ten Grad an Metastasierung und deutlich mehr lokalen Rezidiven [4, 12]. In Plattenepithelkarzinomen von Organtransplantierten konnten signifikant höhere HPV-Mengen, als bei nicht transplantierten Patienten beobachtet werden.

Histopathologie

Eine histologische Analyse ist unerlässlich, um die klinische Diagnose zu bestätigen. Die histopathologisch ungünstigen prognostischen Faktoren des PEK sind [2, 5]:

- Differenzierungsgrad (mäßig differenziert oder undifferenziert > Grad 3)
- Desmoplasie
- Vertikale Tumordicke (≥6 mm) oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser
- Perineurale/ossäre Infiltration
- Zelltyp/Mitosen
- Desmoplasie

Mittels klinischer und histopathologischer Kriterien kann das PEK in verschiedene Kategorien klassifiziert werden. Dabei liegen Richtlinien internationaler Arbeitsgruppen vor [2, 5].

Fünf bis 20 % der Patienten entwickeln fortgeschrittene PEK. Diese können sich lokal aggressiv verbreiten, so dass eine schwerwiegende Belastung für die Patienten resultieren kann, insbesondere wenn sichtbare Körperstellen betroffen sind. Ein fortgeschrittenes PEK ist definiert durch das Vorliegen von lokal großflächigem, aggressivem Tumorstadium; ein metastasiertes PEK zeigt entweder Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasierung (Leber, Lunge, Knochen oder Gehirn). Wegen der UV-Bestrahlung hat das PEK meistens eine hohe Tumormutationslast, aber ein relativ geringes Metastasierungsrisiko (5-Jahre-Metastasierungsrate von 5 %, bzw. über 10 % bei Ohren-, Lippen- oder Genital-

Läsionen). Von allen kutanen Regionen zeigen die Tumoren an den Lippen das höchste metastatische Potenzial [13].

Therapie

Die Therapieentscheidung für das PEK hängt von multiplen Faktoren ab (■ **Abb. 5**): anatomische Lokalisation und Ausbreitung des Tumors, Alter, Performancestatus, Komorbiditäten, Lebenserwartung und Therapiewunsch des Patienten, Risikofaktoren (z. B. Immunsuppression, UV-Belastung, Anzahl der Läsionen) und Rezidiv der Erkrankung. Die Behandlung der meist älteren Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem PEK ist oft kompliziert und noch schwieriger, wenn es sich um organtransplantierte Patienten handelt [1, 4].

Chirurgische Therapie

Die Behandlung der Patienten muss die Rezidivneigung des Tumors, das Beibehalten von körperlichen Funktionen, die Erwartungen des kosmetischen Ergebnisses vom Patienten und die möglichen Nebenwirkungen berücksichtigen. In der Richtlinie von Kim et al. [14] wird zur Behandlung aller klinisch verdächtigen risikoarmen primären PEK eine Standardexzision (inklusive einer 4–6 mm histologischen Schnittrandkontrolle) empfohlen. Bei einem höheren Risiko wird eine „Moh's micrographic surgery“ durchgeführt. Bei Lymphknotenmetastasen wird eine Lymphknotendissektion empfohlen [13, 14]. Diese chirurgischen Optionen sind nicht evidenzbasiert, da es bisher keine prospektiven randomisierten Studien mit hohen Patientenzahlen gibt.

Systemische Therapie

Die nicht chirurgischen Behandlungen umfassen die intraläsionale oder systemische Chemotherapie, die Bestrahlung, die Immuntherapie (Checkpoint-Inhibitoren), die zielgerichtete Therapie und die topische Immunmodulation. [1, 4]. Die Indikation und Festlegung der Systemtherapie sollten in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden. Mit Ausnahme der Immuntherapie

gibt es kaum prospektive, kontrollierte oder randomisierte Studien zur systemischen Therapie, die Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem PEK untersucht haben. Zur Verfügung stehen sowohl Mono- als auch Kombinationstherapien. Patienten mit PEK werden auch regelmäßig mittels EGFR-Inhibitoren wie Cetuximab oder Erlotinib behandelt. Diese Therapie kann als neoadjuvant, Erstlinien- oder Zweitlinienbehandlung verabreicht werden. Die Verwendung einer zielgerichteten Therapie ist wegen ihrer Nebenwirkungen bei älteren Patienten mit Komorbiditäten oft nicht anwendbar. Bei lokal inoperablen PEK oder bei Metastasierung, sollte eine Radiotherapie angeboten werden. Eine gute lokale Tumorkontrolle mit der Strahlentherapie wurde in retrospektiven Analysen gezeigt [15].

Die Therapiemöglichkeiten des PEK haben sich kürzlich durch die Immuntherapie deutlich verbessert [16, 17]. Weil PEK eine sehr hohe Mutationslast aufweisen, wird auch ein gutes Ansprechen auf PD-1/PD-L1-Inhibitoren erwartet [18, 19]. Der derzeit für Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem PEK zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitor Cemiplimab zeigt vielversprechende Daten [20, 21]. In einer nicht randomisierten Studie erreichten 46,1 % der Patienten unter Cemiplimab eine nachhaltige Remission. Die 24-Monate-Überlebensrate lag bei 73,3 %, während die mediane rezidivfreie Überlebenszeit zum Datenschnitt noch nicht erreicht war [22]. Cemiplimab zeigte ein gutes Verträglichkeitsprofil und die Nebenwirkungen entsprachen jenen von anderen PD-1-Inhibitoren [22].

Fazit für die Praxis

Die klinische und histologische Klassifikation der verschiedenen PEK ist wichtig für die Therapieentscheidung. Zurzeit liegt für das aggressive PEK keine etablierte Standardbehandlung vor. Die 2020 aktualisierte S3 Leitlinie für „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ empfiehlt nach Möglichkeit die Einschließung insbesondere von Patienten mit aggressiven/fortgeschrittenen PEK in klinisch

Wien klin Mag 2020 · 23:252–256
<https://doi.org/10.1007/s00740-020-00360-2>
 © Der/die Autor(en) 2020

I. H. Wolf

Plattenepithelkarzinom der Haut. Kenntnis des morphologischen Spektrums ist für Diagnostik und Therapie von essenzieller Bedeutung

Zusammenfassung

Dieser Artikel beschreibt das morphologische Spektrum des Plattenepithelkarzinoms der Haut (PEK), insbesondere die verschiedenen klinischen und histopathologischen Formen, deren Unterscheidung für die Diagnose und Therapie dieses häufigen Hauttumors wichtig ist. Außerdem wird über eine neue hoffnungsvolle Immuntherapie berichtet.

Schlüsselwörter

UV-Strahlung · Morphologisches Spektrum · Humanes Papillomvirus (HPV) · Organtransplantation · Immunsuppression · PD-1-Antikörper

Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Knowledge of the Morphological Spectrum is Essential for Diagnosis and Treatment

Abstract

This article describes the morphological spectrum of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC), in particular the various clinical and histopathological forms, whose distinction is important for the diagnosis, prognosis, and treatment of this frequent skin tumor. Moreover, information about a new promising immunotherapy is reported.

Keywords

UV radiation · Morphological spectrum · Human papillomavirus · Organ transplant recipients · Immunosuppression · PD-1 antibodies

kontrollierte Studien [1, 2]. In den interdisziplinären europäischen Leitlinien für die Therapie invasiver PEK werden Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem PEK, die für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet sind, eine

Abb. 5 ▲ Chirurgische und nicht chirurgische Therapieoptionen [4]

Erstlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor empfohlen [5, 6]. Sollte dies nicht möglich sein, können ihnen sowohl Chemotherapien, EGFR-Inhibitoren oder Immuntherapien angeboten werden. In der Therapieentscheidung müssen sowohl der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten des Patienten als auch der Immunstatus von Organtransplantierten einbezogen werden.

Zusammenfassend und zukunftsweisend kann festgehalten werden, dass für Patienten mit inoperablen oder metastasierten PEK-Hauttumoren seit 2019 neue Therapiemöglichkeiten mit Anti-PD-1-Inhibitoren mit vielversprechenden Therapieergebnissen vorliegen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Ingrid H. Wolf
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz
Graz, Österreich
ingrid.wolf@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I.H. Wolf weist auf folgende Beziehungen hin: Almirall, BMS, Merck, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jegli-

chem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Leiter U et al (2020) S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ – Kurzfassung, Teil 2: Epidemiologie, chirurgische und systemische Therapie des Plattenepithelkarzinoms, Nachsorge, Prävention und Berufskrankheit. J Dtsch Dermatol Ges 18(4):400–413
2. Heppert MV et al (2020) S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ – Kurzfassung, Teil 1: Diagnostik, Interventionen bei aktinischen Keratosen, Versorgungsstrukturen und Qualitätsindikatoren. J Dtsch Dermatol Ges 18(3):275–294
3. Keena S et al (2018) Cutaneous squamous cell carcinoma; incidence, risk factor, diagnosis and staging. J Am Acad Dermatol 78:237–247
4. James LJ et al (2020) Behavioural and pharmaceutical interventions for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomised controlled trials. BMJ Open 10:e29265
5. Stratigos AJ et al (2020) European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention. Eur J Cancer 128:60–82
6. Stratigos AJ et al (2020) Interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. Eur J Cancer 128:83–102
7. Iannaccone MR et al (2014) Case-control study of genus-beta human papillomaviruses in plucked eyebrow hairs and cutaneous squamous cell carcinoma. Int J Cancer 134:2231–2244
8. Yanofsky VR et al (2011) Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. J Skin Cancer. <https://doi.org/10.1155/2011/210813>
9. Berg D, Otley CC (2002) Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol 47:1–17 (quiz 18–20)
10. Dahle DO et al (2017) Association between pre-transplant cancer and survival in kidney transplant recipients. Transplantation 101:2599–2605
11. Euvrard S et al (2003) Skin cancers after organ transplantation. N Engl J Med 348:1681–1691
12. Ritter A et al (2019) Nonmelanoma skin cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. Head Neck 41:374–380

13. Que SKT et al (2018) Cutaneous squamous cell carcinoma: management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol* 78:249–261
14. Kim JYS et al (2018) Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 78:560–578
15. Lansbury L et al (2013) Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 347:f6153
16. Soura E et al (2019) Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: how is it defined and what new therapeutic approaches are available? *Curr Opin Oncol* 31:461–468
17. Di Nardo L et al (2020) Molecular genetics of cutaneous squamous cell carcinoma: perspective for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34(5):932–941
18. Mulvaney PM, Schmults CD (2020) Molecular prediction of metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 32(2):129–136
19. Pickering CR et al (2014) Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 20:6582–6592
20. Hernandez-Guerrero T et al (2019) Cemiplimab for the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Drugs Today* 55:485–494
21. Migden MR et al (2018) PD-1 blockade with Cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 379:341–351
22. Rischin D et al (2020) Phase 2 study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): longer follow-up. *J Clin Oncol* 38(suppl):abstr 10018

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Deutschland setzt Digitalisierungsimpulse

© iPopba / Getty Images / iStock

Die durch das Corona-Virus und seine Eindämmungsmaßnahmen verstärkte Nutzung digitaler Werkzeuge hat in vielen Lebens- und Anwendungsbereichen große Defizite aufgezeigt – ganz besonders im Gesundheitssystem. Die aktuelle Situation hat aber auch neue Möglichkeiten eröffnet. In Deutschland will die Bundesregierung nun mit einem Fördervolumen von drei Milliarden Euro im Rahmen des „Zukunftsprogramms Krankenhäuser“ auch die digitale Infrastruktur der Krankenhäuser verbessern.

➤ Größere Folgewirkung gewünscht

Im Entwurf des Bundesgesundheitsministeriums (BMG) für ein „Krankenhauszukunftsgesetz“ (KHZG) ist die Vergabe der Fördergelder an konkrete Fortschritte bei der digitalen Infrastruktur und der IT-Sicherheit der Häuser gekoppelt. Zusätzlich sollen die Länder die Bundesmittel nur abrufen können, wenn sie oder die Krankenhausträger eigene Mittel in Höhe von 30 Prozent der Bundesmittel zuschießen. Es wird also eine Folgewirkung in größerem Ausmaß erwartet.

Gefördert werden sollen Projekte, die auf eine „digitale Infrastruktur zur besseren internen und sektorenübergreifenden Versorgung“ abzielen. Dazu zählen etwa die Einrichtung von Portalen für ein digitales Aufnahme- und Entlassmanagement, Systeme zum elektronischen Medikationsmanagement oder Projekte zum Aufbau einrichtungs- und trägerübergreifender

IT-Strukturen. Zudem sollen IT- und Cybersicherheit verbessert und Notaufnahmen räumlich und technisch aufgerüstet werden.

➤ Anreize für andere Spitäler

Ob die Förderung wirkt, soll im Rahmen einer Evaluation des „digitalen Reifegrads“ der Krankenhäuser jeweils zum 30. Juni 2021 und zum 30. Juni 2023 festgestellt werden. Die Kliniken sollen zu diesem Zweck „strukturierte Selbsteinschätzungen“ vorlegen. Daraus lasse sich nicht nur ablesen, inwieweit sich der digitale Reifegrad geförderter Kliniken verbessert habe, heißt es im Entwurf. Es lasse sich auch ermitteln, inwieweit die Förderung Anreize für die übrigen Krankenhäuser geschaffen habe, sich stärker zu digitalisieren. Sofern ein Krankenhaus keine der als förderungsfähig angesehenen digitalen Dienste bereitstellt, sollen umgekehrt Abschläge von bis zu zwei Prozent des Rechnungsbetrags für jeden voll- und teilstationären Fall mit den Krankenkassen vereinbart werden.

Krankenhäuser müssen modern und digital ausgestattet sein und verstärkt auf langfristig wirksame Ausgaben achten, um etwa für Pandemien wie Corona besser gerüstet zu sein, so das Ziel des Gesetzesvorhabens. Da das Gesamtvolumen der von den Ländern zu erbringenden Krankenhausinvestitionen zuletzt zurückgegangen sei, seien auch Investitionen in die Digitalisierung und eine moderne technische Ausstattung der Krankenhäuser nicht ausreichend erfolgt. Beim Digitalisierungsgrad der Krankenhaus-IT habe Deutschland daher „deutlichen Nachholbedarf“. Wie zahlreiche Stellungnahmen, nicht zuletzt unter der Perspektive der aktuellen Entwicklungen zur Situation des Gesundheitssystems und der Gesundheitsversorgung in Österreich zeigen, gilt das in ähnlicher Weise für Österreich.

ÄZ