

# Leitlinie Plattenepithelkarzinom

## Definition

Das Plattenepithelkarzinom der Haut (Spinaliom, Stachelzellkarzinom) und des Unterlippenrotes ist ein maligner Tumor, der lokal destruierend wächst, aber nicht häufig metastasiert (etwa 6 %). Er tritt zu 90 % im Gesicht auf. Das Durchschnittsalter liegt bei 70 Jahren. Bei Immunsupprimierten ist die Inzidenz stark erhöht und die Krankheitsverläufe sind ungünstiger. Eine Metastasierung entwickelt sich zuerst immer lymphogen lokoregionär. Die Letalität ist insgesamt gering. Das Tumorwachstum beginnt meist mit einer Präkanzerose (solare/aktinische Keratose) oder auf chronisch vorgeschädigter Haut (Tabelle 1). Auch onkogene Viren auf dem Boden von Condylomata acuminata können Karzinome induzieren.

Das verruköse Karzinom ist eine seltene Sonderform eines hochdifferenzierten Plattenepithelkarzinoms. Es umfasst die klinischen Entitäten Papillomatosis cutis carcinoides, Epithelioma cuniculatum, floride orale Papillomatose und den Buschke-Löwenstein-Tumor.

Tabelle 1. Klinische Befundkonstellationen, die häufig mit Plattenepithelkarzinomen assoziiert sind

- Chronischer Lichtschaden bei hellem Hauttyp und dem gleichzeitigen Vorliegen multipler aktinischer Keratosen
- Chronische Radiodermatitis mit Röntgenkeratosen
- Arsenkeratosen sind häufig mit multiplen Rumpfhautbasaliomen assoziiert
- Teerkeratosen
- Buschke-Hitzemelanose (Erythema ab igne)
- Straffe Narben, zum Beispiel Verbrennungsnarben
- Chronische Dermatosen wie Lupus vulgaris, chronisch diskoider Lupus erythematodes, Lichen ruber mucosae, Lichen sclerosus et atrophicus, Epidermolysis bullosa dystrophica, Porokeratose oder auch Ulcera cruris (Majolin-Ulcus)
- Genodermatosen wie Xeroderma pigmentosum, Epidermodysplasia verruciformis (Lewandowski-Lutz)
- Immunsupprimierte Patienten
- Langzeit-PUVA-Patienten

## Diagnostik

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

Die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen in situ beginnt mit der Aufhebung der normal geschichteten Architektur der Epidermis und der Entwicklung zellulärer Atypien als aktinische Keratose. Morbus Bowen (intraepidermales Karzinom) oder

Erythroplasie Queyrat (Übergangsschleimhäute) 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, je nach Differenzierungsgrad des Karzinoms, zur Verhornung und Bildung sog. Hornperlen.

Neben der klinischen Untersuchung des Lymphabflussgebietes 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 oder MRT zur weiterführenden Diagnostik durchgeführt.

## Stadieneinteilung und Prognose

Die Metastasierungsrate liegt beim Plattenepithelkarzinom um 6 %. Im derzeit gültigen TNM-System der UICC ist eine TNM-Klassifikation für Hautkarzinome angegeben. Diese Einteilung erscheint allerdings nach heutigen Maßstäben als vereinfacht und schöpft die Möglichkeiten für die Prognoseschätzung nicht aus. Die rein klinische Klassifizierung wird durch histopathologische Parameter wie das Grading (Bestimmung des Differenzierungsgrades, Tabelle 2) oder die histologisch messbare Tumordicke (Tabelle 3) und den histologischen Tumortyp (z. B. desmoplastisches Plattenepithelkarzinom) ergänzt. Insbesondere durch die Beurteilung der Tumordicke ist eine bessere Schätzung des Metastasierungsrisikos möglich.

**Tabelle 1. TNM-Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen der Haut**

<b>TNM</b>	<b>Tumormerkmale</b>
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 2 cm bis ≤ 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 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	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Tabelle 2. Stadieneinteilung von Plattenepithelkarzinomen nach UICC 2002**

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

**Tabelle 3. Histopathologische Prognoseklassifizierung nach Tumordicke**

pT-Kategorie	Definition der Prognosegruppe	Metastasierungsrate
pT1-3a	Begrenzt auf Dermis und Tumordicke < 2 mm	0 %
pT1-3b	Begrenzt auf Dermis und Tumordicke ≥ 2 mm, <5 mm	ca. 6 %
pT1-3c	Invasion der Subkutis und/oder Tumordicke ≥ 5 mm	ca. 20 %
pT4a	Infiltration tiefer extradermaler Strukturen (T4): < 5 mm	ca. 25 %
pT4b	Infiltration tiefer extradermaler Strukturen (T4): ≥ 5 mm	bis ca. 40 %

pT1-3 sind entsprechend der TNM-Klassifikation durch die Tumorgöße bestimmt: pT1: 2 cm oder weniger, pT2: mehr als 2 bis 5 cm, pT3: mehr als 5 cm in größter Ausdehnung.

**Tabelle 4. Histopathologisches Grading von Plattenepithelkarzinomen**

UICC 2002	Brodors	Anteil undifferenzierter Tumorzellen in %
GX		Dieser Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Grad I	Gut differenziert < 25
G2	Grad II	Mäßig differenziert < 50
G3	Grad III	Schlecht differenziert

	< 75
--	------

Eine Verschlechterung der Prognose wird bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation oder nach hochdosierter Chemotherapie beobachtet. Auch Lokalrezidive werden als prognostisch schlechtes Zeichen eingestuft. Die Lokalisation beeinflusst ebenfalls die Prognose, wobei Ohrhelix und Unterlippenrot eine schlechtere Prognose aufweisen.

Der klinische Verlauf des verrukösen Karzinoms ist relativ gutartig, was sich auch in einer hochdifferenzierten epithelialen Proliferation histologisch widerspiegelt. Ätiopathogenetisch spielen bestimmte humane Papillomvirustypen mit onkogener Potenz dabei eine wichtige Rolle.

## Therapie

Die operative Therapie mit histologischer Absicherung stellt das Standardvorgehen in der lokalen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen dar. Im Gesicht und insbesondere beim infiltrativen desmoplastischen Typ muss immer eine Nachoperation bis zum Nachweis tumorfreier Schnittränder durchgeführt werden. Die Behandlungsergebnisse der sog. blinden Therapiemodalitäten (Strahlen-, Kryotherapie etc.) sind schlechter und je nach behandeltem Krankengut sehr unterschiedlich. Da das Plattenepithelkarzinom der Haut eher selten metastasiert und das Durchschnittsalter der Patienten hoch ist, wird von bestimmten High-risk-Fällen abgesehen keine prophylaktische Lymphknotendissektion empfohlen. Als Alternative kann die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zur Anwendung kommen.

### Mikrographische Chirurgie

Eine dauerhafte lokale Heilung wird mit relativ hoher Sicherheit (88–96 %) durch die mikrographische Chirurgie erreicht, d. h. die sparsame chirurgische Exzision (3–5 mm Sicherheitsabstand) des Tumors mit einer nachvollziehbaren Markierung und anschließender lückenloser histologischer Aufarbeitung der Exzisatschnittränder. Damit ist eine topographische Zuordnung subklinischer Ausläufer möglich mit Durchführung entsprechender Nachexzisionen, bis die Exzidataußenfläche tumorfrei ist. Dieses Verfahren bietet sowohl Vorteile hinsichtlich der Sicherheit als auch des kosmetischen Ergebnisses. Beim desmoplastischen Typ bedarf es, über die festgestellten tumorfreien Schnittränder hinaus, noch einer zusätzlichen Sicherheitsnachresektion von ca. 5 mm.

### Konventionelle Chirurgie

Die konventionelle Chirurgie mit stichprobenartiger histologischer Kontrolle muss wegen der lokalen Infiltration der Plattenepithelkarzinome der Haut mit einem etwas höheren Rezidivrisiko rechnen (5–53 %), auch wenn große Sicherheitsabstände (1 cm und mehr) zu Lasten des Patienten eingeplant werden.

### Andere lokale Therapieverfahren

Die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff nach dem Kontakt- oder offenen Sprayverfahren bei  $-196^{\circ}\text{C}$  ist ohne histologische Kontrolle keine echte Alternative, t jedoch insbesondere bei Präkanzerosen und Carcinomata in situ, kleinen und auch oberflächlichen Tumoren vor allem bei Patienten höheren Alters anwendbar.

Eine flache Shave-Exzision mit nachfolgender histologischer Kontrolle ist bei Präkanzerosen und oberflächlichen Tumoren möglich. Werden dann infiltrierend wachsende und zur Tiefe nicht vollständig erfasste Tumoranteile gefunden, ist eine Nachexzision notwendig.

Beim Plattenepithelkarzinom der Haut ist die primäre (alleinige) Strahlentherapie wegen vergleichbarer Ergebnisse eine gute Alternative zur konventionellen operativen Therapie. Bei Inoperabilität oder postoperativer mikroskopischer oder makroskopischer Resektion non in sano (R1- oder R2-Resektion) sowohl bei Primär- als auch Rezidivtumoren besteht die Indikation einer Strahlenbehandlung. Dies gilt auch für die Karzinome der Hautanhangsgebilde. Ebenso besteht die Indikation zur Strahlenbehandlung bei inoperablen Metastasen oder Rezidivmetastasen und bei solchen mit Kapselüberschreitendem Wachstum oder Lymphgefäßinvasion.

Entsprechend der Tumorausdehnung und -lokalisierung ist zu entscheiden, ob mittels Elektronen- oder Photonenbestrahlung behandelt werden sollte. Abhängig von Größe, Lokalisation und Nähe zu strahlenempfindlichen Organen sollte die Einzeldosis 2-4 Gy zwei- bis fünfmal pro Woche betragen. Die Gesamtdosis sollte 50–60 Gy betragen.

Die lokale Therapie mit 5-Fluorouracil in Creme (Efudix®), die fotodynamische Therapie und die Ablation mittels Laser sollten nach histologischer Sicherung auf In-situ-Tumoren beschränkt bleiben.

### **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 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.

### **Nachsorge**

Rezidive und Metastasen treten in der Regel innerhalb von fünf Jahren, in der Mehrzahl innerhalb der ersten zwei Jahre auf. Die Metastasierung ist immer primär lymphogen lokoregionär. Deshalb richtet sich die Nachsorge vorwiegend auf das Gebiet des früheren Primärtumors und sein Lymphabflussgebiet. Eine Risikogeschichtete fünfjährige Nachsorge kann mit nachfolgenden Intervallen empfohlen wer-

den (Tabelle 4).

**Tabelle 4. Nachsorge beim primären Plattenepithelkarzinom der Haut**

<b>Risikogruppe</b>	<b>1. Jahr</b>	<b>2. Jahr</b>	<b>3. Jahr</b>	<b>4. Jahr</b>	<b>5. Jahr</b>
Low risk ( $\leq 2$ mm TD)	2x	2x	2x	2x	2x
High risk ( $> 2$ mm oder desmoplastischer Typ $< 2$ mm TD)	4x	4x	2x	2x	2x

(TD = Tumordicke)

Die Nachsorgeuntersuchungen bestehen vorwiegend aus der klinischen Untersuchung. Eine Sonographie der regionären Lymphknoten ist nur bei unklarem oder schwierig zu erhebendem Palpationsbefund erforderlich. Wichtig sind die Aufklärung des Patienten und eine ausführliche Anleitung zur Selbstuntersuchung, soweit dies vom Alter des Patienten her möglich ist.

Literatur:

Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften

[www.awmf.de](http://www.awmf.de)