

Helmut Breuninger, Günther Sebastian und Claus Garbe

Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeines	2
1.1 Definition und klinische Epidemiologie	2
1.2 Klinik und Histologie	3
1.3 Stadieneinteilung und Prognose (TNM UICC1997).....	4
2. Diagnostik	7
3. Behandlungsstrategie	7
4. Operative Therapie mit histopathologischer Kontrolle der Exzision	8
4.1 Exzision mit lückenloser Schnitttrandhistologie (Histographische Chirurgie)	8
4.2 Exzision mit konventioneller Histologie	8
4.3 Flachexzision (Shave biopsy)	8
5. Destruktive Verfahren ohne histologische Kontrolle	9
5.1 Kürettage mit Elektrodesikkation	9
5.2 Kryotherapie	9
5.3 Photodynamische Therapie	9
6. Lymphknotenchirurgie	9
7. Strahlentherapie	10
8. Lokale Chemotherapie und Immuntherapie	11
8.1 Lokale Therapie mit 5-Fluorouracil.....	11
8.2 Lokale Therapie mit Imiquimod	11
9. Systemische Therapie bei inoperablen und metastasierten Plattenepithelkarzinomen	11
9.1 Mono- und Polychemotherapie	11
9.2 Interferon-alpha-basierte Therapie.....	12
9.3 Multimodale Therapie	12
10. Nachsorge	13
11. Literatur	14
12. Verfahren zur Konsensbildung	18
12.1 Experten-Konsensuskonferenz	18
12.2 Abstimmung der Manuskripte über Email-Versand	18
12.3 Abstimmung mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften über das Informationszentrum über Standards in der Onkologie (IStO).....	19

1. Allgemeines

1.1 Definition und klinische Epidemiologie

Das Plattenepithelkarzinom der Haut, des Unterlippenrotes und der Augenlider ist ein maligner Tumor, der lokal destruierend wächst aber nicht häufig metastasiert. Das Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hauttumor und es verzeichnet in der weißen Bevölkerung eine schnelle Inzidenzzunahme [Weinstock 1989, Glass et al. 1989, Marks 1996, Gray et al. 1997]. Der wichtigste ätiologische Faktor ist chronische UV-Exposition insbesondere bei UV-empfindlichen Individuen.

Risikofaktoren für das Entstehen von Plattenepithel-Karzinomen sind aktinische Keratosen, [Mittelbronn et al. 1998] höheres Alter, die kumulative Sonnenexposition und helle Pigmentierung [Harvey et al. 1996a, Harvey et al. 1996b]. Der wichtigste Risikofaktor ist das Vorhandensein von aktinischen Keratosen. [Salasche 2000, English et al. 1998]. In Großbritannien wurde die altersabhängige Prävalenz von aktinischen Keratosen mit 15% bei Männern und 7% bei Frauen angegeben [Harvey et al. 1996b, Memon et al. 2000]. Ein Übergang von aktinischen Keratosen in Plattenepithel-Karzinome findet wahrscheinlich nur bei 5% aller Läsionen statt [Marks & Rennie 1989]. 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, Lichen ruber und bullöse Dermatosen [Motley et al. 2002]. Auch Arsenexposition und Röntgenstrahlung können die maligne Transformation auslösen. Bei Immunsupprimierten ist die Inzidenz stark erhöht und die Krankheitsverläufe sind ungünstiger [Liddington et al. 1989; Glover et al. 1994]. Dieses gilt für Patienten mit iatrogener Immunsuppression nach Organtransplantation und für Immunsuppression bei Leukosen sowie bei HIV-Infektion. Bei immunsupprimierten Patienten wird die maligne Transformation durch eine erhöhte Infektionsrate mit kanzerogenen humanen Papillomvirustypen getriggert [Harwood et al. 1999; Harwood et al. 2000].

In Mitteleuropa wurde für das Plattenepithelkarzinom eine Inzidenz von ca 20-30 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern in den 90er Jahren ermittelt [Garbe 1997]. 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. Die Letalität ist insgesamt gering. Metastasierungen treten nur bei ca. 5 % der Tumorpatienten auf. Die 5-Jahresüberlebensrate bei Metastasierung liegt bei 25-50%. Der Tod tritt entweder durch die lokale, nicht beherrschbare Infiltration lebenswichtiger Strukturen überwiegend des Kopf – Hals-Bereiches durch den Tumor selbst oder seiner regionären Metastasen und/oder durch Fernmetastasierung ein.

Die vorliegende Leitlinie schließt die Karzinome des Lippenrotes und der Augenlider mit ein. Die Karzinome des Unterlippenrotes als Übergangsepithel zeigen in Vergleichskollektiven eine vergleichbare Prognose wie das Plattenepithelkarzinom der Haut, und sie sind in aller Regel wie diese UV-induziert [Breuninger, 1987; Breuninger et al. 1990]. Auch die Karzinome der Lidhaut unterscheiden sich im biologischen Verhalten nicht von den anderen. Deshalb werden beide Tumorentitäten im Zusammenhang mit dem Plattenepithelkarzinom der Haut abgehandelt. Mundhöhlenkarzinome haben dagegen eine deutlich ungünstigere Prognose und werden in diese Leitlinie nicht einbezogen.

1.2 Klinik und Histologie

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 (solare 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 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 sog. Hornperlen. Die Diagnose wird mittels der Routinehistologie gestellt, für die Abgrenzung von Basalzellkarzinomen können immunhistologische Marker wie Ber EP4 und epitheliales Membranantigen (EMA) hilfreich sein, die beim Plattenepithelkarzinom negativ und beim Basalzellkarzinom positiv sind [Beer et al. 2000]. 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 [Heenan et al. 1996] 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 sog. 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 [Breuninger et al. 1997]. 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.

1.3 Stadieneinteilung und Prognose (TNM UICC 2002)

Im derzeit gültigen TNM-System [Wittekind et al. 2002] ist eine TNM-Klassifikation für Hautkarzinome angegeben. Sie gilt für das Plattendpithelkarzinom der Haut, ausgenommen jene der Augenlider, der Vulva und des Penis. Entsprechend UICC ist sie für Karzinome der Lippenhaut, nicht aber für solche des Lippenrotes vorgesehen, für die die Klassifikation der Mundhöhlenkarzinome gilt.

Die für Hauttumoren geltende TNM-Klassifikation kann allerdings wegen des nicht oder nur unwesentlichen unterschiedlichen biologischen Verhaltens auch für Plattenepithelkarzinome des Unterlippenrotes und der Augenlider angewendet werden [Breuninger 1987, Breuninger et al 1990]. Im folgenden wird daher nur das TNM-System für die Hautkarzinome beschrieben.

Die T-Kategorie wird aufgrund der klinischen Untersuchung, N- und M-Kategorien aufgrund der klinischen Untersuchung und bildgebender Verfahren bestimmt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die klinische Klassifizierung. Die T Klasse soll Rückschlüsse auf das Risiko einer zu erwartenden Metastasierung erlauben, wenn diese bei der Primärtherapie noch nicht stattgefunden hat.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen

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	Das 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.

Diese Einteilung erscheint nach heutigen Maßstäben als vereinfacht und sie schöpft die Möglichkeiten für die Prognoseschätzung nicht aus. Darüberhinaus finden sich fast die Hälfte aller Tumoren in der T1 Klasse und weniger als 10 % in der T3 Klasse. Die T4 Klasse ist heterogen zusammengesetzt, da an der Helix eine Invasion des Knorpels oder an der Lippe der Muskulatur auch bei sehr kleinen Tumoren stattfinden kann. Die rein klinische Klassifizierung muß also durch weitere histopathologische Parameter ergänzt werden. Um dies auszudrücken wird vor die entsprechende T Klasse ein p hinzugefügt:

Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien. Die prognostischen Einschätzungen nach der pT Klasse beziehen sich dabei auf den mittleren Entdifferenzierungsgrad der Plattenepithelkarzinome. Die Malignität anderer Typen von Plattenepithelkarzinomen der Haut ist sehr unterschiedlich. Deshalb ist eine Einteilung nach dem histologischen Typ neben der pTNM Klassifizierung für eine realistische Prognoseeinschätzung notwendig.

Zunächst wurde als erster Parameter der Grad der Differenzierung, (Grading) eingeführt. Dieser wird in der Regel postoperativ durch die histologische Untersuchung festgestellt. Der Differenzierungsgrad von Plattenepithelkarzinomen wird nach Broders in vier Grade eingeteilt, die zum Prozentsatz undifferenzierter Zellen ohne Verhornungstendenz korrespondieren (Tabelle 2).

Tabelle 2: Histopathologisches Grading von invasiven Plattenepithelkarzinomen (UICC 2002)

	Merkmale	Grad nach Broders	Anteil undifferenz. Tumorzellen
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden		
G1	Gut differenziert	Grad I	<25 %
G2	Mäßig differenziert	Grad II	< 50 %
G3	Schlecht differenziert	Grad III	<= 75 %
G4	Undifferenziert	Grad IV	> 75 %

Diese Einteilung in 4 Grade ist für den klinischen Alltag kaum tauglich, da die Grenzen im Einzelfall sehr schwer zu ziehen sind. Außerdem korreliert die Verhornung nicht immer mit dem Grad der Entdifferenzierung der Zellen. Es sind daher Bestrebungen im Gange eine Einteilung in drei Grade der Zellentdifferenzierung unabhängig von der Verhornung einzuführen.

Als weiterer histopathologisch erfaßbarer Parameter zur Festlegung der T Klasse wurde die Tumordicke vorgeschlagen [Breuninger et al. 1988; Breuninger et al. 1990; Hermanek et al. 1993; Breuninger, Hawlitschek, 1995]. Durch sie ist eine bessere Diskriminierung des Metastasierungsrisikos möglich (Tabelle 3).

Tabelle 3 Histopathologische Klassifizierung nach Tumordicke

pT-Klasse	Merkmale	Metastasierungsrate
pT1-3a	begrenzt auf Dermis und Tumordicke bis 2 mm.	0%
pT1-3b	begrenzt auf Dermis und Tumordicke von mehr als 2mm, aber nicht mehr als 5 mm.	ca. 6%
pT1-3c	Invasion der Subkutis und/oder Tumordicke mehr als 5 mm.	ca. 20%
<i>Auch bei Infiltration tiefer extradermaler Strukturen (T4) kann nach der Tumordicke weiter unterteilt werden:</i>		
pT4a	5 mm oder weniger.	ca. 25 %.
pT4b	mehr als 5 mm.	bis ca. 40 %.

Der Einfluß der Lokalisation der Plattenepithelkarzinome auf die Prognose wird noch kontrovers diskutiert. Die etwas schlechtere Prognose der Helix (ca. 10 % Metastasen) und des Unterlippenrotes (ca. 8 % Metastasen) gegenüber ca. 5-6 % der anderen Lokalisationen könnte auf deren frühzeitige Infiltration tieferer Strukturen (Knorpel / Muskel) beruhen. Ebenso kontrovers ist noch der Einfluß präexistenter Hautläsionen wie Verbrennungsnarben, Fisteln oder Radioderme.

Unbestritten ist die Verschlechterung der Prognose bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation oder nach hochdosierter Chemotherapie. In der Literatur werden auch Lokalrezidive als prognostisch schlechtes Zeichen eingestuft [Eroglu et al. 1996; Tavin & Persky 1996]. Dabei bleibt offen, ob das Lokalrezidiv selbst zu dieser Verschlechterung beiträgt oder ein Zeichen der Malignität des Tumors darstellt. Die UICC hat auf der Grundlage der pTNM Klassifikation eine Stadieneinteilung eingeführt, damit möglichst mit einem Blick der Stand der Tumorerkrankung erfaßt werden kann (Tabelle 4)

Tabelle 4: 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

Zur prognostischen Einschätzung und zur Sicherung der Therapiequalität sind nach der Literatur die folgenden Angaben zum Tumor notwendig [Mendenhall et al. 1989; Di Gregorio et al. 1995; Breuninger et al. 1990; Eroglu et al. 1996; Friedman et al. 1985; Friedman, 1993] :

Klinisch:

- ◆ Lokalisation
- ◆ Klinische TumorgroÙe
- ◆ Primär- oder Rezidivtumor, Ausbreitungsstadium
- ◆ Immunsuppressive Therapie beim Patienten

Histopathologisch:

- ◆ Tumordicke
- ◆ Histologischer Tumortyp
- ◆ Histologischer Differenzierungsgrad
- ◆ Resektionsränder mikroskopisch im Gesunden/ nicht im Gesunden.

2. Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose wird 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 Lymphknoten-sonographie zur Abklärung einer Lymphknotenmetastasierung erforderlich. Bei infiltrierend und destruierend wachsenden Karzinomen ist eine weitere Diagnostik notwendig. Bei klinischem Verdacht auf eine Fernmetastasierung werden die üblichen organspezifischen Untersuchungen zur weiterführenden Diagnostik durchgeführt.

3. Behandlungsstrategie

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der Ausbreitung des Tumors. Bei oberflächlichen Plattenepithelkarzinomen in situ oder bei nur geringer Eindringtiefe können destruierende Verfahren ohne histologische Kontrolle der Schnittränder Verwendung finden. Hierzu gehören die Kürettage, die Kryotherapie, die photodynamische Therapie und die lokale Chemo- und Immuntherapie. Bei invasiven Karzinomen in den Stadien I und II ist eine vollständige operative Sanierung geboten. Wegen der geringeren Rezidivraten wird dafür heute die histographische Chirurgie bevorzugt. Liegt hingegen eine Invasion des Tumorgewebes in tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen vor (T4), so ist oftmals eine operative Sanierung nicht mehr möglich. In diesen Fällen ist - ggf. nach chirurgischer Reduktion der Tumormassen - eine Bestrahlung, evtl. in Kombination mit Chemotherapie, die anzustrebende Behandlung.

Eine Indikation für eine adjuvante Lymphadenektomie bei Tumoren mit höherem Metastasierungsrisiko wurde nicht etabliert. Die Wächterlymphknotenbiopsie wird teilweise vor allem zur Ausbreitungsdiagnostik empfohlen. Dagegen ist bei klinischem Befall von regionären Lymphknoten eine therapeutische Lymphadenektomie der jeweiligen Region geboten.

Im Stadium der Fernmetastasierung ist die Prognose des Plattenepithelkarzinoms zumeist infaust. Hier sind verschiedene Polychemotherapie-Schemata beschrieben, die das Tumorleiden - zumeist zeitweilig - in Remission bringen und damit lebensverlängernd wirken können. Zusätzlich sind palliative Maßnahmen zur Verringerung der Tumormasse (Röntgenbestrahlungen, operative Eingriffe) angezeigt, womit ebenfalls eine lebensverlängernde Wirkung erzielt werden kann.

4. Operative Therapie mit histopathologischer Kontrolle der Exzision

4.1 Exzision mit lückenloser Schnittrandhistologie (Histographische Chirurgie)

Das lokale infiltrative Wachstum der Karzinome der Haut ist ähnlich wie beim Basalzellkarzinom gekennzeichnet durch asymmetrische, feinsträngige, teils langstreckige subklinische Ausläufer, häufiger in horizontaler Richtung als zur Tiefe hin, beim desmoplastischen Plattenepithelkarzinom auch perineural. Eine dauerhafte lokale Heilung kann mit relativ hoher Sicherheit (88-96 %) durch die histographische Chirurgie erreicht werden [Rowe et al. 1992; Breuninger et al. 1991; Niparko et al. 1990; Breuninger, Hawlitschek, 1995; Tavin, Persky, 1996].

Die histographische Chirurgie bedeutet die sparsame chirurgische Exzision (3-5 mm Sicherheitsabstand) [Brodland, Zitelli, 1992] des Tumors mit einer topographischen Markierung und anschließender lückenloser histologischer Aufarbeitung der gesamten Exzisataußenfläche. [Holzschuh, Breuninger, 1996]. Diese kann sowohl im Kryostatschnitt besser aber im Paraffinschnittverfahren durchgeführt werden. Damit ist eine topographische Zuordnung von subklinischen Ausläufern möglich mit entsprechenden Nachexzisionen, bis die Exzisataußenfläche tumorfrei ist (Evidenzlevel III).

Bei ausgedehnten Tumoren, bei Tumoren in schwieriger Lokalisation oder unklarer Abgrenzung sollte der Defekt mit Ausnahme der Lippentumoren bis zum Nachweis der kompletten Entfernung aller Tumoranteile offen gelassen werden. Bei diesem Vorgehen kann gleichzeitig gesunde Haut geschont werden, da nur entsprechend der histologisch festgestellten Tumorerkrankung exzidiert wird. Dieses Verfahren bietet also sowohl Vorteile hinsichtlich der Sicherheit als auch des kosmetischen Ergebnisses.

4.2 Exzision mit konventioneller Histologie

Die konventionelle Exzision mit stichprobenartiger histologischer Kontrolle (Evidenzlevel III) muß wegen der spezifischen lokalen Infiltration der Plattenepithelkarzinome der Haut mit einem etwas höheren Rezidivrisiko rechnen (5% - 53%) [Rowe et al. 1992], auch wenn große Sicherheitsabstände (1 cm und mehr) eingehalten werden [Breuninger et al. 1991; Liddington et al. 1989].

4.3 Flachexzision (Shave biopsy)

Bei oberflächlichen Plattenepithelkarzinomen stellt die Flachexzision eine Alternative dar, bei der die Vollständigkeit der Exzision histologisch beurteilbar bleibt [Brooks 1984, Emmett &

Broadbent 1987]. Bei dieser Methode wird der Tumor über das Hautniveau angehoben und mit einem Skalpell tangential vollständig abgetragen (Evidenzlevel III).

5. Destruktive Verfahren ohne histologische Kontrolle

5.1 Kürettage mit Elektrodesikkation

Plattenepithelkarzinome in situ oder mit initialer Invasion werden mit einem scharfen Löffel kürettiert. Die anschließende Elektrodesikkation koaguliert mögliche invasive Anteile und stillt die Blutung (Evidenzlevel IV). Dieses Behandlungsverfahren ist vor allem in den angelsächsischen Ländern verbreitet. Die Langzeitergebnisse reichen nahezu an die der einfachen Exzision heran und sind besser als die der Kryotherapie [Ahmed et al. 2000]. Es besteht allerdings der Nachteil der fehlenden histologischen Kontrolle der Vollständigkeit der Entfernung.

5.2 Kryotherapie

Die Domäne der Kryotherapie sind Präkanzerosen und Carcinoma in situ (Morbus Bowen, Erythroplasie Queyrat). Gute Erfolge können insbesondere bei aktinischen Keratosen, dem Morbus Bowen und der Erythroplasie Queyrat erzielt werden. Die Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff nach dem Kontakt- oder offenem Sprayverfahren bei -196°C ist ein Verfahren, bei dem mit sachgerechter Anwendung vergleichbare Ergebnisse wie mit konventioneller Exzision erreichbar sind, wenn seitliche Sicherheitsabstände von 5-10 mm eingehalten werden [Holt 1988]. Sie kann bei kleineren, oberflächlichen Tumoren insbesondere bei Patienten höheren Alters eine Alternative zur Operation darstellen (Evidenzlevel III).

5.3 Photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie ist ein neueres Verfahren, bei dem vorwiegend lokal Photosensitizer (z. B. delta-Aminolävulinsäure und seine Ester) auf den Tumor aufgebracht werden und nachfolgend eine intensive Lichtbestrahlung (zumeist mit energiereichen Lichtquellen und schmalen Wellenlängen, z.B. Rotlicht) durchgeführt wird. Diese Behandlung wirkt weitgehend selektiv auf das Tumorgewebe [Morton et al. 2001; Morton et al. 2002; Szeimies & Landthaler 2003]. In den letzten Jahren sind größere Studien zu den Behandlungsergebnissen bei solaren Keratosen publiziert und das Verfahren wurde in den USA und Europa zugelassen (Evidenzlevel III) [Szeimies et al. 2002; Szeimies & Landthaler 2003]. Die Behandlungsergebnisse sind vergleichbar mit denen durch Kryotherapie und die Indikationen überschneiden sich [Morton 2003]. Die photodynamische Therapie hat im Gesicht gegenüber der Kryotherapie den Vorteil, daß persistierende Depigmentierungen als Therapiefolge kaum vorkommen. Die Behandlung kann für den Patienten schmerzhaft sein, sie muß meist ein- bis zweimal wiederholt werden.

6. Lymphknoten Chirurgie

Eine Indikation für eine adjuvante Lymphadenektomie bei Tumoren mit höherem Metastasierungsrisiko wurde nicht etabliert, eine Wächterlymphknotenbiopsie von einigen Autoren zu diagnostischen Zwecken empfohlen. Größere Studien und genaue Indikationen fehlen bisher (Evidenzlevel IV).

Bei klinischem Befall von regionären Lymphknoten ist eine therapeutische Lymphadenektomie der jeweiligen Region geboten (Evidenzlevel III).

7. Strahlentherapie

Die klinischen Ergebnisse der Strahlentherapie beim Plattenepithelkarzinom der Haut sind denen mittels primärer konventioneller Operation vergleichbar und die Strahlentherapie stellt eine gute Alternative zur Operation dar [Lovett et al 1990, Griep et al 1995]. Die Tumorkontrollraten liegen zwischen 70 und 100 (Locke et al., 2001, Tsao et al., 2002, Silva et al., 2000, McCord et al., 2000) und sind besser bei chirurgisch nicht vorbehandelten Läsionen. [Locke et al., 2001, Al-Othman et al., 2001] (Evidenzlevel III). Aufgrund der besseren Ergebnisse der histographischen Chirurgie bei Tumoren im Gesichts-/Hals- und Handbereich bevorzugen viele Operateure allerdings primär diese Therapieform. Abzuwägen bleibt das kosmetische Ergebnis nach alleiniger Bestrahlung, dass in über 90% der Fälle als gut bis exzellent eingestuft wird (Locke et al., 2001). (Evidenzlevel III). Die Indikation zur Strahlentherapie wird daher vor allem auch dann gestellt, wenn chirurgisch ein ungünstiges kosmetisches Resultat zu erwarten ist. Bei Inoperabilität oder postoperativer mikroskopischer oder makroskopischer non in sano-Resektion (R1- oder R2-Resektion) sowohl bei Primärtumoren als auch Rezidivtumoren besteht die Indikation einer Strahlenbehandlung. Dies gilt auch für die Karzinome der Hautanhangsgebilde [Perez, Brady, 1992; Shimm, Wilder, 1991]. Bei zu erwartender Resektion non in sano sollte der alleinigen Bestrahlung jedoch der Vorzug gegeben werden [Mc Cord et al., 2000]. (Evidenzlevel III).

Die elektive Bestrahlung der regionären Lymphabstromgebiete zeigen keinen Vorteil. (Evidenzlevel III). Die regionären Lymphabstromgebiete ipsilateral sollten einer Strahlenbehandlung unterzogen werden, falls nach Lymphknotendissektion histologisch Befall verifiziert werden konnte, sowie bei inoperablen Lymphknotenmetastasen oder Rezidivmetastasen. [Mendenhall et al., 1985, Cassisi et al. 1978] (Evidenzlevel III).

Das Zielvolumen umfaßt den makroskopischen (inspektorisch, palpatorisch und bildgebend dargestellten) Primärtumor mit einem seitlichen Mindestsicherheitsabstand von 1 cm. Entsprechend der Tumorausdehnung und Lokalisation ist zu entscheiden, ob mittels Elektronen- oder Photonenbestrahlung behandelt werden sollte. Abhängig von Größe, Lokalisation und Nähe zu strahlenempfindlichen Organen sollte die Einzeldosis 2 Gy 5 x pro Woche betragen., jedoch können auch höhere Einzeldosen (2,5 – 3,0 Gy) angewandt werden. (Silva et al., 2000, Locke et al. 2001). In der adjuvanten Situation ist eine Gesamtdosis von 50 Gy, bei positiven Resektionsrändern 60 Gy, inoperablen Tumoren 60 bis 66 Gy (vorzugsweise mit hochenergetischen Elektronen) anzustreben. Bei kleineren Läsionen (T1, < 1,0 cm) reichen auch 50 Gy aus (Locke et al., 2001). (Evidenzlevel III). Kosmetisch ungünstige Therapiefolgen liegen zwischen 0 und 5%. [Locke et al., 2001]. Die Brachytherapie kann eine sinnvolle Alternative bilden [Guix et al., 2000] (Evidenzlevel III).

Ist eine Strahlenbehandlung bei Karzinomen auf vorgeschädigter Haut, z. B. Lupus vulgaris, unvermeidlich, sollte die Einzeldosis bei unveränderter Gesamtdosis reduziert werden. Plattenepithelkarzinome an Ohr oder Nasenspitze sollten primär einer chirurgischen Therapie mit plastischer Deckung zugeführt werden. Die therapeutische Entscheidung sollte jedoch vor dem Hintergrund des zu erwartenden kosmetischen Ergebnisses mit dem Radiotherapeuten interdisziplinär getroffen werden. Ist eine Strahlenbehandlung unumgänglich, sollte die Einzeldosis zur Vermeidung einer Perichondritis reduziert werden.

Bei Lippenkarzinomen ist die klinisch nicht erkennbare submuköse Ausdehnung zu bedenken (siehe histographische Chirurgie), aus diesem Grund ist ein ausreichender Sicherheitssaum (1-

2 cm) in das Bestrahlungsfeld zu integrieren. Bei ausgedehnten Lippenkarzinomen mit LK-Metastasen erfolgt die Behandlung analog zu den Mundbodenkarzinomen.

8. Lokale Chemotherapie und Immuntherapie

8.1 Lokale Therapie mit 5-Fluorouracil

Die lokale Therapie mit 5-Fluorouracil 5 % in Creme sollte nach histologischer Sicherung vor allem auf Präkanzerosen oder in-situ-Tumoren beschränkt bleiben (Evidenzlevel IV) [Ashton 1970], und sie sollte vorzugsweise bei Patienten mit multiplen in situ Karzinomen sowie bei Xeroderma pigmentosum [Hamouda et al. 2001] Anwendung finden. Sie muß über zumindest 6 Wochen durchgeführt werden und führt zur Ausbildung erosiver Hautveränderungen. Auch einmal wöchentliche Anwendungen wurden beschrieben [Stone & Burge 1999]. Die Sicherung der Compliance der Patienten stellt das Hauptproblem dar.

8.2 Lokale Therapie mit Imiquimod

Imiquimod ist eine neue immuntherapeutische Substanz, die ihre Zulassung vorerst für Genitalwarzen erhalten hat. Inzwischen ist auch die Wirksamkeit bei Präkanzerosen und initialen Karzinomen der Haut gut belegt [Hengge & Stark 2001, Mackenzie-Wood et al. 2001, Persaud et al. 2002] (Evidenzlevel III). Über die Bindung an Toll-Rezeptoren der natürlichen Immunabwehr werden Interferone, Tumornekrosefaktor und weitere Zytokine freigesetzt, die die Tumorstossung bewirken. . Therapeutische Wirkungen wurden auch in schwierigen anatomischen Lokalisationen wie am Penis beschrieben [Orengo et al. 2002]. Die Behandlung wird über minimal 6 Wochen 3-5mal wöchentlich durchgeführt. Die Wirkung kommt über eine lokale entzündliche Reaktion zustande. Auch systemische Nebenwirkungen wie bei Zytokintherapien können in seltenen Fällen auftreten.

9. Systemische Therapie bei inoperablen und metastasierten Plattenepithelkarzinomen

9.1 Mono- und Polychemotherapie

Die Mehrzahl der Patienten, bei denen Karzinome der Haut im Stadium III oder IV auftreten, sind 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 angewendeten Behandlungsschemata orientieren sich vorwiegend an Studienergebnissen bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich (Tabelle 5).

Eine Indikation zur Chemotherapie kann bei inoperablen sowie bei metastasierenden Plattenepithelkarzinomen gestellt werden, wenn der Patient in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky > 70 %) ist. Die Zielsetzung der Chemotherapie ist palliativ, Heilungen durch die Chemotherapie sind nicht zu erwarten. Als Standardbehandlung wird zumeist die Monotherapie mit Methotrexat angesehen. Die Remissionsraten betragen bei Monotherapie mit Methotrexat ca. 20-40 % und sind bei der Verwendung von Polychemotherapie-Schemata deutlich höher (50-90 %). Hinsichtlich der Überlebenszeit scheint die Anwendung der kombinierten Schemata gegenüber der Monotherapie mit Methotrexat keine Vorteile zu bieten.

Unter der Zielsetzung, eine lebensverlängernde palliative Behandlung durchzuführen, sollte in erster Linie die Methotrexat-Monotherapie angewandt werden (Evidenzlevel III). Diese läßt sich verhältnismäßig leicht ambulant durchführen und ist von der Toxizität her mild. Unter der Zielsetzung, Tumoren zur Rückbildung zu bringen (z. B. bei Schmerzen etc.), sollten kombinierte Schemata angewendet werden, die dafür deutlich bessere Erfolgsaussichten bieten. Die kombinierte Behandlung von Cisplatin mit Doxorubicin bietet den Vorteil, daß sie an einem einzigen Tag durchgeführt werden kann. Die Remissionsraten scheinen ähnlich hoch zu sein wie bei der Kombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil. Letztere Kombination wurde vor allem bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Halsbereich etabliert und schließt eine kontinuierliche Infusion mit 5-Fluorouracil über 5 Tage ein (Evidenzlevel IV). Die Variante unter Einschluß von Bleomycin hat sich bei Plattenepithelkarzinomen der Haut als besonders wirksam erwiesen, ein Vergleich mit der Zweierkombination steht allerdings aus.

9.2 Interferon-alpha-basierte Therapie

In letzter Zeit wurden bei metastasierenden Plattenepithelkarzinomen auch Behandlungen mit Interferon-alpha, z.T. in Kombination mit synthetischen Retinoiden, versucht. Darunter konnten Stabilisierungen der Krankheitsverläufe sowie einige Remissionen erzielt werden. Da diese Behandlungen für die Patienten weniger belastend sind und ambulant durchgeführt werden, erscheint die weitere Untersuchung dieses Konzeptes sinnvoll (Evidenzlevel IV) [Moore et al. 1994, Marks & Motley 1995, Lippman et al. 1997].

9.3 Multimodale Therapie

Multimodale Therapieschemata sind vor allem zur Behandlung inoperabler Primärtumoren indiziert und beruhen bei diesen Tumoren vor allem auf der Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie. Umfangreichere Erfahrungen liegen hier nur bei Tumoren im Kopf-/Halsbereich vor. Das Vorgehen sollte in Analogie zu den dort evaluierten Schemata gewählt werden. Offenbar hat sich die alternierende Anwendung von Chemo- und Radiotherapie der sequentiellen Anwendung als überlegen erwiesen. Eine Kombination von Cisplatin, 5-Fluorouracil und Strahlentherapie erwies sich als besonders wirksam, weitere Modalitäten sind beschrieben (Evidenzlevel IV) [Gandia et al. 1993; Amichetti et al. 1993].

Tabelle 5:

Therapieschemata bei inoperablen und metastasierenden Plattenepithelkarzinomen

Methotrexat-Monotherapie			
Methotrexat	40 mg/m ²	i.v.	Tag 1, 8, 15
fortlaufend wöchentlich bis zur Progression			
bei Mucositis: Leucovorin 4 x 15 mg alle 6 h			

Cisplatin/Doxorubicin	
(Guthrie 1990)	

Cisplatin	75 mg/m ²	i.v.1-2 h-Inf.	Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Wiederholung Tag 22			

Cisplatin/5-Fluorouracil			
(Khansur 1990)			
Cisplatin	100 mg/m ²	i.v.1-2 h-Inf.	Tag 1
5-Fluorouracil	1000 mg/m ²	i.v. kontin. Inf.	Tag 1-5
Wiederholung Tag 22			

Cisplatin/5-Fluorouracil/Bleomycin			
(Sadek 1990)			
Cisplatin	100 mg/m ²	i.v.1-2 h-Inf.	Tag 1
Bleomycin	15 mg	i.v. Bolus	Tag 1
Bleomycin	16 mg/m ²	i.v. kontin. Inf.	Tag 1-5
5-Fluorouracil	650 mg/m ²	i.v. kontin. Inf.	Tag 1-5
Wiederholung Tag 22			

Cisplatin/5-Fluorouracil/Radiatio			
(Merlano 1992)			
Cisplatin	20 mg/m ²	i.v.1-2 h-Inf.	Tag 1-5
5-Fluorouracil	200 mg/m ²	i.v. Bolus	Tag 1-5
Radiatio	2 Gy	Elektronen- strahl	Tag 8-12 und Tag 15-19
Wiederholung Tag 22			
Radiatio über 3 Zyklen mit einer Gesamtdosis von 60 Gy			
Chemotherapie über 4 Zyklen			

10. Nachsorge

Zur Nachsorge des Plattenepithelkarzinoms der Haut gibt es keine aussagekräftige Literatur. Ein mögliches Nachsorgeschema, das derzeit in der Universitäts-Hautklinik in Tübingen durchgeführt wird, ist im folgenden angegeben.

Aufgrund unserer Erfahrungen mit über 1000 nachuntersuchten Patienten stellen wir folgendes fest: Rezidive und Metastasen treten innerhalb von 5 Jahren, in der Mehrzahl innerhalb der ersten 2 Jahre auf. Die Metastasierung ist immer primär lymphogen lokoregionär. Die Nachsorgeuntersuchungen sind vorwiegend klinische Untersuchungen zur Beurteilung des lokoregionären Befundes. Eine Sonographie der regionären Lymphknoten wird nur bei unklarem oder schwierig

zu erhebendem Palpationsbefund durchgeführt. Eine risikogeschichtete 5-jährige Nachsorge kann nach folgenden Intervallen empfohlen werden:

Bei Tumoren weitestgehend ohne Metastasierungsrisiko (bis 2mm Tumordicke) wird eine jährliche klinische Nachkontrolle bis zum 5. postoperativen Jahr empfohlen, um Rezidive oder neue Hauttumoren rechtzeitig zu erkennen.

Bei Tumoren mit niedrigem Metastasierungsrisiko (mehr als 2 – 5 mm Tumordicke) werden halbjährliche Nachsorgeuntersuchungen bis zum 5. postoperativen Jahr durchgeführt. In den ersten zwei Jahren sollten diese mit einer halbjährlichen Sonographie der regionären Lymphknoten kombiniert werden.

Bei Tumoren mit hohem Metastasierungsrisiko (mehr als 5 mm Tumordicke) erfolgen im ersten Jahr alle drei Monate klinische Untersuchungen mit Sonographie der regionären Lymphknoten, anschließend bis zum 3. Jahr halbjährliche, ab 4. Jahr halbjährlich nur klinische Kontrollen. (Tabelle 6). 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.

Tabelle 6: Nachsorgeschema für Plattenepithelkarzinome der Haut

Risikogruppe	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
Kein meßbares Risiko (<=2 mm TD)	1x	1x	1x	1x	1x
Geringes Risiko (> 2 - 5 mm TD)	2x	2x	2x	2x	2x
Hohes Risiko (> 5 mm TD) oder desmoplastischer Typ > 2mm TD	4x	4x	2x	2x	2x

TD = Tumordicke

11. Literatur

1. Ahmed I, Berth-Jones J, Charles-Holmes S, O'Callaghan CJ, Ilchysyn A (2000) Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease: a prospective study. *Br J Dermatol* 143: 759-766
2. Al-Othman MO, Mendenhall WM, Amdur RJ (2001) Radiotherapy alone for clinical T4 skin carcinoma of the head and neck with surgery reserved for salvage. *Am J Otolaryngol* 22: 387-390
3. Amichetti M, Graiff C, Fellin G, Pani G, Bolner A, Maluta S, Valdagni R (1993) Cisplatin, hyperthermia, and radiation (trimodal therapy) in patients with locally advanced head and neck tumors: a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:801-807
4. Ashton H, Beveridge GW, Stevenson CJ (1970) Topical treatment of skin tumours with 5-fluorouracil. *Br J Dermatol* 82: 207-209
5. Beer TW, Shepherd P, Theaker JM (2000) Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. *Histopathology* 37: 218-223
6. Breuninger H (1987) Aspekte zur operativen Therapie des Unterlippenkarzinoms. *Z Hautkr* 62:937-8,943-6

7. Breuninger H, Black B, Rassner G (1990) Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 94:624-627
8. Breuninger H, Gutknecht M, Dietz K, Rassner G (1991) Das lokale infiltrative Wachstum von Plattenepithelkarzinomen der Haut und daraus resultierende Behandlungsrichtlinien. *Hautarzt* 42:559-563
9. Breuninger H, Hawlitschek E (1995) Das Mikrostaging des Plattenepithelkarzinoms der Haut und Lippen - Lichtmikroskopisch erfaßte Prognosefaktoren. In: Tilgen W, Petzoldt D (eds) Fortschritte der operativen und onkologischen Dermatologie. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, pp 110-115
10. Breuninger H, Holzschuh J, Schaumburg-Lever G, Horny HP (1997) Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin und vermilion surface: A highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 79: 915-919
11. Breuninger H, Langer B, Rassner G (1988) Untersuchungen zur Prognosebestimmung des spinozellulären Karzinoms der Haut und Unterlippe anhand des TNM-Systems und zusätzlicher Parameter. *Hautarzt* 39:430-434
12. Brodland DG, Zitelli JA (1992) Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 27:241-248
13. Brooks NA (1984) Curettage and shave excision. A tissue-saving technic for primary cutaneous carcinoma worthy of inclusion in graduate training programs. *J Am Acad Dermatol* 10: 279-284
14. Cassisi NJ, Dickerson DR, Million RR (1978) Squamous cell carcinoma of the skin metastatic to parotid nodes. *Arch Otolaryngol* 104: 336-339
15. Di Gregorio C, Gebbia V, Florena AM, Franco V, Moschella F (1995) Perineural infiltration by cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck. *Anticancer Res* 15:1107-1115
16. Emmett AJ, Broadbent GD (1987) Shave excision of superficial solar skin lesions. *Plast Reconstr Surg* 80: 47-54
17. English DR, Armstrong BK, Krickler A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL (1998) Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int J Cancer* 76: 628-634
18. Eroglu A, Berberoglu U, Berberoglu S (1996) Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol* 61:124-130
19. Friedman HI, Cooper PH, Wanebo HJ (1985) Prognostic and therapeutic use of microstaging of cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremities. *Cancer* 56:1099-1105
20. Friedman NR (1993) Prognostic factors for local recurrence, metastases and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 28:281-282
21. Gandia D, Wibault P, Guillot T, Bensmaine A, Armand JP, Marandas P, Luboinski B, Cvitkovic E (1993) Simultaneous chemoradiotherapy as salvage treatment in locoregional recurrences of squamous head and neck cancer. *Head Neck* 15:8-15
22. Garbe C (1997) Epidemiologie des Hautkrebses. In: Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W (eds) Dermatologische Onkologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: 40-56
23. Glass AG, Hoover RN (1989) The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 262: 2097-2100
24. Glover MT, Niranjana N, Kwan JT, Leigh IM (1994) Non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients: the extent of the problem and a strategy for management. *Br J Plast Surg* 47:86-89
25. Gray DT, Suman VJ, Su WP et al. (1997) Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol*; 133: 735-740
26. Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, Leer JW (1995) Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 32:1347-1350
27. Guix B, Finestres F, Tello J, Palma C, Martinez A, Guix J, Guix R (2000) Treatment of skin carcinomas of the face by high-dose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 95-102

28. Guthrie TH Jr, Porubsky ES, et al (1990) Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 8: 342-346
29. Hamouda B, Jamila Z, Najet R, Slim T, Rafiaa N, Noureddine B, Ahmed EM, Mohamed F, Ridha KM, Abderrahman L (2001) Topical 5-fluorouracil to treat multiple or unresectable facial squamous cell carcinomas in xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol* 44: 1054
30. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M (1996a) Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 74: 1302-1307
31. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M (1996b) Non-melanoma skin cancer and solar keratoses II analytical results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 74: 1308-1312
32. Harwood CA, McGregor JM, Proby CM, Breuer J (1999) Human papillomavirus and the development of non-melanoma skin cancer. *J Clin Pathol* 52: 249-253
33. Harwood CA, Surentheran T, McGregor JM et al. (2000) Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 61: 289-297
34. Heenan PJ, Elder DJ, Sobin LH (1996) WHO International Histological Classification of Tumors. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer
35. Hengge UR, Stark R (2001) Topical imiquimod to treat intraepidermal carcinoma. *Arch Dermatol* 137: 709-711
36. Holt PJ (1988) Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery. *Br J Dermatol* 119: 231-240
37. Holzschuh J, Breuninger H (1996) Eine histologische Aufarbeitungstechnik von Hauttumorexzistenzen zur lückenlosen Schnittrandkontrolle. *Pathologe* 17:127-129
38. Khansur T, Kennedy A (1991) Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 67: 2020-2032
39. Liddington M, Richardson AJ, Higgins RM, Endre ZH, Venning VA, Murie JA, Morris PJ (1989) Skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg* 76:1002-1005
40. Lippman SM, Lotan R, Schleuniger U (1997) Retinoid-interferon therapy of solid tumors. *Int J Cancer* 70: 481-483
41. Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA (2001) Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 748-755
42. Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, Garcia DM (1990) External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 19:235-242
43. Mackenzie-Wood A, Kossard S, de Launey J, Wilkinson B, Owens ML (2001) Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 44: 462-470
44. Marks R (1996) Squamous cell carcinoma. *Lancet* 347: 735-738
45. Marks R, Motley RJ (1995) Skin cancer. Recognition and treatment. *Drugs* 50: 48-61
46. Marks R, Rennie G (1989) Malignant transformation of solar keratosis to squamous cell carcinoma. *Lancet* 9:795-797
47. McCord MW, Mendenhall WM, Parsons JT, Amdur RJ, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR (2000) Skin cancer of the head and neck with clinical perineural invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 89-93
48. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS (2000) Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 142: 1154-1159
49. Mendenhall NP, Million RR, Cassisi NJ (1985) Parotid area lymph node metastases from carcinoma of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 707-714

50. Mendenhall WM, Parsons JT, Mendenhall NP, Brant TA, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR (1989) Carcinoma of the skin of the head and neck with perineural invasion. *Head Neck* 11:301-308
51. Merlano M, Vitale V, et al (1992) Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 327: 1115-1121
52. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP (1998) Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 37: 677-681
53. Moore DM, Kalvakolanu DV, Lippman SM, Kavanagh JJ, Hong WK, Borden EC, Paredes Espinoza M, Krakoff IH (1994) Retinoic acid and interferon in human cancer: mechanistic and clinical studies. *Semin Hematol* 31(4 Suppl 5): 31-37
54. Morton CA (2003) The emerging role of 5-ALA-PDT in dermatology: is PDT superior to standard treatments? *J Dermatolog Treat* 13 Suppl 1: S25-S29
55. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Langmack K, McKenna K, Moseley H, Pearse AD, Stringer M, Taylor DK, Wong G, Rhodes LE (2002) Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 146: 552-567
56. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM (2001) Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 137: 319-324
57. Moy R, Eliezri YD (1994) Significance of human papillomavirus-induced squamous cell carcinoma to dermatologists. *Arch Dermatol* 130:235-238
58. Niparko JK, Swanson NA, Baker SR, Telian SA, Sullivan MJ, Kemink JL (1990) Local control of auricular, periauricular, and external canal cutaneous malignancies with Mohs surgery. *Laryngoscope* 100:1047-1051
59. Orengo I, Rosen T, Guill CK (2002) Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5% imiquimod cream: a case report. *J Am Acad Dermatol* 47: S225-S228
60. Perez CA, Brady LW (1992) Principles and practice of radiation oncology. JB Lippincott, Philadelphia, New York
61. Persaud AN, Shamelova E, Sherer D, Lou W, Singer G, Cervera C, Lamba S, Lebwohl MG (2002) Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 47: 553-556
62. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. (1992a) Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 26:976-990
63. Sadek H, Azli N, et al (1990) Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 66: 1692-1696
64. Salasche SJ (2000) Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 42: 4-7
65. Shimm DS, Wilder RB (1991) Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the skin. *Am J Clin Oncol* 14:383-386
66. Silva JJ, Tsang RW, Panzarella T, Levin W, Wells W (2000) Results of radiotherapy for epithelial skin cancer of the pinna: the Princess Margaret Hospital experience, 1982-1993. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 451-459
67. Stone N, Burge S (1999) Bowen's disease of the leg treated with weekly pulses of 5% fluorouracil cream. *Br J Dermatol* 140: 987-988
68. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, Sidoroff A, Hempel M, Ulrich J, Proebstle T, Meffert H, Mulder M, Salomon D, Dittmar HC, Bauer JW, Kernland K, Braathen L (2002) Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 47: 258-262
69. Szeimies RM, Landthaler M (2003) Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis of skin cancers. *Recent Results Cancer Res* 160: 240-245

70. Tavin E, Persky M (1996) Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Laryngoscope* 106:156-158
71. Tsao MN, Tsang RW, Liu FF, Panzarella T, Rotstein L (2002) Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin: the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 973-979
72. Weinstock MA (1989) The epidemic of squamous cell carcinoma. *JAMA* 262: 2138-2140
73. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (2002) UICC (International Union against cancer), TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer

12. Verfahren zur Konsensbildung

Das Manuskript wurde im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft sowie der Deutschen Krebshilfe und in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), der Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in der Medizin (AQS), sowie den nachstehend aufgeführten Fachgesellschaften erstellt. Die Abstimmung in der Konsensuskonferenz, unter den primär beteiligten Experten und den Autoren koordinierte Prof. Dr. med. Claus Garbe, Tübingen.

12.1 Experten-Konsensuskonferenz

Ein Konsens über alle Grundsatzfragen der Leitlinie „Plattenepithelkarzinom“ wurde auf der Experten-Konsensuskonferenz am 14.-15. Feb. 2003 erreicht. Teilnehmer waren:

PD Dr. med. Jürgen Becker, Würzburg, Dr. med. Jörg Böttjer, Minden, Prof. Dr. med. Reinhard Dummer, Zürich, Prof. Dr. med. Alexander Enk, Mainz, Prof. Dr. med. Claus Garbe, Tübingen, Dr. med. Sylke Gellrich, Berlin, PD Dr. med. Axel Hauschild, Kiel, Prof. Dr. med. Roland Kaufmann, Frankfurt, PD Dr. med. Christoph Kettelhack, Berlin, Prof. Dr. med. Ruthild Linse, Erfurt, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Cornelia Mauch, Köln, Dr. med. Peter Mohr, Buxtehude, PD Dr. med. Dorothee Nashan, Münster, Prof. Dr. med. Uwe Reinhold, Bonn, Prof. Dr. med. Günther Sebastian, Dresden, Prof. Dr. med. Wilhelm Stolz, München, Prof. Dr. med. Wolfgang Tilgen, Homburg, Dr. med. Uwe Trefzer, Berlin, Dr. med. Selma Ugurel, Mannheim, Prof. Dr. med. Matthias Volkenandt, München

12.2 Abstimmung der Manuskripte über Email-Versand

Ein Konsens über alle Detailfragen der Leitlinie „Plattenepithelkarzinom“ wird mit allen Teilnehmern der Experten-Konsensuskonferenz (s.o.) hergestellt, unter Einbeziehung weiterer Teilnehmer des Konsensus-Prozesses:

Prof. Dr. med. Helmut Breuninger, Tübingen, Prof. Dr. med. Ulrich Keilholz, Berlin, Prof. Dr. med. Hans Christian Korting, München, PD. Dr. med. Rolf-Dieter Kortmann, Tübingen, Prof. Dr.

med. Andreas Mackensen, Regensburg, Dr. med. Rolf Ostendorf, Mönchengladbach, Dr. med. Michael Reusch, Hamburg, Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf, Mannheim, Dr. med. Martin Schläger, Oldenburg, Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Frankfurt, Prof. Dr. med. Gerold Schuler, Erlangen, Prof. Dr. med. Rudolph Stadler, Minden, Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin, PD. Dr. med Jens Ulrich, Magdeburg, PD Dr. med. Michael Weichenthal, Kiel

12.3 Abstimmung mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften über das Informationszentrum über Standards in der Onkologie (ISTO)

Die Leitlinie wurde den folgenden Institutionen zur Stellungnahme vorgelegt und deren Änderungswünsche wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator berücksichtigt

Arbeitsgemeinschaften

AEK-P

AGO

AHMO

AIO

ARO

ARNS

CAO

AK Supportivmaßnahmen in der Onkologie

Fachgesellschaften:

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin

Deutsche Gesellschaft für Pathologie

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Deutsche Röntgengesellschaft

Kooperierende Institutionen:

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)

Erstellungsdatum: 25. Januar 1998

Datum der letzten Überarbeitung: 14. Juli 2003

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Helmut Breuninger

Universitäts-Hautklinik

Liebermeisterstr. 25

72076 Tübingen

Tel.: 07071 29 84590

Fax: 07071 29 4588

Email: helmut.breuninger@med.uni-tuebingen.de