

Plattenepithelkarzinom

S2k Kurzleitlinie – Plattenepithelkarzinom der Haut

Helmut Breuninger¹, Thomas Eigentler¹, Friedrich Bootz², Axel Hauschild³, Rolf-Dieter Kortmann⁴,
 Klaus Wolff⁵, Eggert Stockfleth⁶, Rolf-Markus Szeimies⁷, Rainer Rompel⁸, Claus Garbe¹, Stephan Grabbe⁹

- (1) Universitäts-Hautklinik, Tübingen
- (2) Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Chirurgie, Universitätsklinikum Bonn
- (3) Universitäts-Hautklinik, Kiel
- (4) Universitäts-Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Leipzig
- (5) Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinikum rechts der Isar, München
- (6) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité, Berlin
- (7) Klinik für Dermatologie und Allergologie, Knappschafts-Krankenhaus Recklinghausen
- (8) Hautklinik, Klinikum Kassel
- (9) Hautklinik, Universitätsmedizin Mainz

Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

ADO-Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. Stephan Grabbe, Mainz
 Version 3/2012

Einleitung

Statements

Das Plattenepithelkarzinom der Haut (PEK) ist ein maligner Tumor, der lokal destruierend wächst, aber lediglich bei etwa 5 % der Patienten metastasiert.

Das Plattenepithelkarzinom der Haut entsteht zumeist auf dem Boden einer Präkanzerose (aktinische Keratose, Leukoplakie, Morbus Bowen, Erythroplasie Queyrat), kann aber auch auf chronisch entzündlich veränderter Haut (Radioderm, chronische Wunde, chronisch-entzündliche Hauterkrankung) oder de novo aus klinisch normaler Haut entstehen.

Der wichtigste ätiologische Faktor für das Entstehen eines Plattenepithelkarzinoms der Haut ist chronische UV-Exposition. Daneben sind Karzinogene, chronische Wunden und Entzündungen der Haut, ionisierende Strahlen, HPV, Immunsuppression sowie eine genetische Disposition von potenzieller pathogenetischer Bedeutung.

Das Plattenepithelkarzinom der Haut (PEK) ist ein maligner Tumor, der lokal destruierend wächst, aber nicht häufig metastasiert. Das Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hauttumor und verzeichnet in der kaukasischen Bevölkerung eine schnelle Inzidenzzunahme [1]. Im Krebsregister von Schleswig-Holstein wurden für das Plattenepithelkarzinom Inzidenzraten von 21,8 (rohe Rate) bzw. 18,2 (altersstandardisiert) für Männer sowie 17,2 (rohe Rate) bzw. 8,5 (altersstandardisiert) für Frauen ermittelt [2]. Es tritt zu 90 % im Kopf- und Gesichtsbereich auf. Das Durchschnittsalter liegt bei rund 70 Jahren [3]. Metastasen treten bei ca. 5 % der Tumorpatienten auf und sind primär lymphogen [3]. Die mediane Überlebenszeit bei Metastasierung liegt bei rund 2 Jahren [4].

Der wichtigste ätiologische Faktor ist chronische UV-Exposition, insbesondere bei UV-empfindlichen Individuen [1]. Risikofaktoren für das Entstehen von Plattenepithelkarzinomen sind aktinische Keratosen, höheres Alter, die kumulative Sonnenexposition und helle Pigmentierung [3, 5, 6]. Der wichtigste Risikofaktor ist das Vorhandensein von

aktinischen Keratosen [6]. Ein Übergang von aktinischen Keratosen in invasive Plattenepithelkarzinome findet selten, wahrscheinlich nur bei bis zu 5 % aller Läsionen statt [6, 7]. 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, lichenoider 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, Xeroderma pigmentosum, Muir-Torres-Syndrom, Epidermolysis bullosa hereditaria etc.

Klinisches Bild**Statements**

Das klinische Bild eines Plattenepithelkarzinoms der Haut kann viestaltig sein und entspricht zumeist dem einer hyperkeratotischen Plaque oder einem flachen Ulkus mit erheblichem Randwall.

Eine Unterscheidung zwischen einem frühinvasiven Plattenepithelkarzinom der Haut und einer hyperkeratotischen aktinischen Keratose ist allein aufgrund des klinischen Bilds oft nicht möglich, so dass im Zweifel eine histologische Untersuchung oder eine primäre Therapie wie bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms durchgeführt werden sollte. Dies gilt insbesondere für Patientengruppen mit erhöhtem Metastasierungsrisiko.

Obwohl das Keratoakanthom aufgrund seiner raschen Wachstumsprogression und halbkugeligen Wuchsform klinisch zumeist vom Plattenepithelkarzinom der Haut abgegrenzt werden kann, ist eine sichere klinische und/oder histologische Differenzierung in Einzelfällen schwierig. Auch hier sollte im Zweifel eine histologische Untersuchung oder eine primäre Therapie wie bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für Patientengruppen mit erhöhtem Metastasierungsrisiko.

Empfehlung

Sofern das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms der Haut klinisch nicht eindeutig ausgeschlossen werden kann, soll eine histologische Untersuchung veranlasst werden, insbesondere zur Abgrenzung von einer aktinischen Keratose, eines Keratoakanthoms oder einer anderen benignen oder malignen Neoplasie der Haut.

Das klinische Erscheinungsbild ist nicht so variabel wie das des Basalzellkarzinoms, jedoch kommen Überschneidungen vor. Plattenepithelkarzinome können sich de novo oder aus Vorläuferläsionen wie geröteten oder hyperkeratotischen Plaques, aktinischen Keratosen (Präkanzerosen), Morbus Bowen, Erythroplasie Queyrat) entwickeln. Meist handelt es sich um Tumoren, die

im weiteren Verlauf Krustenauflagerungen oder Ulzeration aufweisen können. 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. am Unterlippenrot als aktinische Cheilitis (intraepitheliale Neoplasie) eingeordnet. Durchsetzen diese zytologisch bowenoid transformierten, atypischen Keratinozyten die gesamte Epidermis, so wird der Befund als Morbus Bowen (intraepidermales Karzinom) oder und an den Übergangsschleimhäuten als Erythroplasie Queyrat bezeichnet, beide Formen sind intraepitheliale Neoplasien oder in situ-Karzinome.

Das verruköse Plattenepithelkarzinom der Haut stellt eine besonders gut differenzierte Form des Plattenepithelkarzinoms dar, für das zwar invasives Wachstum, aber extrem selten 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, manchmal auch perineural oder perivaskulär wächst. Dieser Typ ist mit seiner sehr hohen Rezidiv- (ca. 25 %) und Metastasierungspotenz (ca. 10 %) vom Kollektiv der gewöhnlichen Plattenepithelkarzinome abzutrennen [8].

Vom invasiven Plattenepithelkarzinom muss das Keratoakanthom abgegrenzt werden, das histologische Ähnlichkeiten aufweist, aber einen 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. Die Abgrenzung zum PEK kann sehr schwierig sein. Obwohl das Keratoakanthom aufgrund seiner raschen Wachstumsprogression und halbkugeligen Wuchsform klinisch zumeist vom Plattenepithelkarzinom der Haut abge-

grenzt werden kann, ist eine sichere klinische und/oder histologische Differenzierung in Einzelfällen schwierig. Auch hier sollte im Zweifel eine histologische Untersuchung oder eine primäre Therapie wie bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für Patientengruppen mit erhöhtem Metastasierungsrisiko. Das Keratoakanthom metastasiert nicht. Bei Patienten, die mit einem selektiven BRAF-Inhibitor (z. B. Vemurafenib) behandelt werden, sind ebenfalls regelmäßig Keratoakanthome bevorzugt an chronisch UV-exponierten Arealen beschrieben worden [9].

Diagnostik, Histologie**Empfehlungen**

- Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms der Haut soll eine Biopsie der Läsion durchgeführt werden. Präoperativ soll der maximale Längsdurchmesser der Läsion bestimmt werden. Die Sicherung der Diagnose erfolgt mittels Histologie im H/E-Schnitt. Nur in Ausnahmefällen sind immunhistochemische Spezialuntersuchungen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung erforderlich.
- Der histologische Befund soll neben der Diagnose zusätzlich folgende Angaben enthalten:
 - histologischer Tumortyp (bei speziellen Subtypen des Plattenepithelkarzinoms)
 - maximaler Längsdurchmesser
 - histologische Tiefenausdehnung (maximaler vertikaler Tumordurchmesser in mm)
- Resektionsränder mikroskopisch im Gesunden/knapp im Gesunden, ggf. unter Angabe des minimalen Abstands des Tumors vom Resektionsrand/nicht im Gesunden.
- Molekularbiologische Untersuchungen, z. B. der Nachweis von onkogenen HPV-Viren, sind Spezialfällen vorbehalten und in der klinischen Routine nicht erforderlich.
- Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms der Haut soll die Erstuntersuchung auch die Inspektion des gesamten Hautorgans sowie die Palpation der regionären Haut und Lymphknotenstationen umfassen.

- Ab einer vertikalen Tumordicke von > 2 mm sollte eine Ausbreitungsdiagnostik in Form einer Lymphknotenultraschalluntersuchung zur Abklärung einer Lymphknotenmetastasierung veranlasst werden.

Darüber hinausgehende apparative Untersuchungen zur Ausbreitungsdiagnostik sind i. d. R. nicht erforderlich. Diese können jedoch in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und/oder weiteren Risikofaktoren insbesondere bei großen Primärtumoren zum Ausschluss einer lokoregionären Infiltration oder einer Metastasierung notwendig werden.

Die Diagnose wird in der Regel klinisch vermutet. 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 vertikalen Tumordicke von > 2 mm eine Ausbreitungsdiagnostik in Form einer Lymphknotenultraschalluntersuchung ratsam. Bei infiltrierendem und destruierendem wachsenden Karzinomen ist eine weitere lokale apparative Diagnostik notwendig. Bei nachgewiesener Lymphknotenmetastase werden individuell die üblichen organspezifischen apparativen Untersuchungen zur weiterführenden Diagnostik durchgeführt.

Die Sicherung der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Haut erfolgt mittels Histologie. 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 bei gut differenzierten Tumoren Hornperlen. Die Diagnose wird mittels der Routinehistologie gestellt, für die Abgrenzung von Basalzellkarzinomen können immunhistologische Marker wie Ber-EP4 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 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),
- akantolytisches (pseudoglanduläres) Plattenepithelkarzinom der Haut,
- verruköses Plattenepithelkarzinom der Haut (prognostisch günstig),
- Plattenepithelkarzinom mit Hornbildung,
- lymphoepitheliomartiges Plattenepithelkarzinom der Haut.

Klassifikation und Prognose

Statements

Zur Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms der Haut stehen die derzeit gültigen TNM-Systeme der UICC [2009] oder der AJCC [2010] zur Verfügung.

Gegenwärtig scheint eine Klassifizierung für das Plattenepithelkarzinom der Haut jedoch noch nicht ausgereift zu sein. Traditionell erfolgt eine klinische Einteilung in Low-Risk-Tumoren von ≤ 2 cm und High-Risk-Tumoren von > 2 cm Tumordurchmesser. Neue Daten deuten darauf hin, dass die Angabe der maximalen vertikalen Tumordicke eine bessere Abschätzung des Metastasierungsrisikos ermöglichen könnte.

Das Plattenepithelkarzinom der Haut metastasiert fast immer zunächst in die lokoregionalen Lymphknoten. Ein weiterer bevorzugter Metastasierungs-ort ist die Lunge.

Die Prognose des solar induzierten Plattenepithelkarzinoms der Haut ist exzellent (< 5 % Metastasierungs-wahrscheinlichkeit). Derzeit ist noch unklar, ob bestimmte histologische Typen (Entdifferenzierung oder desmoplastischer Typ), Lokalisationen (Ohr, nicht UV-exponierte Hautareale) oder ätiologische Faktoren (Plattenepithelkarzinom auf chronischer Wunde oder mit ionisierender Strahlung bestrahlter Haut) ein erhöhtes Risiko der Metastasierung und damit eine schlechtere Prognose haben. Chronisch immunsupprimierte Patienten sowie Patienten mit bestimmten Erbkrankheiten (z. B. Xeroderma pigmentosum, Albinismus, Torre-Muir-Syndrom, Epidermolysis bullosa hereditaria) haben ein erhöhtes Risiko sowohl für das Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms der Haut als auch für dessen Metastasierung.

Empfehlung

Die Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms der Haut kann entsprechend den derzeit gültigen TNM-Systemen der UICC [2009] (Tabelle 1) oder der AJCC [2010] erfolgen.

Zur besseren Abschätzung des Metastasierungsrisikos kann die Angabe der maximalen vertikalen Tumordicke zusätzlich ratsam sein.

Die Klassifikation der Hautkarzinome kann entsprechend den derzeit gültigen TNM-Systemen der UICC [2009] (Tabelle 1) [10] oder der AJCC [2010] (Tabelle 2) [11] erfolgen.

Beide Klassifikationen teilen nach klinischen bzw. radiologischen Parametern ein. Die T1-Kategorie wird in beiden Klassifikationen durch die horizontale Tumorgroße (≤ 20 mm) und die T2-Kategorie (> 20 mm) definiert. In der AJCC-Klassifikation wird die T1-Kategorie noch mittels 6 zusätzlichen „High-Risk“-Faktoren, eingeteilt nach klinischen und histologischen Kriterien, ergänzt. Bei den T3- und T4-Kategorien gibt es zwischen UICC und AJCC ebenso Unterschiede. Bei keiner der Klassifikationen werden prognostische Angaben gemacht wie etwa die zu erwartende Rate von Metastasierungen.

Mehr Evidenz für die Klassifizierung scheint die histologisch messbare vertikale Tumordicke zu haben. Durch sie ist eine bessere Schätzung des Metastasierungsrisikos möglich (Tabelle 3) [3]. Die Metastasierungsrate liegt beim Plattenepithelkarzinom je nach Kollektiv um 3–6 % [3]. Eine Verschlechterung der Prognose wird bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation oder nach hochdosierter Chemotherapie beobachtet. Lokalrezidive sind beim desmoplastischen Typ ca. 20-mal häufiger als beim gewöhnlichen Typ [8]. 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.

Auch in der N-Kategorie gibt es Unterschiede in den Klassifizierungen von UICC und AJCC. Insbesondere teilt die AJCC die N2-Kategorie in drei

Tabelle 1: TNM-Klassifikation von invasiven Plattenepithelkarzinomen der Haut entsprechend der UICC (2009/2010) (ohne Lider, Penis und Vulva).

UICC-TNM-Klassifikation	
<i>T-Klassifikation</i>	
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter horizontaler Ausdehnung
T2	Tumor > 2 cm in größter horizontaler Ausdehnung
T3	tiefe Infiltration (Skelettmuskel, Knorpel, Knochen) ¹
T4	Infiltration der Schädelbasis bzw. Wirbelsäule
<i>N-Klassifikation</i>	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	solitäre Lymphknotenmetastase, maximaler Durchmesser < 3 cm
N2	solitäre Lymphknotenmetastase, maximaler Durchmesser ≥ 3 cm bis max. 6 cm
	multiple Lymphknotenmetastasen, alle mit einem max. Durchmesser ≤ 6 cm
N3	Lymphknotenmetastase mit einer Durchmesser > 6 cm
<i>M-Klassifikation</i>	
M0	keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

¹Nicht klassifiziert ist die Infiltration der mimischen Muskulatur

Untergruppen ein. Hier führt eine kontralaterale oder bilaterale Metastasierung zu einem Upstaging. Man beachte aber, dass im Kopf-Hals-Bereich in 7 % primär ein kontralateraler oder bilateraler Lymphabfluss vorhanden ist [12]. Eine Mikrometastasierung, wie sie bei der Sentinel-Lymphknotenbiopsie zu finden ist wird nur in der UICC-Klassifikation berücksichtigt (mi). Nicht unterschieden wird zwischen intranodaler gegenüber einer kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasierung.

Gegenwärtig scheint eine Klassifizierung für das Plattenepithelkarzinom der Haut noch nicht ausgereift zu sein. Herauskristallisiert hat sich eine klinische Einteilung zwischen ≤ 2 cm und mehr als 2 cm Tumordurchmesser. Zur besseren Abschätzung des Metastasierungsrisikos ist es ratsam die vertikale Tumordicke heranzuziehen. Zusätzliche Risikofaktoren für eine Metastasierung sind eine Immunsuppression des Patienten, Tumorlokalisation am Ohr [13] oder des Unterlippenrots, Entdifferenzierung oder desmoplastischer Typ.

Auch die Einteilung der Stadien (Tabelle 4) entspricht nicht evidenzbasierter Studien.

Therapie

Lokoregionäre Therapie

Statement

Verschiedene histologische Subtypen des Plattenepithelkarzinoms der Haut wurden beschrieben. Derzeit ist keine hinreichend evidenzbasierte Aussage darüber möglich, ob diese mit einer erhöhten Metastasierungswahrscheinlichkeit einhergehen. Daher sollten alle histologischen Subtypen des Plattenepithelkarzinoms der Haut gleichartig therapiert werden.

Empfehlungen

- Die vollständige chirurgische Exzision mit topografisch zugeordneter histologischer Kontrolle der Schnitt-ränder soll (mikroskopisch kontrollierte Chirurgie; MKC) ist die Therapie der ersten Wahl für das Plattenepithelkarzinom der Haut. Alternativ kann eine Operation mit tumoradaptiertem Sicherheitsabstand und konventioneller Histologie erfolgen, bei superfiziellen Plattenepithelkarzinomen auch durch Horizontalexzision („Shave-Exzision“) mit konventioneller Histologie.

- Bei lokal nicht in sano resezierbaren Tumoren oder inoperablen Patienten sollte die Strahlentherapie als Behandlungsmethode der ersten Wahl durchgeführt werden.
- Alternative Therapieverfahren – bei multiplen oder superfiziellen Plattenepithelkarzinomen, oder bei inoperablen Patienten – wie die Elektrodesikkation, Kürettage, Kryotherapie, Lasertherapie und photodynamische Therapie sowie lokale medikamentöse Behandlungen mit Imiquimod oder 5-Fluorouracil sollten Einzelfällen vorbehalten bleiben.

Die vollständige chirurgische Exzision mit topografisch zugeordneter histopathologischer Kontrolle der Schnitt-ränder (mikroskopisch kontrollierte Chirurgie; MKC) stellt die Therapie der ersten Wahl dar; ca. 95 % aller PEKs können damit auf Dauer geheilt werden. Die Tumeszenzlokalanästhesie ermöglicht risikoarme Operationen auch bei multimorbiden Patienten. Zwei Methoden der topografischen histologischen Kontrolle finden derzeit Anwendung.

Chirurgische Exzision mit lückenloser histologischer Randschnittkontrolle (3D-Histologie): Die Exzision mit einer topographischen Markierung und nachfolgender topografisch orientierter histologischer Aufarbeitung der gesamten Exzidatäußenfläche und -basis (3D-Histologie) erlaubt die Erkennung subklinischer Anteile mit einer hohen Sensitivität [3, 14]. Bei tumorpositiven Randabschnitten erfolgen Nachexzisionen bis die Absetzungsgrenzen tumorfrei sind. Die dauerhafte lokale Heilung erreicht 88–97 %. Die Aufarbeitung soll bevorzugt im Paraffinschnittverfahren durchgeführt werden. Das Paraffinschnittverfahren ist dem Kryostatschnittverfahren in seiner Aussagefähigkeit überlegen. Die Indikation für dieses Verfahren ist besonders gegeben bei Rezidivtumoren, bei tief 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 Tumoranteile offen gelassen wird. Peritumorale präkanzeröse Veränderungen sind in den Therapieplan, nicht zwingend jedoch in

Tabelle 2: TNM-Klassifikation von invasiven Plattenepithelkarzinomen der Haut; entsprechend der AJCC (2010) (ohne Augenlider, Penis und Vulva).

AJCC TNM-Klassifikation	
<i>T-Klassifikation</i>	
T1	Tumor ≤2 cm in größter horizontaler Ausdehnung + 0–1 „high-risk-feature“
T2	Tumor ≤2 cm in größter horizontaler Ausdehnung + 2–5 „high-risk-features“ oder Tumor > 2 cm in größter horizontaler Ausdehnung
T3	Infiltration der Gesichts- und Schädelknochen ²
T4	Infiltration der Skelettknochen oder Schädelbasis
<i>N-Klassifikation</i>	
NX	regionären Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	solitäre, ipsilaterale Lymphknotenmetastase, maximaler Durchmesser ≤3 cm
N2a	solitäre, ipsilaterale Lymphknotenmetastase, maximaler Durchmesser > 3 cm bis max. 6 cm
N2b	multiple, ipsilaterale Lymphknotenmetastasen, alle mit einem max. Durchmesser ≤6 cm
N2c	multiple, ipsilaterale oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen, alle mit einem max. Durchmesser ≤6 cm
N3	Lymphknotenmetastase mit einer Durchmesser > 6 cm
<i>M-Klassifikation</i>	
M0	keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

„high risk features“ sind: > 2 mm histologische Tumordicke => Level IV, perineurale Invasion, periorale Region, Ohr, schlecht- oder undifferenziert.
²Nicht klassifiziert sind Infiltrationen der Muskulatur und des Knorpels

Tabelle 3: Klassifikation nach vertikaler Tumordicke mit Angaben der Metastasierungsraten (nach Brantsch et al. [3]).

	Tumormerkmale	Metastasierungsraten
No risk (T1)	vertikale Tumordicke ≤2 mm	0 %
Low Risk (T2)	vertikale Tumordicke 2,01–6 mm	4 %
High risk (T3)	vertikale Tumordicke > 6 mm	16 %

Erhöhtes Risiko der Metastasierung für T2 und T3: Immunsuppression des Patienten, Lokalisation Ohr, Entdifferenzierung oder desmoplastischer Typ.

die Exzision mit einzubeziehen. Der anschließende Defektverschluss mit Nahlappenplastiken kann in vielen Fällen nur einmal erfolgen und sollte deshalb erst nach histologischer Bestätigung der vollständigen Tumorentfernung erfolgen. Liegt eine Invasion des Tumorgewebes in tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen vor, ist die Methode der

3D-Histologie limitiert. Der Defektverschluss erfolgt nach allgemein anerkannten plastisch-rekonstruktiven Methoden oder epithetischen Maßnahmen. Das Verfahren der 3D-Histologie bietet also sowohl Vorteile hinsichtlich der Sicherheit als auch des ästhetischen Ergebnisses, da infolge der hohen Sensitivität die Resektionsränder kleiner gehalten werden können. Beim desmopla-

stischen Typ bedarf es, über die festgestellten tumorfreien Schnittränder hinaus, noch einer zusätzlichen Sicherheitsnachresektion von ca. 5 mm [8].

Chirurgische Exzision mit histologischer Kontrolle in der Brotlaibtechnik: Die topografisch markierte Exzision mit anschließender brotlaibartiger paralleler Serienschnitte zur histologischen Kontrolle weist diagnostische Lücken bei der Randbeurteilung auf, was die Aussagekraft hinsichtlich der Vollständigkeit der Exzision beeinträchtigt. Daher müssen größere Sicherheitsabstände eingehalten werden um eine über 90%ige lokale Kontrolle zu erreichen.

Strahlentherapie

Die Ergebnisse der Strahlentherapie beim Plattenepithelkarzinom der Haut sind insbesondere bei kleinen Tumoren mit denen einer konventionellen Exzision vergleichbar [15]. Bei Tumoren im Gesicht-Hals- und Hand-Bereich ist die histologisch kontrollierte Chirurgie 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. Dieses hängt allerdings überwiegend von der Erfahrung des Operateurs ab. 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 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.

Weitere lokale Therapieverfahren

Besondere klinische Situationen (Feldkanzerisierung, zahlreiche frühinvasive Tumoren) erlauben auch den Einsatz operativer und destruktiver Verfahren ohne histologische Kontrolle bei allen

Tabelle 4: Klinisches Stadium entsprechend AJCC-TNM-Klassifikation.

Klinisches Stadium			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadium IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	jedes T	N3	M0
	T4	jedes N	M0
	jedes T	jedes N	M1

makroskopisch sichtbaren Läsionen. Hierzu gehören die Kürettage mit Elektrodesikkation, die Kryotherapie, die photodynamische Therapie, Lasertherapien. Allerdings ist bei immunsupprimierten Patienten besondere Vorsicht geboten, da bei diesen auch unscheinbare Tumoren zu rascher Progredienz und Tiefeninfiltration neigen. Die Horizontalexzision (Skalpellabtragung am Scheitelpunkt einer mittels Daumen und Zeigefinger oder mit einer Nadel erzeugten Elevation der zu entfernenden Hautläsion) lässt demgegenüber eine aussagekräftige Histologie zu.

Regionäre Lymphknoten

Statements

Derzeit liegen keine Daten hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft oder des therapeutischen Nutzens einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Plattenepithelkarzinom der Haut vor. Es gibt keine Hinweise dafür, dass eine elektive Bestrahlung der regionären Lymphabstromgebiete oder eine prophylaktische Lymphadenektomie zu einer besseren Prognose führt. Auch wenn derzeit keine ausreichenden Daten existieren, die bei metastatischem Befall eines Lymphknotens eindeutig einen therapeutischen Vorteil einer therapeutischen Lymphknotendissektion belegen, kann hierdurch häufig eine lokale Tumorkontrolle erzielt werden.

Empfehlungen

- Bei Plattenepithelkarzinomen der Haut mit höherem Metastasierungsrisiko kann eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie erwogen werden. Eine elektive Bestrahlung der regionären Lymphabstromgebiete oder eine prophylaktische Lymphadenektomie sollen nicht durchgeführt werden.
- Bei klinischem Verdacht auf Befall von regionären Lymphknoten soll eine therapeutische Lymphadenektomie der jeweiligen Region durchgeführt werden, sofern der Primärtumor operativ behandelt wird, eine Resektion in sano möglich erscheint und der Patient in ausreichend gutem Allgemeinzustand ist.

Bei Tumoren mit höherem Metastasierungsrisiko kann eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt werden. Bei klinischem Verdacht auf Befall von regionären Lymphknoten ist eine therapeutische Lymphadenektomie der jeweiligen Region geboten, sofern der Primärtumor operativ behandelt wird. Prophylaktische Lymphadenektomien sind bei der niedrigen Metastasierungsrate nicht indiziert. Bei manifesten Lymphknotenmetastasen ist die regionäre Dissektion indiziert, deren Level muss individuell festgelegt werden. Die elektive Bestrahlung der regionären Lymphabstromgebiete führt zu keiner

Prognoseverbesserung. Rezidivmetastasen sollten einer adjuvanten Strahlenbehandlung unterzogen werden.

Adjuvante Therapie

Statement

Eine adjuvante medikamentöse Therapie ist bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Haut nicht etabliert.

Eine adjuvante medikamentöse Therapie ist bei Patienten mit einem PEK der Haut nicht etabliert. Eine Phase-III-Studie mit 13-cis-Retinoiden und Interferon- α zeigte weder eine Verbesserung des rezidivfreien Intervalls noch einen präventiven Effekt hinsichtlich des Auftretens von weiteren PEK der Haut [16].

Systemische Therapie bei inoperablen Metastasen

Statement

Derzeit existiert keine ausreichend evidenzbelegte systemische Therapie für das metastasierte Plattenepithelkarzinom der Haut.

Empfehlungen

- Eine systemische Therapie des metastasierten Plattenepithelkarzinoms der Haut sollte möglichst im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.
- Die Polychemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (oder orale Analoga) sollte die Therapie der ersten Wahl für das metastasierte Plattenepithelkarzinom der Haut sein. Bei Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand kann eine Monotherapie mit 5-Fluorouracil (oder orale Analoga) in Erwägung gezogen werden. Bei Nichtansprechen der Therapie kann eine Therapie mit Cetuximab in Erwägung gezogen werden.

Die Mehrzahl der Patienten, bei denen inoperable Metastasen auftreten, ist bereits älter als 70 Jahre. Je nach Allgemeinzustand kann nicht bei allen Patienten eine Chemotherapie durchgeführt werden. Die Ansprechraten von

Tabelle 5: Prospektive Studien mit systemischer Chemotherapie.

Anzahl der Patienten	Therapieschema	Ansprechen	Referenz
14	5-Fluorouracil p.o., 100 mg/m ² d 1–3, 150 mg/m ² d 4–7, 175 mg/m ² d 8–21, q35	2 PR (14,3 %), 7 SD (50,0 %)	[17]
14	Cisplatin 100 mg/m ² i.v. d1 5-Fluorouracil 650 mg/m ² als kontinuierliche i.v.-Infusion d 1–5 <i>oder</i> 1 g/m ² d 1–3 Bleomycin 16 mg i.v. d 1 (als Bolus) Bleomycin i.v. 16 mg/m ² d1–5 <i>oder</i> 25 mg/m ² d1–3, q21 <i>oder</i> 28	4 CR (30 %), 7 PR (54 %), 2 SD (15 %)	[18]
7	Cisplatin 100 mg/m ² i.v. d 1 5-Fluorouracil 1 000 mg/m ² als kontinuierliche i.v.-Infusion d 1–4, q21	3 CR (43 %), 3 PR (43 %), 1 SD (14 %)	[19]
32	Interferon-α-2a 3 MIE s.c. täglich 13-cis-Retinoid 1 mg/kg täglich	7 CR (22 %), 12 PR (38 %)	[22]
39	Interferon-α-2a 5 MIE s.c. 3 × Woche 13-cis-Retinoid 1 mg/kg täglich Cisplatin 20 mg/m ² i.v. wöchentlich	6 CR (15 %), 6 PR (15 %)	[23]

Tabelle 6: Prospektive Studien mit EGFR-Inhibitoren.

Anzahl der Patienten	Therapieschema	Ansprechen	Referenz
18 (15 auswertbar)	Gefitinib	4 SD (27 %)	[20]
36	Cetuximab 400 mg/m ² i.v. Woche 1, danach Cetuximab 250 mg/m ² i.v. wöchentlich	1 CR (3 %), 8 PR (22 %), 15 SD (42 %)	[21]

metastasierten Plattenepithelkarzinomen der Haut auf chemotherapeutische Behandlungen sind hoch. Die Remissionsraten betragen bei Monotherapie mit 5-Fluorouracil ca. 60 % und sind bei der Verwendung von Polychemotherapieschemata mit bis zu 80 % deutlich höher (Tabelle 5) [17–19]. Die historisch anzusehende Monotherapie mit Methotrexat zeigt exemplarische Ansprechraten von 20–40 %. Sie sind durch entsprechend Studien jedoch nicht belegt. Die Behandlung ist nicht kurativ, Rezidive sind regelhaft. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens scheint die Anwendung der kombinierten Schemata gegenüber den Monotherapien keine Vorteile zu bieten. Neuere Therapieschemata zielen auf die Blockade des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors ab. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib zeigte in einem Kollektiv

von 15 auswertbaren Patienten keine objektiven Ansprechraten (Stabilisierung in 27 %) [20]. Der monoklonale IgG1-Antikörper Cetuximab erzielte in einer Studie mit 36 Patienten eine objektive Ansprechraten von 25 % (3 % CR, 22 % PR) und eine Stabilisierung in 42 % (Tabelle 6) [21], ist jedoch in Deutschland nicht für das Plattenepithelkarzinom der Haut zugelassen. Da kein Standardschema existiert, sollte eine Chemo- bzw. Immuntherapie möglichst im Rahmen von Studien erfolgen. Zur Vermeidung von Toxizitäten sollte insbesondere 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

Empfehlung
Aufgrund des häufigen Auftretens von Zweittumoren soll eine regelmäßige Nachsorge von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Haut in folgender Weise erfolgen:

- Patienten mit isolierten Plattenepithelkarzinomen der Haut sollten für die Dauer von mindestens fünf Jahren halbjährlich nachkontrolliert werden.
- Patienten mit metastasierten, lokal rezidivierenden oder nicht in toto exzidierten Tumoren oder solche mit höherem Risiko für weitere neue Tumoren (Immunsuppression, genetische Disposition, multiple Plattenepithelkarzinome der Haut in der Vorgeschichte) sollten für die Dauer von 5 Jahren in dreimonatigen Abständen und anschließend in 6–12-monatigen Intervallen ggf. lebenslang nachkontrolliert werden.
- Patienten mit Tumoren von > 2 cm Tumorgöße oder > 6 mm maximaler Eindringtiefe sollten für die Dauer von 5 Jahren in dreimonatigen Abständen und anschließend für die Dauer von 5 Jahren in 6–12-monatigen Intervallen nachkontrolliert werden.
- Patienten sollten zur regelmäßigen Selbstinspektion angeleitet werden, um inzipiente Plattenepithelkarzinome der Haut möglichst frühzeitig zu entdecken.

Patienten mit multiplen Plattenepithelkarzinomen der Haut oder chronisch immunsupprimierte Patienten sollten sich vor übermäßiger Sonneneexposition schützen.

Die Nachsorge sollte risikoadaptiert erfolgen. Bei Tumoren mit niedrigem Metastasierungsrisiko werden halbjährliche Nachsorgeuntersuchungen bis zum 5. postoperativen Jahr durchgeführt. Die Untersuchung sollte eine visuelle Inspektion sowie eine Palpation der Primärexzisionsstelle, der Intransitstrecke sowie der regionären Lymphknotenstation umfassen. Eine Sonographie wird bei unklarem oder schwierig zu erhebendem Palpationsbefund 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 Selbsterforschung.

Psychoonkologische Aspekte

Psychoonkologie umfasst alle klinischen und wissenschaftlichen Bestrebungen

zur Klärung der Bedeutsamkeit psychologischer und sozialer Faktoren in Entwicklung und Verlauf von Krebserkrankungen und der individuellen, familiären und sozialen Prozesse der Krankheitsverarbeitung sowie die systematische Nutzung dieses Wissens in der Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Rehabilitation [24]. Oberstes Ziel ist es, die Belastungen von Patienten und Angehörigen rechtzeitig zu erkennen und einer adäquaten Behandlung zuzuführen [25, 26]. Darüber hinaus ist die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQL) bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen heute Standard, welche körperliche, emotionale, kognitive, soziale, spirituelle

und verhaltensbezogene Komponenten der Funktionsfähigkeit und des Wohlbefindens beinhaltet.

Die Auswirkungen von Plattenepithelkarzinomen auf die verschiedenen psychosozialen Dimensionen und die Lebensqualität sowie dem damit verbundenen Bedarf an entsprechender Unterstützung, sind bisher nicht systematisch untersucht. Eine Studie weist auf körperbildbezogene Probleme hin, die bei Patienten im Zusammenhang mit der Erkrankung häufiger entstehen und die Lebensqualität beeinträchtigen [27]. Eine weitere Untersuchung fand Neurotizismus und vermeidende Copingstile als Prädiktor für erhöhte psychische Belastung und geringere Lebensqualität [28].

Interessenkonflikten

Angaben zu Interessenkonflikten	Prof. Dr. Helmut Breuninger	Dr. Thomas Eigentler	Prof. Dr. Friedrich Bootz	Prof. Dr. Axel Hauschild	Prof. Dr. Rolf-Dieter Kortmann	Prof. Dr. Klaus Wolff	Prof. Dr. Eggert Stockfleth	Prof. Dr. Rolf-Markus Szeimies	Prof. Dr. Rainer Rompel	Prof. Dr. Claus Garbe	Prof. Dr. Stephan Grabbe
Berater- bzw. Gutachterstätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	keine Angaben	keine Angaben	Almirall Hermal, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eisai, GSK, IGEA, La Roche-Posay, MEDA Pharma, MELASciences, MSD, Novartis, Roche, SciBase, SOBI, Spirig	nein	nein	Almirall, Meda, LEO, Galderma	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Wolff Pharma, MSD, Sanofi Aventis, BMS, Roche, Abbott
Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	keine Angaben	keine Angaben	Almirall Hermal, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eisai, GSK, IGEA, La Roche-Posay, MEDA Pharma, MELASciences, MSD, Novartis, Roche, SciBase, SOBI, Spirig	nein	nein	Almirall, Meda, LEO, Galderma	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	MSD, Roche, BMS, Essex, Sanofi Aventis
Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	keine Angaben	keine Angaben	Almirall Hermal, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eisai, GSK, IGEA, La Roche-Posay, MEDA Pharma, MELASciences, MSD, Novartis, Roche, SciBase, SOBI, Spirig	nein	nein	Almirall, Meda, LEO, Galderma	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Miltenyi Biotec
Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	keine Angaben	keine Angaben	nein	nein	nein	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	nein
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	keine Angaben	keine Angaben	nein	nein	nein	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	PepImmune GmbH
Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	keine Angaben	keine Angaben	nein	nein	nein	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	nein
Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	keine Angaben	keine Angaben	ADO	nein	DGMKG, AG Kieferchirurgie	EDF	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	ADO, DDG
Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	chirurgische Schule	keine Angaben	keine Angaben	nein	nein	nein	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	nein
Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Universitäts-Hautklinik Tübingen	keine Angaben	keine Angaben	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel	Universitätsklinikum AöR	Klinikum rechts der Isar, TU München	Charité - Universitätsmedizin Berlin	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Universitätsmedizin Mainz

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Helmut Breuninger
 Universitäts-Hautklinik
 Liebermeisterstraße 25
 D-72076 Tübingen
 Tel.: +49-7071-29-85114
 Fax: +49-7071-29-4588
 E-Mail: helmut.breuninger@
 med.uni-tuebingen.de

Literatur

- 1 Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer – the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 2008; 624: 89–103.
- 2 Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003; 149: 1200–6.
- 3 Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 713–20.
- 4 Givi B, Andersen PE, Diggs BS et al. Outcome of patients treated surgically for lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2011; 33: 999–1004.
- 5 English DR, Armstrong BK, Kricker A et al. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int J Cancer* 1998; 76: 628–34.
- 6 Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF et al. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* 2009; 115: 2523–30.
- 7 Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988; 1: 795–7.
- 8 Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J et al. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 1997; 79: 915–9.
- 9 Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–16.
- 10 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours (Uicc International Union Against Cancer) (ed 7), John Wiley & Sons, 2009.
- 11 Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7). New York, Dordrecht, Heidelberg, London, Springer, 2009.
- 12 Hoetzenecker W, Guenova E, Bottinger TU et al. Mapping of specific sentinel node locations for skin cancer of the head. *Eur J Dermatol* 2011.
- 13 Clark RR, Soutar DS. Lymph node metastases from auricular squamous cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61: 1140–7.
- 14 Hafner HM, Breuninger H, Moehrl M et al. 3D histology-guided surgery for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: recurrence rates and clinical outcome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40(9): 943–8.
- 15 Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW et al. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* 2009; 119: 1994–9.
- 16 Brewster AM, Lee JJ, Clayman GL et al. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1974–8.
- 17 Cartei G, Cartei F, Interlandi G et al. Oral 5-fluorouracil in squamous cell carcinoma of the skin in the aged. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 181–4.
- 18 Sadek H, Azli N, Wendling JL et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 1990; 66: 1692–6.
- 19 Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1991; 67: 2030–2.
- 20 Glisson BS, Kim ES, Kies MS et al. Phase II study of gefitinib in patients with metastatic/recurrent squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, 2006.*
- 21 Maubec E, Petrow P, Duvillard P, Certain A, Duval X, Kerob D, Bagot M, Faivre S, Mentré F, Avril M. Cetuximab as first-line monotherapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin: Preliminary results of a phase II multicenter study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (May 20 suppl): abstr 9042.
- 22 Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM et al. 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 235–41.
- 23 Shin DM, Glisson BS, Khuri FR et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 364–70.
- 24 Mehnert A, Petersen C, Koch U. Empfehlungen zur Psychoonkologischen Versorgung im Akutkrankenhaus. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 2003; 12: 77–84.
- 25 Loscalzo M, Clark KL, Holland J. Successful strategies for implementing biopsychosocial screening. *Psycho-Oncology* 2011; 20: 455–62.
- 26 Holland JC, Andersen B, Breitbart W. Distress Management. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 448–85.
- 27 Strittmatter G. Psychosoziale Betreuung von Patienten mit Hauttumoren in Zeiten der Diagnosis Related Groups (DRG). *Hautarzt* 2004; 55: 735–45.
- 28 Aarstad AK, Beisland E, Osthus AA, Aarstad, HJ. Distress, quality of life, neuroticism and psychological coping are related in head and neck cancer patients during follow-up. *Acta Oncol* 2011; 50(3): 390–8.