

Kurzleitlinie – Plattenepithelkarzinom der Haut

Helmut Breuninger, Friedrich Bootz, Axel Hauschild, Rolf-Dieter Kortmann, Klaus Wolff, Eggert Stockfleth, Markus Szeimies, Rainer Rempel, Claus Garbe

Definition

Das Plattenepithelkarzinom (PEK) der Haut ist ein maligner Tumor, der lokal destruierend wächst aber nicht häufig metastasiert. Das Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hauttumor und er verzeichnet in der weißen Bevölkerung eine schnelle Inzidenzzunahme. Der wichtigste ätiologische Faktor ist eine chronische UV-Exposition insbesondere bei UV-empfindlichen Individuen.

Risikofaktoren für das Entstehen von Plattenepithelkarzinomen (PEK) sind aktinische Keratosen, höheres Alter, die kumulative Sonnenexposition und helle Pigmentierung. Der wichtigste Risikofaktor ist das Vorhandensein von aktinischen Keratosen. In Großbritannien wurde die altersabhängige Prävalenz von aktinischen Keratosen mit 15 % bei Männern und 7 % bei Frauen angegeben. Ein Übergang von aktinischen Keratosen in Plattenepithelkarzinome findet wahrscheinlich nur bei 5 % aller Läsionen statt. Neben der malignen Transformation durch UV-Strahlung können andere ätiologische Faktoren eine Rolle spielen. Dazu zählen chronische Wunden und Entzündungen wie Ulzera crurum, Verbrennungen, Narben, lichenoiden Erkrankungen und bullöse Dermatosen. Auch Arsenexposition und Röntgenstrahlung können die maligne Transformation auslösen. Bei Immunsupprimierten ist die Inzidenz stark erhöht und die Krankheitsverläufe sind ungünstiger. Dieses gilt für Patienten mit iatrogenen Immunsuppression nach Organtransplantation und für Immunsuppression bei malignen Erkrankungen sowie bei HIV-Infektion. Bei immunsupprimierten Patienten wird die maligne Transformation durch eine erhöhte Infektionsrate mit kanzerogenen humanen Papillomvirustypen getriggert. Genetische Syndrome mit erhöhtem Risiko für PEK sind Albinismus, XP, Muir-Torre etc.

In Mitteleuropa wurde für das Plattenepithelkarzinom eine Inzidenz von ca. 20–30 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern in den 90er Jahren ermittelt. Es tritt zu 90 % im Gesicht auf. Das Durchschnittsalter liegt derzeit bei 70 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Eine Metastasierung entwickelt sich fast immer primär lymphogen lokoregionär. Metastasierungen treten nur bei ca. 5 % der Tumorpatienten auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Metastasierung liegt bei 25–50 %.

Das klinische Erscheinungsbild ist nicht so variabel wie das des Basalzellkarzinoms, jedoch kommen Überschneidungen vor. Infiltrative Plattenepithelkarzinome können sich aus geröteten Flecken oder hyperkeratotischen Herden (aktinische Keratosen, Morbus Bowen) entwickeln. Meist handelt es sich um einen Tumor mit Krustenauflagerung oder mit Ulzeration. Plattenepithelkarzinome wachsen infiltrierend und destruierend. Die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen in situ (intraepitheliale Neoplasie, low grade und high grade) beginnt histologisch mit der Aufhebung der normal geschichteten Architektur der Epidermis und der Entwicklung zellulärer Atypien. Kommen diese nur herdförmig vor, so wird der Befund als aktinische Keratose bzw. aktinische Cheilitis eingeordnet. Durchsetzen diese Veränderungen die gesamte Epidermis, so wird der Befund als Morbus Bowen (intraepidermales Karzinom) oder Erythroplasie Queyrat (Übergangsschleimhäute) bezeichnet, beide Formen sind In-situ-Karzinome.

Invasive Plattenepithelkarzinome bestehen aus atypischen epithelialen Tumorzellformationen, die über die Epidermis hinaus in die unterliegende Dermis reichen. Die Zellen neigen wie die Zellen des Stratum spinosum der Epidermis zur Verhornung und es bilden sich Hornperlen. Die Diagnose wird mittels der Routinehistologie gestellt, für die Abgren-

zung von Basalzellkarzinomen können immunhistologische Marker wie Ber-EP4 und epitheliales Membranantigen (EMA) hilfreich sein, die beim Plattenepithelkarzinom negativ und beim Basalzellkarzinom positiv sind. Für die Abgrenzung von Karzinomen der Hautadnexen ist die immunhistologische Färbung der Zytokeratinmarker CAM-5.2 und CEA nützlich. Das Plattenepithelkarzinom der Epidermis weist histopathologisch mehrere eigenständige Formen auf. Diese basieren auf unterschiedlichen Differenzierungsmustern, die in der aktuellen histologischen Klassifizierung der WHO wie folgt aufgeführt werden:

- Spindelzelliges Plattenepithelkarzinom der Haut (aggressives Verhalten)
- Akantholytisches (pseudoglanduläres) Plattenepithelkarzinom der Haut
- Verruköses Plattenepithelkarzinom der Haut (prognostisch günstig)
- Plattenepithelkarzinom mit Hornbildung
- Lymphoepitheliomartiges Plattenepithelkarzinom der Haut

Das verruköse Plattenepithelkarzinom der Haut stellt eine besonders gut differenzierte Form des Plattenepithelkarzinoms dar, für das zwar invasives Wachstum, aber keine Fernmetastasierung beschrieben wurde. Dieser histologischen Diagnose werden auch das Epithelioma cuniculatum, die orale floride Papillomatose und die sogenannten Riesencondylomata (Buschke-Löwenstein) zugeordnet.

Noch nicht aufgenommen in die internationale Klassifikation ist das desmoplastische Plattenepithelkarzinom mit hohem Stromaanteil und schmalen Zellsträngen, das ausgeprägt infiltrativ, auch perineural oder perivaskulär wächst. Dieser Typ ist mit seiner sehr hohen Rezidiv- (25 %) und Metastasierungspotenz (50 %) vom Kollektiv der gewöhnlichen Plattenepithelkarzinome abzutrennen.

Vom invasiven Plattenepithelkarzinom muss das Keratoakanthom abgegrenzt werden, das histologische Ähnlichkeiten aufweist, aber einen eher gutartigen Verlauf nimmt. Es zeigt schnelles Wachstum und kann in Einzelfällen spontan regredieren. Charakteristisch sind die Ausbildung eines zentralen Hornpfropfes und die gute Abgrenzung gegenüber der umgebenden Dermis. Der Tumor metastasiert nicht. Das Keratoakanthom ist bei immunsupprimierten Patienten aber als Plattenepithelkarzinom anzusehen!

Diagnostik

Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt. Notwendig ist die histologische Sicherung je nach Größe des Tumors und therapeutischem Ansatz durch Inzisionsbiopsie, Exzisionsbiopsie oder therapeutische Exzision.

Neben der klinischen Untersuchung des Lymphabstromgebietes ist bei Plattenepithelkarzinomen ab einer Tumordicke von > 2 mm eine Ausbreitungsdiagnostik in Form einer Lymphknotenultraschalluntersuchung zur Abklärung einer Lymphknotenmetastasierung ratsam. Bei infiltrierend und destruierend wachsenden Karzinomen ist eine weitere Diagnostik mittels CT bzw. MRT notwendig. Bei klinischem Verdacht auf eine Fernmetastasierung werden individuell die üblichen organspezifischen Untersuchungen wie z. B. Röntgen-Thorax, Computertomographie sowie MRT etc. zur weiterführenden Diagnostik durchgeführt. Die Metastasierungsrate liegt beim Plattenepithelkarzinom je nach Kollektiv um 3–6 %.

Stadieneinteilung und Prognose

Die Ausdehnung der Hautkarzinome wird nach dem derzeit gültigen TNM-System der UICC angegeben.(Tabelle 1 und 2).

Die rein klinische Klassifizierung wird durch histopathologische Parameter wie das Grading (Bestimmung des Differenzierungsgrades) angegeben, wobei sich die vier Abstufungen nach Broders nicht bewährt haben und in der internationalen Literatur die bessere dreistufige Einteilung (gut, intermediär und schlecht differenziert) propagiert wird. Wichtiger für die Klassifizierung scheint die histologisch messbare Tumordicke und der histologische Tumortyp (z. B. desmoplastisches Plattenepithelkarzinom) zu sein. Durch sie ist eine bessere Schätzung des Metastasierungsrisikos

Tabelle 1: TNM-Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen der Haut.

TNM-Klassifikation	Tumormerkmale
TX	Primärtumor* kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ**
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung***
T2	Tumor mehr als 2 cm, nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor infiltriert tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
MX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

* Im Falle multipler simultaner Tumoren wird der Tumor mit der höchsten T-Kategorie klassifiziert und die Anzahl abgrenzbarer Tumoren in Klammern angegeben, z. B. T2.

** Tis (Carcinoma in situ): Eine Metastasierung des In-situ-Karzinoms ist ausgeschlossen.

*** T1–4 (Invasives Plattenepithelkarzinom): Der Tumor hat die Fähigkeit zur lokalen Gewebsdestruktion von Muskulatur, Knorpel und Knochen sowie zur Metastasierung. Erstere wird in der T4-Klassifikation berücksichtigt. Diese rein klinische Klassifizierung gibt nur einen ungefähren Anhalt für das Risiko eine Metastasierung zu entwickeln.

Tabelle 2: Stadieneinteilung von Plattenepithelkarzinomen (UICC 2002).

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T4	N0	M0
	jedes T	N1	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

möglich. Eine Verschlechterung der Prognose wird bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation oder nach hochdosierter Chemotherapie beobachtet. Auch Lokalrezidive werden als prognostisch schlechtes Zeichen eingestuft. Dabei bleibt offen, ob das Lokalrezidiv selbst zu dieser Verschlechterung beiträgt oder ein Zeichen des

aggressiven Wachstumsverhaltens des Tumors darstellt.

Therapie

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der Ausbreitung des Tumors (z. B. multilokulär) und nach dem histologischen Typ des Tumors. Die vollständige

chirurgische Exzision mit topografisch zugeordneter histopathologischer Kontrolle der Schnittränder (3D-Histologie) stellt die Therapie der ersten Wahl dar, sofern diese medizinisch vertretbar und weder mit erheblichen funktionellen noch ästhetischen Beeinträchtigungen verbunden ist. Liegt eine Invasion des Tumorgewebes in tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen vor (T4), folgen der Resektion ggf. aufwändige rekonstruktive oder epithetische Maßnahmen. Ist aus anatomischen oder medizinischen Gründen eine Tumoresektion nicht möglich, so ist die Strahlentherapie, evtl. in Kombination mit Chemo-/Immuntherapie, anzustreben. Bei Tumoren mit höherem Metastasierungsrisiko kann eine prophylaktische Lymphadenektomie sinnvoll sein. Die Wächterlymphknotenbiopsie kann teilweise zur Ausbreitungsdiagnostik vor allem in Rumpf- und Extremitätenlokalisation durchgeführt werden. Bei klinischem Verdacht auf Befall von regionären Lymphknoten ist eine therapeutische Lymphadenektomie der jeweiligen Region geboten, sofern der Primärtumor operativ behandelt wird.

Exzision mit topografisch orientierter histopathologischer Schnittrandkontrolle (Histographische/mikrographische Chirurgie)

Eine dauerhafte lokale Heilung kann mit relativ hoher Sicherheit (88–96 %) durch die Exzision und nachfolgender topografisch orientierter histopathologischer Schnittrandkontrolle eijolgen. Am sensitivsten ist die komplette Darstellung der dreidimensionalen Schnittränder (3D-Histologie). Sie erlaubt die Exzision des Tumors mit einer topographischen Markierung und anschließender histologischer Aufarbeitung der gesamten Exzisataussenfläche und Basis. Nachexzisionen erfolgen bis die Absetzungsgrenzen tumorfrei sind. Die Aufarbeitung kann sowohl im Kryostat- als auch im Paraffinschnittverfahren durchgeführt werden. Das Paraffinschnittverfahren ist dem Kryostat-schnittverfahren in seiner Aussagefähigkeit überlegen. Die Indikation für dieses Verfahren ist besonders gegeben bei Rezidivtumoren, bei infiltrativen Tumoren und bei Tumoren in schwierigen Lokalisationen insbesondere im Gesicht. Bei ausgedehnten Tumoren und bei Tumoren in schwieriger Lokalisation oder unklarer Abgrenzung ist es anzustreben,

dass der Defekt ggf. bis zum Nachweis der kompletten Entfernung aller Tumorangeile offen gelassen wird. Peritumorale präkanzeröse Veränderungen sind in den Therapieplan, nicht zwingend jedoch in die Exzision mit einzubeziehen. Die anschließende Defektrekonstruktion mit Nahlappenplastiken kann in vielen Fällen nur einmal erfolgen und sollte deshalb erst nach histologischer Bestätigung der vollständigen Tumorentfernung erfolgen. Die Defektrekonstruktionen erfolgen nach allgemein anerkannten plastisch rekonstruktiven Methoden.

Dieses Verfahren bietet also sowohl Vorteile hinsichtlich der Sicherheit als auch des ästhetischen Ergebnisses. Beim desmoplastischen Typ bedarf es, über die festgestellten tumorfreien Schnittränder hinaus, noch einer zusätzlichen Sicherheitsnachresektion von ca. 5 mm.

Andere lokale Therapieverfahren

Die Exzision mit stichprobenartiger histologischer Kontrolle ist mit einer geringeren Aussagekraft hinsichtlich der Vollständigkeit der Exzision verbunden. Daher müssen größere Sicherheitsabstände eingehalten werden.

Besondere klinische Situationen (Feldkanzerisierung, zahlreiche frühinvasive Tumoren) erlauben auch den Einsatz operativer und destruktiver Verfahren ohne histologische Kontrolle bei allen makroskopisch sichtbaren Läsionen. Hierzu gehören die Kürettage mit Elektrodesikkation, die Kryotherapie, die photodynamische Therapie, Lasertherapien und die Flachexzision. Allerdings ist bei immunsupprimierten Patienten besondere Vorsicht geboten, da bei diesen auch unscheinbare Tumoren zu rascher Progredienz und Tiefeninfiltration neigen.

Strahlentherapie

Die Ergebnisse der Strahlentherapie beim Plattenepithelkarzinom der Haut sind insbesondere bei kleinen Tumoren mit denen einer konventionellen Exzision vergleichbar, wobei die Tumorkontrollraten zwischen 70 und 100 % angegeben werden. Aufgrund der besseren Ergebnisse der histographischen Chirurgie bei Tumoren im Gesichts-, Hals- und Handbereich ist die Operation jedoch immer dann vorzuziehen, wenn eine vollständige Resektion des Tumors erwartet werden kann. Abzuwägen bleibt die primäre Indikationsstellung zur

Strahlentherapie, wenn chirurgisch ein ungünstiges ästhetisches Resultat zu erwarten ist. Bei Inoperabilität oder Non-in-sano-Resektion besteht die Indikation einer Strahlenbehandlung. Dies gilt auch für die Karzinome der Hautanhangsgebilde. Bei zu erwartender R1-, R2-Resektion, oder wenn eine Nachresektion nicht möglich ist, kann einer alleinigen oder zusätzlichen Bestrahlung der Vorzug gegeben werden.

Die elektive Bestrahlung der regionären Lymphabstromgebiete führt zu keiner Prognoseverbesserung. Die regionären Lymphabstromgebiete ipsilateral sollten bei inoperablen Lymphknotenmetastasen, Rezidivmetastasen sowie ab einer pN2-Klassifikation einer Strahlenbehandlung unterzogen werden. Die Brachytherapie kann eine sinnvolle Alternative zur konventionellen Strahlentherapie darstellen. Eine Strahlenbehandlung bei Karzinomen auf vorgeschädigter Haut und bei immunsupprimierten Patienten ist im Hinblick auf Indikationsstellung und Strahlendosis kritisch zu bewerten. Plattenepithelkarzinome an Ohr oder Nasenspitze sollten primär nicht bestrahlt, sondern einer chirurgischen Therapie zugeführt werden.

Chemotherapie

Die Mehrzahl der Patienten, bei denen Karzinome der Haut im Stadium III oder IV auftreten, ist bereits älter als 70 Jahre, und je nach Allgemeinzustand kann nicht bei allen Patienten eine Chemotherapie durchgeführt werden. Die Ansprechraten von Plattenepithelkarzinomen der Haut in den klinischen Stadien III und IV auf chemotherapeutische Behandlungen sind hoch und liegen bei bis zu 80 %. Die Behandlung ist aber nicht kurativ und die Patienten erleiden in aller Regel ein Rezidiv. Die Remissionsraten betragen bei Monotherapie mit Methotrexat ca. 20–40 % und sind bei der Verwendung von Polychemotherapieschemata deutlich höher (50–80 %). Hinsichtlich der Überlebenszeit scheint die Anwendung der kombinierten Schemata gegenüber der Monotherapie mit Methotrexat keine Vorteile zu bieten. Auch die Anwendung der Immuntherapie mit Interferonen, insbesondere in Kombination mit Retinoiden, ist zu erwägen. Da kein Standardschema existiert, sollte eine Chemo- bzw. Immuntherapie möglichst im Rahmen von Studien erfolgen.

Zur Vermeidung von Toxizitäten sollte die Chemotherapie bei älteren Patienten von einer intensiven Supportivtherapie begleitet werden. Insbesondere bei einer eingeschränkten Nieren oder Leberfunktion müssen die Dosen angepasst werden und bei aggressiven Kombinationstherapien kann der Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren notwendig werden. Überdies ist auf eine ausreichende Antiemese und Schmerztherapie zu achten.

Nachsorge

Die Nachsorge kann risikoadaptiert erfolgen. Bei High-risk-Tumoren sollte sie mindestens 4 Jahre betragen. Die Nachsorgeuntersuchungen sind vorwiegend klinische Untersuchungen zur Beurteilung des lokoregionären Befundes. Eine Sonographie der regionären Lymphknoten wird bei unklarem oder schwierig zu erhebendem Palpationsbefund durchgeführt. Bei Tumoren mit niedrigem Metastasierungsrisiko werden halbjährliche Nachsorgeuntersuchungen bis zum 5. postoperativen Jahr durchgeführt. Bei Tumoren mit hohem Metastasierungsrisiko, einschließlich der Patienten mit Immunsuppression, Organtransplantation und Mehrfachtumoren, erfolgen in den ersten zwei Jahren alle drei Monate klinische Untersuchungen gegebenenfalls mit Sonographie der regionären Lymphknoten, anschließend bis zum 3. Jahr halbjährliche klinische Kontrollen. Die Indikation für weitere Untersuchungen stellt sich je nach Befund. Wichtig ist die Aufklärung des Patienten und, abhängig von der Compliance, eine ausführliche Anleitung zur Selbstuntersuchung.

Verfahren zur Konsensbildung

Aktualisierte Kurzfassung erstellt im Juli bis September 2007 in interdisziplinärer Kooperation im Auftrag der Deutschen

Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, basierend auf den „Interdisziplinären Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren“ (C. Garbe, ed.), Kapitel „Deutsche Leitlinie Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider“ mit den Autoren Helmut Breuninger, Tübingen; Friedrich Bootz, Bonn; Hans-Peter Howaldt, Gießen; Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig; Klaus-Dietrich Wolff, München, und Claus Garbe, Tübingen.

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. C. Garbe, Universitäts-Hautklinik Tübingen.

Autoren: Helmut Breuninger, Universitäts-Hautklinik Tübingen; Friedrich Bootz, Universitäts-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Bonn; Axel Hauschild, Universitäts-Hautklinik Kiel; Rolf-Dieter Kortmann, Universitätsklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Leipzig; Klaus Wolff, Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinikum re. der Isar; Eggert Stockfleth, Universitäts-Hautklinik, Charité Berlin; Markus Szeimies, Universitäts-Hautklinik Regensburg; Rainer Rempel, Hautklinik Kassel; Claus Garbe, Universitäts-Hautklinik Tübingen.

Nächste Aktualisierung geplant: Frühjahr 2010.

Der Leitlinienkoordinator wird außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich ist, wird die aktualisierte Version der Leitlinie unter www.krebsgesellschaft.de, www.ado-homepage.de und unter www.awmf.org veröffentlicht.

Interessenkonflikt

Helmut Breuninger: Kein Interessenkonflikt; Axel Hauschild:

Professor Hauschild war in den vergangenen zwei Jahren beratend tätig für die folgenden Firmen, oder hat von diesen Vortragshonorare erhalten:

- MEDA Pharma (Germany)
- Abraxis Oncology (USA)
- BayerSchering (Germany/USA)
- BMS (USA, Europe)
- Celgene (Europe)
- essex pharma/Schering-Plough (Germany, USA)
- Galderma Deutschland
- Genta (USA)
- GSK (USA, Europe)
- Hermal (Germany)
- La Roche-Posay (Germany)
- Merck (Germany)
- Onyx (USA)
- Pfizer (USA, Germany)
- Roche Pharma (Germany)
- Synta (USA)

die anderen Autoren haben Keine Interessenkonflikte angegeben.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Helmut Breuninger

Universitäts-Hautklinik

Liebermeister Straße 25

D-72076 Tübingen

Tel.: +49-70 71-29-84 59 0

Fax: +49-70 71-29-45 88

E-Mail:

helmut.breuninger@med.uni-tuebingen.de

Literatur

- 1 Breuninger H, Sebastian G, Kortmann RD, Wolff KD, Bootz F, Garbe C (2005) Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider. In: Garbe C (Hrsg.) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 12–22.
- 2 Miller SJ et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 506–529.