

Aus der  
Universitäts-Hautklinik Tübingen  
Sektion Dermatologische Onkologie

**Das fortgeschrittene kutane Plattenepithelkarzinom:  
Merkmale und Therapien**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Osewold, Miriam Jana  
2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe  
2. Berichterstatter: Professorin Dr. E. M. Grischke

Tag der Disputation: 13.02.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>I. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>II. Tabellenverzeichnis</b>	<b>9</b>
<b>III. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>11</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>12</b>
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	12
1.2 Prognostische Faktoren	14
1.3 Diagnostik und Klassifikation	14
1.3.1 Histopathologie	15
1.3.2 TNM-Klassifikation	16
1.3.3 Wächterlymphknotenbiopsie	20
1.4 Therapie	20
1.4.1 Chirurgische Therapie des Primarius	20
1.4.2 Chirurgische Therapie bei regionären Metastasen	23
1.4.3 Strahlentherapie	24
1.4.4 Systemtherapie	25
1.4.5 Best supportive care	28
1.5 Nachsorge	29
1.6 Fragestellung	30
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>31</b>
2.1 Patientenkollektiv	31
2.2 Dokumentation	31
2.3 Auswertung	32

2.3.1	Klassifikation.....	32
2.3.2	Statistische Methoden .....	35
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>37</b>
3.1	Das Patientenkollektiv .....	37
3.1.1	Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors .....	37
3.1.2	Immunsuppression .....	40
3.2	Charakterisierung und prognostische Faktoren des Primärtumors .....	41
3.2.1	Lokalisation.....	41
3.2.2	Tumordicke .....	42
3.2.3	Desmoplasie .....	43
3.2.4	Perineurale Invasion .....	43
3.2.5	Wächterlymphknoten-Biopsie .....	43
3.2.6	Operabilität des Primärtumors .....	44
3.3	Charakterisierung des fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinoms (acSCC) .....	45
3.3.1	Zeit von Primärtumor bis acSCC .....	45
3.3.2	Tumorstadium acSCC .....	45
3.3.3	Lokalrezidiv.....	45
3.3.4	Lymphknotenmetastasen.....	46
3.3.5	Fernmetastasen.....	46
3.4	Therapie .....	47
3.5	Überlebensanalysen.....	51
3.5.1	Gesamtüberleben .....	53
3.5.2	Tumorspezifisches Überleben .....	54

3.5.3	Patientenkollektiv.....	54
3.5.4	Tumormerkmale.....	57
3.5.5	Einfluss der Therapien auf das Überleben bei acSCC.....	60
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> _____	<b>67</b>
4.1	Statistische Auswertung .....	67
4.2	Auswahl der Patienten .....	67
4.3	Das Patientenkollektiv .....	69
4.3.1	Geschlecht.....	69
4.3.2	Alter .....	69
4.3.3	Immunstatus .....	71
4.4	Tumormerkmale und prognostische Faktoren.....	72
4.4.1	Lokalisation Primärtumor .....	72
4.4.2	Histologische Risikofaktoren.....	73
4.4.3	Tumorstadium.....	75
4.4.4	Lokalrezidiv.....	75
4.4.5	Lymphknoten- und Fernmetastasen .....	76
4.5	Therapien und Einfluss auf das Überleben .....	77
4.5.1	Operabilität Primärtumor.....	77
4.5.2	Therapien bei primär inoperablen Patienten .....	78
4.5.3	Patienten ohne Systemtherapie.....	79
4.5.4	Therapien im weiteren Verlauf .....	79
4.5.5	Immuntherapie vs. andere Systemtherapien .....	81
4.6	Überleben und Versterben am PEK .....	83
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> _____	<b>86</b>

<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>89</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b>	<b>96</b>
<b>8</b>	<b>Veröffentlichungen</b>	<b>97</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	<b>98</b>

## I. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Geschlechterverteilung .....	37
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung Alter bei Diagnose Primärtumor (n = 193) in Jahren .....	38
Abbildung 3: Alter bei Diagnose Primärtumor: Median und IQR.....	38
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung Alter bei Diagnose des fortgeschrittenen PEKs (n = 195) in Jahren .....	39
Abbildung 5: Alter bei Diagnose des fortgeschrittenen PEKs: Median und IQR	39
Abbildung 6: Verteilung der acSCC-Patienten in Altersgruppen .....	40
Abbildung 7: Lokalisation des Primärtumors .....	42
Abbildung 8: Argument gegen Operation .....	44
Abbildung 9: Lokalisation der Fernmetastasierung.....	47
Abbildung 10: Therapiewahl im Krankheitsverlauf.....	48
Abbildung 11: Angewandte Systemtherapien als Erstlinienbehandlung .....	51
Abbildung 12: Lebensstatus am Ende der Datenerhebung .....	52
Abbildung 13: Todesursache.....	52
Abbildung 14: Gesamtüberleben der Patienten (Amaral et al., 2019) .....	53
Abbildung 15: Tumorspezifisches Überleben .....	54
Abbildung 16: Überleben der Patienten in Bezug auf die Altersgruppen bei acSCC-Diagnose .....	55
Abbildung 17: Überleben nach Geschlecht .....	56
Abbildung 18: Überleben nach Immunsuppressionsstatus.....	57

Abbildung 19: Überleben der Patienten in Bezug auf die Dicke des Primärtumors (Amaral et al., 2019) .....	58
Abbildung 20: Überleben der Patienten in Bezug auf Fernmetastasen (Amaral et al., 2019) .....	59
Abbildung 21: Überleben der Patienten in Bezug auf Desmoplasie .....	59
Abbildung 22: Überleben abhängig von Operation Primärtumor .....	61
Abbildung 23: Vergleich des Überlebens bei verschiedenen Therapieformen .	62
Abbildung 24: Überleben bei Immuntherapie im Vergleich mit anderen Systemtherapien (Amaral et al., 2019) .....	64
Abbildung 25: Überleben der Patienten ohne systemische Therapie (Amaral et al., 2019) .....	65

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UICC-TNM-Klassifikation (pathologisch) des invasiven PEKs (ohne Augenlid, Kopf und Hals, perianal, Vulva und Penis) (William M. Lydiatt und Brian O’Sullivan, 2017).....	17
Tabelle 2: UICC- und AJCC-TNM-Klassifikation (pathologisch) des invasiven PEKs des Hals-Kopf-Bereichs (ohne Augenlid) (jeweils 8. Auflage, 2017).....	18
Tabelle 3: Staging gemäß der AJCC/UICC-TNM-Klassifikation des invasiven PEKs (2017). Für alle Lokalisationen außer perianal, Vulva, Penis und Augenlid.....	19
Tabelle 4: Art der Immunsuppression (Amaral et al., 2019) .....	41
Tabelle 5: Lokalisation des Primärtumors (Amaral et al., 2019) .....	41
Tabelle 6: Tumordicke Primärtumor (Amaral et al., 2019).....	42
Tabelle 7: Desmoplasie Primärtumor (Amaral et al., 2019).....	43
Tabelle 8: Perineurale Invasion Primärtumor (Amaral et al., 2019).....	43
Tabelle 9: Befund Sentinel-Lymphknoten Biopsie (Amaral et al., 2019).....	43
Tabelle 10: Operabilität Primärtumor (Amaral et al., 2019) .....	44
Tabelle 11: Tumorstadium acSCC (Amaral et al., 2019).....	45
Tabelle 12: Lokalrezidiv (Amaral et al., 2019) .....	45
Tabelle 13: Lymphknotenmetastasen (Amaral et al., 2019) .....	46
Tabelle 14: Fernmetastasen (Amaral et al., 2019) .....	46
Tabelle 15: Therapie bei nicht-operiertem Primärtumor (Amaral et al., 2019)..	47

Tabelle 16: Therapiealternativen bei Patienten ohne Systemtherapie (Amaral et al., 2019).....	49
Tabelle 17: Art der Behandlung bei erstmaliger Gabe von Systemtherapie (Amaral et al., 2019) .....	49
Tabelle 18: Art aller durchgeführten Systemtherapien (Amaral et al., 2019) ....	49
Tabelle 19: Variation angewandter Systemtherapien bei erstmaliger Gabe (Amaral et al., 2019) .....	50
Tabelle 20: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Amaral et al., 2019) .....	53
Tabelle 21: Überlebensraten nach Geschlecht.....	55
Tabelle 22: Überlebensraten nach Immunsuppressionsstatus .....	56
Tabelle 23: Überlebensraten statistisch signifikanter Tumormerkmale (Amaral et al., 2019).....	58
Tabelle 24: Überlebensraten nach Operabilität des Primärtumors .....	60
Tabelle 25: Überlebensraten von Radiotherapie, Systemtherapien und best supportive care .....	62
Tabelle 26: Überlebensraten bei Immuntherapie im Vergleich mit anderen Systemtherapien (Amaral et al., 2019).....	63
Tabelle 27: Überlebensraten aller Patienten ohne systemische Therapie.....	65

### III. Abkürzungsverzeichnis

acSCC	advanced cutaneous squamous cell carcinoma
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BSC	Best supportive care
cSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma
EGFR	Epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
END	Elektive neck-dissection
FUP	Follow-Up Zeit
IQR	Interquartilbereich
KI	Konfidenzintervall
MKC	Mikrographisch kontrollierte Chirurgie
mOS	Median overall survival; mediane Überlebenszeit
ND	Neck-dissection
NMSC	Non-melanoma skin cancer, nicht-melanozytärer Hautkrebs
PD-1	Programmed cell death protein 1
PEK	Plattenepithelkarzinom
PNI	Perineurale Invasion
RT	Radiotherapie
SLNB	Sentinel lymph node biopsy; Wächterlymphknotenbiopsie
TD	Tumordicke
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

# 1 Einleitung

Nicht-melanozytärer Hautkrebs ist die weltweit häufigste Tumorentität in der weißen Bevölkerung (Leiter et al., 2014). Er umfasst verschiedene Arten von Hautkrebs, wobei das Basalzellkarzinom der häufigste und das kutane Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von etwa 20% der zweithäufigste Hauttumor ist (Leiter et al., 2017). Unter dem kutanen Plattenepithelkarzinom (PEK) wird eine maligne Neoplasie der Keratinozyten der Epidermis verstanden. Es gehört damit zu den malignen epithelialen Tumoren. Das fortgeschrittene PEK (acSCC) metastasiert charakteristisch primär in die regionären Lymphknoten. Es kann aber ebenso Fernmetastasen bilden (Brantsch et al., 2008).

Stratigos et al. unterscheiden in der 2020 erschienenen europäischen interdisziplinären Leitlinie bei dem Primärtumor, ob es sich um eine gewöhnliche Läsion handelt oder, je nach Ausdehnung, um ein fortgeschrittenes PEK. Das gewöhnliche PEK metastasiert nicht, ist meist gut mit lokalen Maßnahmen therapierbar, und es sollte nach prognostischen Faktoren als „low-risk“ oder „high-risk“ klassifiziert werden. Das fortgeschrittene PEK hingegen ist entweder lokal fortgeschritten oder metastasierend, wobei hier zwischen lokoregionären Metastasen und Fernmetastasen unterschieden wird (Stratigos et al., 2020b). Als fortgeschrittenes PEK werden mitunter Tumoren angesehen, die weder durch Chirurgie noch durch Radiatio kurativ behandelt werden können (Leiter et al., 2016). Hierzu fehlt eine einheitliche internationale und interdisziplinäre Definition; die zuvor genannte gilt für diese Arbeit.

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz des PEKs steigt kontinuierlich an und hat sich in den vergangenen 30 Jahren vervierfacht (Leiter et al., 2017, Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Diese Zunahme wurde durch den Begriff „Hautkrebsepidemie“ beschrieben (Donaldson und Coldiron, 2011, Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Wie 2017 durch Garbe et al. gezeigt, ist von dem genannten Inzidenzanstieg vor allem die hellhäutige Weltbevölkerung betroffen, welche aufgrund der geringeren

Hautpigmentierung vulnerabler gegenüber UV-Exposition ist (Garbe et al., 2021). Zusätzlich erklären sich die steigenden Fälle zum Teil durch einen Wandel der Gesundheitspolitik und -infrastruktur: Eine routinierte Vorsorge im Rahmen des gesetzlich eingeführten Hautkrebsscreenings und die verbesserte Registrierung in den Hautkrebsregistern sorgen für die breitflächige Sichtbarwerdung von andernfalls unerkannten Erkrankungen. Dennoch erfolgt mit dem demographischen Wandel auch ein realer Zuwachs, nicht lediglich an Registrierungen, sondern PEK-Erkrankungen selbst: Denn je älter Patienten und Patientinnen werden, desto höher ist auch das Erkrankungsrisiko. 2016 sind 21% der über 65-Jährigen an einem PEK erkrankt (Leiter et al., 2017). Typischerweise erkranken häufiger Männer als Frauen, mit durchschnittlich 70 Lebensjahren, an einem kutanen PEK, wobei die häufigste Lokalisation im Kopfhaut- und Gesichtsbereich ist: Sensiblere Haut, vergleichsweise wenig UV-Schutz und die überdies zunehmende UV-Strahlung prädestinieren diesen Hautbereich für das PEK (Brantsch et al., 2008).

Armstrong und Kricger konnten zeigen, dass die Exposition gegenüber UV-Strahlung die häufigste und Hauptursache des kutanen PEKs ist. Hierbei spielt die kumulative Dosis an UV-Strahlung, die die Haut lebenszeitlich erhalten hat, eine übergeordnete Rolle (Armstrong und Kricger, 2001). Die Anfälligkeit ist hier besonders bei hellhäutigen Menschen mit heller Augen- und Haarfarbe am höchsten, wobei laut Madan et al. 80% der Fälle erst ab einem Alter von 60 Jahren auftreten (Madan et al., 2010). Eine berufsbedingte langjährige UV-Exposition mit bösartiger Neubildung, wie ein PEK, wird in Deutschland seit 2015 als Berufskrankheit (Nr. 5103) anerkannt und amtlich klassifiziert (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, o.J.).

Der immunologische Faktor spielt vor allem bei organtransplantierten Patienten eine große Rolle: Wie bereits Euvrard et al. in ihrer Übersichtarbeit zeigen konnten, ist bei diesen Patienten nicht nur die Inzidenz mindestens um das 65- bis 250-Fache gesteigert, sondern auch das Wachstumsverhalten des Tumors aggressiver (Euvrard et al., 2003).

## 1.2 Prognostische Faktoren

Die folgenden prognostisch bedeutsamen Faktoren liefern Hinweise, um den Tumor als einen „high-risk“-Tumor zu identifizieren, da sie statistisch signifikant auf die Rezidiventstehung, Metastasierung und das tumorspezifische Überleben wirken. Die deutsche Leitlinie nennt als prognostische Faktoren für die Metastasierung bzw. das krankheitsspezifische Überleben die vertikale Tumordicke über 6 mm, den horizontalen Tumordurchmesser größer oder gleich 2 cm, eine histologische Differenzierung, die höher ist als Grad 3, vorliegende Desmoplasie, perineurales Wachstum, Lokalisation an Unterlippe oder Ohr, sowie die iatrogene oder erkrankungsbedingte Immunsuppression (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). In ihrer Übersichtsarbeit von 2016 mit metaanalytischen Methoden identifizieren Thompson et al. die vertikale Tumordicke > 6 mm, die Invasion in das subkutane Gewebe, die perineurale Infiltration, den Tumordurchmesser > 20 mm (horizontal), die histologische Differenzierung und die Lokalisation auf der Schläfe als Risikofaktoren, die das Rezidivrisiko statistisch signifikant erhöhten (Thompson et al., 2016). Laut der Empfehlung der Europäischen interdisziplinären Leitlinie gehört die Knochenerosion ebenfalls zu den prognostischen „high-risk“-Faktoren für eine Rezidiventstehung (Stratigos et al., 2020b). Des Weiteren konnten Brantsch et al. 2008 zeigen, dass Lokalrezidive bei desmoplastischen PEKs 20-mal häufiger auftreten (Brantsch et al., 2008).

Brancaccio et al. zeigen in ihrer Übersichtsarbeit, dass die Rezidivrate des PEKs in der Normalbevölkerung zwischen 2,7% bis 4,6% liegt, die Metastasierungsrate zwischen 1,2% bis 4% und der krankheitsspezifische Tod bei 2,1% (Brancaccio et al., 2021).

## 1.3 Diagnostik und Klassifikation

Die Diagnose wird durch eine klinische Untersuchung gestellt. Ergänzend können nicht-invasive Verfahren, wie beispielsweise die Dermatoskopie, verwendet werden, um vor allem aktinische Keratosen zu diagnostizieren (Huerta-Brogeras et al., 2012). Diese stellen einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung eines

PEKs dar und sind als dessen Vorstufe anzusehen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Ergänzend sollten der zugehörige Lymphstrom palpirt und sonographiert werden und ggf. weitergehende bildgebende Untersuchungen (MRT, CT, Szintigraphie, etc.) angewandt werden, vor allem bei „high-risk“ und invasiven PEKs, um Metastasierung auszuschließen (Breuninger et al., 2005, Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

Laut Leitlinie der Onkologie soll bei Therapieresistenzen und unklaren Befunden eine histologische Sicherung des Befundes erfolgen. Dies kann bioptisch oder durch eine resektive Gewebeentnahme durchgeführt werden. Vorher sollte eine Fotodokumentation vorliegen sowie der horizontale Durchmesser der Läsion notiert werden. Klinisch kann das PEK vielgestaltig ‚de novo‘ oder aus Vorgängerklassifikationen auftreten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

### **1.3.1 Histopathologie**

Das PEK kann histopathologisch in folgende Subtypen klassifiziert werden: adenokarzinomartiges PEK, akantolytisches PEK, Bowen-Karzinom, Keratoakanthom, lymphoepitheliom-artiges PEK, desmoplastisches PEK, pseudovaskuläres PEK, spindelzelliges PEK und verruköses PEK. Es gilt zu beachten, dass vor allem die desmoplastische Form besonders infiltrierend wächst (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022, Stratigos et al., 2020b). Da bislang eine einheitliche Einteilung fehlt, unterbreitete die Arbeitsgruppe von Cassarino et al. hat den Vorschlag, die Subtypen in unterschiedliche Risikogruppen zu gliedern, welche die Aggressivität und das Metastasierungsverhalten beurteilen. So gilt „low“ für ein Metastasierungsrisiko  $\leq 2\%$ , „intermediate“ für ein Metastasierungsrisiko 3-10%, „high“ für ein Metastasierungsrisiko  $> 10\%$ , und für Subtypen mit fehlenden Daten „indeterminate“ (Cassarino et al., 2006a). Laut Cassarino et al. gehören zu der Gruppe mit hohem malignen Potenzial das invasive Bowen-Karzinom, das adenokarzinomartige PEK, das desmoplastische PEK sowie PEKs, die aufgrund prädisponierender Faktoren (Radiatio, Immunsuppression, Brandnarben) oder ‚de novo‘ ohne Vorläuferläsionen entstehen (Cassarino et al., 2006b). Die Sonderstellung der desmoplastischen Differenzierung konnte bereits 1997 von Breuninger et al. in einer Studie identifiziert werden: Die desmoplastische Variante

metastasierte bis zu sechs Mal häufiger als die anderen Subtypen und auch Rezidive traten bis zu zehn Mal häufiger auf (Breuninger et al., 1997).

Daraus ergibt sich, dass eine pathologische Untersuchung Tumorcharakteristika berücksichtigen und folgende Informationen bereitstellen sollte: Tumordicke (gemessen von Stratum granulosum der angrenzenden gesunden Epidermis bis Tumorbasis), Eindringtiefe, ob eine perineurale Invasion vorliegt, den Grad der Differenzierung, vorhandene Desmoplasie, den histologischen Subtyp und ob die Schnittländer tumorfrei sind (Stratigos et al., 2020b). Diese histopathologischen Informationen dienen ebenfalls als Prognosefaktoren für das Metastasierungsrisiko sowie für das krankheitsspezifische Überleben (siehe Kapitel 1.2) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

### **1.3.2 TNM-Klassifikation**

Zur therapeutischen Einschätzung kann das PEK ebenso wie alle malignen soliden Tumore nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control, 2017) und der AJCC (American Joint Committee on Cancer, 2017) eingeteilt werden (jeweils die 8. Auflage). Diese kann die anatomische Ausbreitung einheitlich klassifizieren, jedoch keine präzise Prognose zur Metastasierungswahrscheinlichkeit oder dem Überleben liefern.

Die TNM-Klassifikation beurteilt das Ausmaß der Ausbreitung des Primarius (T-Kategorie), das Fehlen oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und deren Ausmaß (N-Kategorie) sowie das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Kategorie). Diese Kategorien werden weiter mit Nummern beziffert, welche das Ausmaß der Läsion anzeigen (T0-T4, N0-N3, M0-M1). Die Klassifizierung kann nach klinischer Untersuchung (cTNM) oder nach pathologischer Sicherung (pTNM) angewandt werden und wird entsprechend mit Kürzeln c oder p gekennzeichnet. Nach histopathologischer Untersuchung wird ebenfalls das Grading für die Tumorzellen festgelegt (Graduierung der Zelldifferenzierung), welches sich auf den relativen Anteil und die Ausprägung undifferenzierter Tumorzellen im Verhältnis zu den differenzierten Tumorzellen bezieht. Es wird mit GX-G4 gekennzeichnet, wobei GX bedeutet, dass der Grad nicht bestimmt werden kann. G1 wird als niedriggradiger Tumor mit gut differenzierten Zellen

charakterisiert, die den normalen Zellen ähneln. G2 beschreibt einen Tumor mittleren Grades mit moderat differenzierten Zellen. G3 kennzeichnet einen hochgradigen Tumor mit gering differenzierten Zellen. Schließlich bezeichnet G4 einen sehr hochgradigen Tumor, dessen undifferenzierte Zellen kaum noch Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe aufweisen. Die Graduierung von Tumoren ist entscheidend für die Bewertung ihrer Aggressivität und Wachstumstendenz. Generell gilt: Je höher der Grad, desto aggressiver und schneller wachsend ist der Tumor tendenziell. Diese Einteilung ermöglicht eine genauere Prognose und unterstützt die Wahl der geeigneten Therapie.

Je nach TNM-Klassifikation wird der Tumor dem korrespondierenden Stadium zugeordnet, was Konsequenzen für die Therapie und Nachsorge hat (Union for International Cancer Control, 2017, Leitlinienprogramm Onkologie, 2022, William M. Lydiatt und Brian O’Sullivan, 2017).

Zwischen den beiden Einteilungen gibt es kleinere Abweichungen, auf die nicht weiter eingegangen wird. Für die vorliegende Arbeit wurde die AJCC-Klassifikation (2017) für Hals-Kopf Bereiche und die UICC-Klassifikation (2017) für andere Körperregionen verwendet.

*Tabelle 1: UICC-TNM-Klassifikation (pathologisch) des invasiven PEKs (ohne Augenlid, Kopf und Hals, perianal, Vulva und Penis) (William M. Lydiatt und Brian O’Sullivan, 2017)*

<b>T-Kategorie</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
<b>T2</b>	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
<b>T3</b>	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder oberflächliche Knocheninvasion oder perineurale Invasion oder tiefe Invasion
<b>T4a</b>	Tumor mit makroskopischer Knocheninvasion/Knochenmarksinvasion
<b>T4b</b>	Tumor mit Invasion des Achsenskeletts (eingeschlossen Foramina und/oder Beteiligung des vertebrealen Foramens bis zum Epiduralraum)
<b>N-Kategorie</b>	

<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
<b>N2</b>	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
<b>N3</b>	Metastase(n) in einem Lymphknoten mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
<b>M-Kategorie</b>	
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

(Stratigos et al., 2020b, Leitlinienprogramm Onkologie, 2022, Union for International Cancer Control, 2017)

*Tabelle 2: UICC- und AJCC-TNM-Klassifikation (pathologisch) des invasiven PEKs des Hals-Kopf-Bereichs (ohne Augenlid) (jeweils 8. Auflage, 2017)*

<b>T-Kategorie – siehe Tabelle 1</b>	
<b>N-Kategorie</b>	
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
<b>N2</b>	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
<b>N2a</b>	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, mit extranodaler Ausbreitung oder mehr als 3 cm aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
<b>N2b</b>	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
<b>N2c</b>	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
<b>N3a</b>	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
<b>N3b</b>	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 3 cm in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung, oder in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung
<b>M-Kategorie – siehe Tabelle 1</b>	

(Stratigos et al., 2020b, Leitlinienprogramm Onkologie, 2022, Union for International Cancer Control, 2017)

Tabelle 3: Staging gemäß der AJCC/UICC-TNM-Klassifikation des invasiven PEKs (2017). Für alle Lokalisationen außer perianal, Vulva, Penis und Augenlid.

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium II</b>	T2	N0	M0
<b>Stadium III</b>	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
<b>Stadium IV A</b>	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Jedes N	M0
<b>Stadium IV B</b>	Jedes T	Jedes N	M1

(Stratigos et al., 2020b, Leitlinienprogramm Onkologie, 2022, Union for International Cancer Control, 2017)

Die Europäische Internationale Leitlinie nach Stratigos et al. empfiehlt folgendes Vorgehen beim Staging des PEKs: Nach der klinischen Untersuchung der verdächtigen Läsion mit Palpation der Lymphknoten, erfolgter Biopsie und histologischer Sicherung der Diagnose eines PEKs, sollte evaluiert werden, ob es sich um ein gewöhnliches oder lokal fortgeschrittenes PEK handelt. Das gewöhnliche PEK sollte in „low-“ oder „high-risk“ eingestuft werden, orientierend am Rezidivrisiko. Beim fortgeschrittenen PEK unterscheidet man zwischen dem lokal fortgeschrittenen und dem metastasierenden PEK, wobei beim metastasierenden PEK lokoregionäre Metastasen und Fernmetastasen inbegriffen sind. Bei „high-risk“ und lokal fortgeschrittenen Tumoren bzw. verdächtigen Lymphknoten sind weitere Bildgebungen durch MRT oder CT erforderlich, um das Ausmaß der Invasion und den Verdacht der Lymphknotenmetastasen zu klären. Falls diese Befunde ohne Pathologie bleiben, erfolgt eine regelmäßige Nachbeobachtung, wobei deren Häufigkeit unter Berücksichtigung der Risikofaktoren individuell festgelegt wird. Metastasierende PEKs sowie solche, die als pT4 eingestuft wurden bzw. bei denen nicht erwartet werden kann, dass die Therapie mit Operation und Radiotherapie ausreichen wird, sollten in einem multidisziplinären Tumorboard vorgestellt werden, um das weitere Vorgehen zu evaluieren. Eine Wächterlymphknoten-Biopsie wird nicht standardmäßig empfohlen, da die Daten zur tatsächlichen prognostischen Aussagekraft fehlen (Stratigos et al., 2020b).

### **1.3.3 Wächterlymphknotenbiopsie**

Die Wächterlymphknoten-Biopsie (sentinel lymph node biopsy = SLNB) hat den Zweck, auch untypische Lymphabflusswege sichtbar zu machen und die ersten Lymphstationen auf Tumorabsiedlungen zu überprüfen. Mittels radioaktiver Tracer oder Farbstoffe werden die Abflusswege und Lymphknoten markiert, um anschließend operativ entfernt und histologisch untersucht werden zu können. Die Biopsie dient überdies der Identifikation auch okkulten Lymphknotenmetastasen und der rechtzeitigen Einleitung einer notwendigen Therapie. Bisher ist die SLNB kein Standardvorgehen beim Staging von PEKs und wird auch im Zentrum für Dermatookologie Tübingen nicht routinemäßig durchgeführt. Das PEK des Kopf- und Halsbereichs streut zuerst über die oberflächlichen Lymphwege zu oberflächlich liegenden Lymphknoten im Gesicht und in der Parotis. Die Arbeitsgruppe von Civantos et al. zeigt, dass durch die SLNB diese Stationen sichtbar gemacht werden, die bei der typischen Lymphadenektomie nicht mit untersucht werden würden (Civantos et al., 2006). Die systematische Übersichtsarbeit von Ahmed et al. zeigt, dass die Falschausschlussrate der SLNB bei PEKs des Kopf- und Halsbereichs mit 4,7% niedrig ist. Das Verfahren ist gut durchführbar und kann verlässlich für das Staging angewandt werden. Da selten Komplikationen auftreten empfiehlt die Arbeitsgruppe von Ahmed et al., die Möglichkeit des Verfahrens insbesondere vorbehandelten (Chirurgie, RT) Patienten anzubieten, bei denen der Lymphabfluss untypisch verlaufen könnte. Der Nutzen bei dieser Patientengruppe müsse jedoch noch gezeigt werden. Des Weiteren wird empfohlen, die technische Durchführung zu standardisieren. Es müssten allerdings weiterhin Daten gesammelt werden, um die therapeutische und prognostische Bedeutung der SLNB zu erfassen und um eine generelle Empfehlung aussprechen zu können (Ahmed et al., 2014).

## **1.4 Therapie**

### **1.4.1 Chirurgische Therapie des Primarius**

Das Ziel einer chirurgischen Therapie ist die vollständige Resektion des Tumors unter histologischer Kontrolle aller Schnittränder und Beibehaltung von Funktion

und Form. Hierbei sind auch die Komorbiditäten des Patienten, das Alter und das Ausmaß des Defekts der Operation zu beachten. Das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs, im Sinne von Resektionsabständen, sollte sich auch an den vorhandenen Risikofaktoren des Tumors orientieren (siehe Kapitel 1.2) (Motaparathi et al., 2017). Generell sind die meisten PEKs (95%) alleinig mit Chirurgie gut zu therapieren, mit einer guten Prognose und Heilungsrate > 90% (Brougham et al., 2012).

Bei der chirurgischen Therapie ist die histologische Schnitttrandkontrolle von großer Wichtigkeit, um das Rezidiv- und Metastasierungsrisiko zu senken. Sie kann durch verschiedene Verfahren erfolgen: Man unterscheidet hier die „konventionelle“ lokale Exzision mit großem Resektionsabstand und die „mikrographisch kontrollierte“ Chirurgie (MKC), die auch als Mohs-Chirurgie (Kryostathistologie) oder, im europäischen Raum, als 3D-Histologie (Paraffinschnittverfahren) bekannt ist (Moehrle et al., 2007). Auch wenn beide Verfahren „Chirurgie“ genannt werden, gelten sie vorrangig der histopathologischen Aufarbeitung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Allgemein gibt es keine einheitliche Empfehlung für das Maß des Resektionsabstandes, Brodland und Zitelli konnten jedoch 1992 zeigen, dass für die „low-risk“-Tumoren 4 mm ausreichen, während für „high-risk“-Läsionen mindestens 6 mm als notwendig gelten (Brodland und Zitelli, 1992). Die Europäische Interdisziplinäre Leitlinie empfiehlt, bei dem gewöhnlichen Primarius zwischen „high-risk“ und „low-risk“ zu unterscheiden und bei „high-risk“ entweder den Abstand mit 6-10 mm einzuhalten oder nach Mohs-Chirurgie zu operieren, bei „low-risk“-Tumoren hingegen mit 5 mm Abstand zu arbeiten (Stratigos et al., 2020a). Breuninger weist in der Leitlinie der Onkologie darauf hin, dass der Vorteil der konventionellen Methode darin bestehe, dass das Präparat auf fast allen Paraffinschnitten gut sichtbar ist. Nachteilig sei hingegen, dass durch das lamellenartige Aufschneiden (in sogenannte Brotlaibsnitte) und lückenhafte Ränderaufarbeitung falsch-negative Befunde entstehen können. Zusätzlich bestehe in sensiblen Bereichen wie dem Gesicht die Gefahr des unnötigen Überexzidierens und damit großer Defekte. Bei der MKC hingegen bestehe durch kleinere Resektionsränder der Nachteil, dass ggf. mehrmals nachreseziert werden muss und bei der Aufarbeitung nur die Ebene des Schnitttrands

dargestellt wird, während der Tumorrest getrennt untersucht werden muss. Von Vorteil seien dennoch die hohe Sensitivität und die möglichst geringe Invasivität (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Lansbury et al. bemängeln das Fehlen einer randomisierten Studie, die den Vergleich beider Methoden ermögliche. (Lansbury et al., 2013). Die Onkologische Leitlinie vergleicht mehrere Studien und zeigt, dass bei der konventionellen Methode die lokale Rezidivrate im Schnitt 6-9% beträgt, wobei die meisten Studien, die auch „high-risk“-Tumore miteinschließen, bei 2-13% liegen. Im selben Vergleich der Leitlinie wurden auch Studien zur MKC-Methode untersucht und festgestellt, dass deren Sensitivität, Tumorausläufer zu entdecken, sehr hoch ist, weshalb mit weniger Sicherheitsabstand als bei der konventionellen Methode operiert werden kann. Hier schwanken die Rezidivraten im Schnitt zwischen 3-5%, wobei andere Publikationen Raten von 2-8% angeben. Ein Vergleich beider Verfahren ist schwierig, da die Datengrundlage auf unterschiedliche Teilstichproben und Tumoreigenschaften zurückgreift. So sind mit der MKC-Methode wohl vermehrt kleinere Tumoren behandelt worden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Die Arbeitsgruppe von van Lee et al. kam in ihrer Vergleichsstudie zu dem Ergebnis, dass das Rezidivrisiko nach Anpassung an die Tumorgöße und Tiefe der Invasion bei der konventionellen Methode (mit 8%) mehr als doppelt so hoch war als nach MKC (mit 3%). Dieser Befund könnte auf eine Überlegenheit der mikrographisch kontrollierten Chirurgie hindeuten (van Lee et al., 2019), eine signifikante Überlegenheit der MKC konnte bisher jedoch nicht belegt werden (Lansbury et al., 2013).

Die aktualisierte S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie hat einen Algorithmus veröffentlicht, um das Vorgehen zu vereinheitlichen. Zunächst wird unterschieden zwischen dem PEK ohne klinische Risikofaktoren (bzw. einzig Immunsuppression als Risiko) und dem PEK mit bekannten klinischen Risikofaktoren. Als klinische Risikofaktoren sind hier Lokalrezidive, Durchmesser  $\geq 2$  cm, Immunsuppression, keine Verschieblichkeit vom Untergrund und Lokalisation an Ohr, Lippe oder Schläfe zu nennen. Das PEK ohne bekannte klinische Risikofaktoren wird exzidiert. Bei keinen vorhandenen histologischen Risikofaktoren ( $\geq 6$  mm Eindringtiefe, Desmoplasie, perineurale Invasion, Überschreiten der Subkutis, schlechte Differenzierung (G3)) erfolgt eine vollständige R0 Exzision (R0 =

Entfernung des Tumors im Gesunden) der invasiven Anteile. Bei vorhandenen histologischen Risikofaktoren wird unterschieden, ob die invasiven Anteile histologisch R0 oder R1 (R1 = kleinere Tumoranteile im Resektionsrand histologisch nachweisbar) reseziert werden konnten. Bei R0 erfolgt eine operative Sicherheitsnachresektion mit lückenloser Schnitttrandkontrolle (MKC), ggf. ergänzt durch adjuvante Radiotherapie, wenn eine perineurale Invasion nachgewiesen wurde. Bei R1 wird ebenfalls mit MKC bis R0 nachoperiert, falls dies nicht möglich ist, soll Radiotherapie erfolgen. Auch hier wird eine adjuvante RT bei perineuraler Invasion empfohlen. Bei einem PEK mit bekannten klinischen Risikofaktoren (außer Immunsuppression) wird verfahren wie bei dem PEK ohne klinische, aber mit histologischen Risikofaktoren, welches R1 reseziert wurde: Es wird sofort mit lückenloser Schnitttrandkontrolle operiert, bis die invasiven Anteile R0 sind. Ist eine R0-Resektion nicht möglich oder liegt ein perineurales Wachstum vor, so soll adjuvante Radiotherapie ergänzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

#### **1.4.2 Chirurgische Therapie bei regionären Metastasen**

Die Lymphadenektomie, auch „neck-dissection“ genannt, ist die operative Entfernung von Halslymphknoten, beim PEK vor allem der regionären Anteile, um Tumorabsiedlungen zu verhindern (prophylaktisch) oder zu entfernen (therapeutisch). Die Region zwischen Mandibula und Clavicula wird in verschiedene Level eingeteilt, die durch festgelegte anatomische Landmarken begrenzt werden.

Bei dem prophylaktischen Eingriff gibt es keinen ihm vorausgehenden klinischen oder histologischen Befund mit vorhandenen Metastasen, man erhofft sich jedoch den Vorteil, durch breitflächige Exzision okkulte Metastasen von „high-risk“-Tumoren frühzeitig zu entdecken, die Häufigkeit später auftretender regionärer Metastasen zu verringern und insofern das Patientenüberleben zu verbessern. Evidenzbasierte Daten, die dies bestätigen, fehlen jedoch noch (Martinez und Cook, 2007).

Da das PEK typischerweise eine relativ niedrige Metastasen-Inzidenz hat, die zwischen 2-5% liegt (O'Hara et al., 2011), wird das Aussprechen einer allgemeinen Empfehlung zur elektiven neck-dissection (END) vielstimmig abgelehnt. Stattdessen wird eine abwartende Strategie bevorzugt, um unnötige Operationen

und damit verbundene Patientenmorbidity zu vermeiden (Fang et al., 2014). Dementsprechend empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie, keine prophylaktische Lymphadenektomie durchzuführen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Die Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Rotman et al. hat den Nutzen einer END bei PEK mit Tumormetastasen in der Glandula parotidea und N0-Staging untersucht. Die Arbeitsgruppe ermittelte eine Durchschnittrate von 22,5% an okkulten Metastasen und empfiehlt daher eine END und Parotidektomie bei positivem Befund in der Parotis (Rotman et al., 2019).

Die therapeutische neck-dissection ist bei klinisch oder radiologisch identifizierten und durch Biopsie oder Zytologie nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen indiziert. Das Ausmaß des Eingriffs sollte von der Chirurgie und multidisziplinärem Tumorboard gemeinsam festgelegt werden, da es keinen einheitlichen Konsens gibt, wann welche Level einbezogen werden sollten (Stratigos et al., 2020a). Eine Empfehlung zur therapeutischen Lymphadenektomie sollte nur gegeben werden, wenn eine R0-Resektion erreichbar und eine Operabilität des Patienten gegeben ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

### **1.4.3 Strahlentherapie**

Bei der Strahlentherapie unterscheidet man vor allem zwischen der primären (alleinigen) und der postoperativen adjuvanten Strahlentherapie.

Die primäre Strahlentherapie kann als Alternative zur Chirurgie bei Patienten angewandt werden, die aufgrund ihrer Komorbiditäten, des Alters oder des Tumorausmaßes nicht operiert werden können oder wollen. Die primäre Bestrahlung zeigt eine hohe lokale Tumorkontrolle, wie auch die Arbeitsgruppe von Lansbury et al. in ihrer Meta-Analyse darstellt: Nach Auswertung von 14 Studien mit primärer externer Radiotherapie des kutanen PEKs betrug die Durchschnitts-Rezidivrate 6,4% (Lansbury et al., 2013). Prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich der primären Radiotherapie und anderen lokalen Therapiemodalitäten in Bezug auf Tumorkontrolle und Überleben gibt es zu diesem Zeitpunkt nicht (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

Die Strahlentherapie kann auch mit Systemtherapien kombiniert werden, wie z.B. mit Chemotherapie oder Cetuximab. Nottage et al. berichten von positiven

Ergebnissen: Bei 21 Patienten mit fortgeschrittenem PEK, die primär bestrahlt und wöchentlich kombiniert mit Carboplatin oder Cisplatin behandelt wurden, lag die vollständige Ansprechrates bei 52,6% (Nottage et al., 2017). Bonner et al. zeigen in ihrer Studie, dass die Kombination von RT mit Cetuximab im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung das mediane Überleben von 29,3 auf 49 Monate erhöhte. Die Kombinationstherapie verlängerte das progressionsfreie Leben statistisch signifikant (Bonner et al., 2006).

Eine postoperative adjuvante Strahlentherapie ist laut der aktuellen deutschen Leitlinie indiziert bei R1- und R2-Resektionen sowie bei knappen Resektionsrändern unter 2 mm (wenn keine Möglichkeit zum Nachoperieren besteht), bei ausgedehntem oder intraparotidalem Lymphknotenbefall sowie bei ausgedehnter Perineuralscheideninfiltration. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (mehr als eine Lymphknotenmetastase, Kapseldurchbruch, keine Resektion in sano) kann eine Kombination mit Chemotherapie (platinbasiert) eingeleitet werden, was in einer Studie von Tanvetyanon et al. durchgeführt wurde. Es zeigte sich, dass das mediane rezidivfreie Überleben bei Kombinationstherapie um fast das 3-Fache höher war (15,4 Monate und 40,4 Monate) als bei alleiniger adjuvanter Radiotherapie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022, Tanvetyanon et al., 2015).

#### **1.4.4 Systemtherapie**

Bei fortgeschrittenen PEKs, bei denen lokalthérapeutische Maßnahmen nicht ausreichend sind, stellen Systemtherapien zusätzliche Behandlungsoptionen dar. Hierzu gehören die Chemotherapie, zielgerichtete Therapien (EGFR-Inhibitoren) und Immuntherapien bzw. Kombinationen aus diesen. Zu beachten ist, dass diese Patientengruppe meist aus älteren Patienten mit Komorbiditäten besteht und die Therapieform daher dem Allgemeinzustand angepasst werden muss. Die Therapieempfehlung der aktualisierten S3-Leitlinie lautet: Systemtherapien sollen in Erwägung gezogen werden, wenn das PEK metastasiert hat (fern oder lokoregionär) oder lokal so weit fortgeschritten ist, dass keine kurative Therapie durch Chirurgie oder Radiatio erreicht werden kann, bzw. nur mit größeren funktionellen Einschränkungen. Die Indikation sollte in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

#### 1.4.4.1 Immuntherapie

Die Immuntherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab wurde 2019 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem PEK (lokoregionär oder metastasierend) zugelassen, die durch Chirurgie oder RT nicht kurativ behandelt werden können oder für diese Therapien nicht in Frage kommen. Auch die Leitlinie empfiehlt bei dieser Patientengruppe als Erstlinie die Immuntherapie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Durch die Gabe des monoklonalen PD-1-Antikörpers Cemiplimab, der den Rezeptor „programmed cell death protein 1“ (PD-1) auf den körpereigenen T-Zellen erkennt und daran bindet, wird verhindert, dass die auf Tumorzellen vorkommenden Liganden PD-L1 und PD-L2 an ebendiesen Rezeptor binden können und die Immunantwort des Körpers herabsetzen: Der PD-1/PD-L1-Signalweg wird folglich blockiert. Durch Cemiplimab wird die Funktion der T-Zellen verstärkt und eine hierbei gesteigerte Immunaktivität des eigenen Körpers soll die Tumorzellen bekämpfen (European Medicines Agency, 2019, Ahmed et al., 2019). Die Arbeitsgruppe von Migden et al. konnte in einer Phase-I-Studie (Patienten mit lokoregionär fortgeschrittenem oder metastasierendem PEK) ein Ansprechen von 50% der Patienten zeigen. In der Phase-II-Studie (Patienten mit metastasierendem PEK) haben 47% der Patienten auf die Therapie angesprochen. Nebenwirkungen waren unter anderem Diarrhoe, Fatigue, Übelkeit, Obstipation und Hautreaktionen. Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit immunsupprimierenden Medikamenten behandelt wurden, gleichzeitig an anderen Krebserkrankungen litten, eine Organtransplantation oder bereits eine anti-PD-1-Therapie erhalten hatten, wurden aus beiden Studien ausgeschlossen. Überdies wurden auch Patienten mit hämatologischen Erkrankungen aus der Phase-II-Studie ausgeschlossen (Migden et al., 2018).

#### 1.4.4.2 EGFR-Inhibitoren

EGFR (epidermal growth factor receptor), der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor, kann gezielt durch monoklonale Antikörper (z.B. Cetuximab) und Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Gefitinib), die als 'small molecules' bekannt sind, gehemmt werden. Diese Hemmung unterbricht die Signalkaskade, was folglich das Tumorzellwachstum hemmt, die Tumorzellproliferation reduziert und die

Apoptose-Resistenz durchbricht. Diese Effekte tragen zusammen zur Reduktion des Tumorwachstums bei (Uribe und Gonzalez, 2011). Die Arbeitsgruppe Maubec et al. konnte zeigen, dass EGFR vermehrt bei metastasierendem PEK exprimiert werden (Maubec et al., 2005). 2011 konnten Maubec et al. in einer Phase-II-Studie mit 36 Patienten zeigen, dass unter Cetuximab-Monotherapie nach 6 Wochen eine Krankheitskontrollrate von 69,5% vorlag. So erreichten 5,5% der Patienten eine komplette Remission, 22,3% eine partielle Remission und 41,7% eine Stabilisierung der Erkrankung (Maubec et al., 2011).

Von der EMA ist Cetuximab seit Juni 2004 zugelassen zur Therapie des PEKs im Kopf-Hals-Bereich in Kombination mit Strahlentherapie oder einer platinbasierten Chemotherapie (European Medicines Agency, 2009). Die Arbeitsgruppe von Prineau et al. untersuchte die Therapie des EGFR-Inhibitors Cetuximab als Monotherapie im Vergleich zu Kombinationen mit RT und Chemotherapie bei 20 Patienten mit fortgeschrittenem PEK. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kombinationstherapie eine höhere Krankheitskontrollrate erzielen konnte als die Monotherapie (92% versus 50%) und auch die Ansprechraten bei der Kombinationstherapie mit 53% im Gegensatz zu 33% vielversprechender waren (Prineau et al., 2014).

Die Europäische Interdisziplinäre Leitlinie empfiehlt die Therapie mit Cetuximab als Zweitlinientherapie, entweder in Kombination mit Strahlen- oder Chemotherapie (Erstlinientherapie mit Cemiplimab/anti-PD-1) oder als Alternative zur Chemotherapie bei Patienten mit Komorbiditäten, aufgrund derer eine Chemotherapie schlecht verträglich wäre (Stratigos et al., 2020a). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, dass eine EGFR-gerichtete Therapie erfolgen soll, sofern die Erkrankung unter Immuntherapie fortgeschritten ist oder Kontraindikationen gegen die PD-1-Blockade vorliegen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

#### 1.4.4.3 Zytotoxische Chemotherapie

Cisplatin ist ein bewährtes Zytostatikum, welches zur Chemotherapie von Krebsarten eingesetzt wird, darunter auch zur Therapie des kutanen PEKs. Laut deutscher Leitlinie soll Chemotherapie angeboten werden, wenn es zum Fortschreiten der Erkrankung unter PD-1-Blockade kommt (Leitlinienprogramm Onkologie,

2022). Cisplatin bindet an die Tumorzell-DNA und verursacht Querverknüpfungen („cross-linking“), was folglich die DNA-Replikation hemmt. Zusätzlich werden weitere Signalwege aktiviert und die Apoptose der Tumorzellen eingeleitet, was das Tumorstadium verhindert (Siddik, 2003). Die Arbeitsgruppe von Trodello et al. hat 2016 in einer Übersichtsarbeit Fälle zu vergleichen, in denen metastasierende PEKs mit Cetuximab oder Cisplatin behandelt worden sind (1989 – 2014). Die Auswertung von 60 Fällen zeigte, dass die mediane krankheitsfreie Überlebenszeit unter Cisplatin-Therapie bei kompletter Remission bei 14,6 Monaten lag. 22% erreichten eine komplette Remission, 23% ein partielles Ansprechen. Die allgemeine Ansprechrate lag somit bei 45%. Die Nebenwirkungen von Cisplatin wurden schwerer eingestuft als die von Cetuximab und äußerten sich vor allem durch Übelkeit, Erbrechen, Leukozytopenie, Anorexie, Anämie und Thrombozytopenie. Auch eine dauerhafte Nierenschädigung durch Cisplatin ist bekannt, wenn auch nicht häufig. Chemotherapien scheinen effektiver anzuschlagen, wenn diese mit Radiotherapie oder EGFR-Inhibitoren kombiniert werden (Trodello et al., 2017). Polychemotherapien, beispielsweise mit Cisplatin und 5-Fluorouracil, zeigen vielversprechende Ansprechraten von bis zu 80%, jedoch ist die Therapie nicht kurativ und Rezidive treten häufig und schnell auf (Breuninger et al., 2013).

#### **1.4.5 Best supportive care**

Best supportive care (BSC) ist eine Therapieform, die darauf abzielt, die Lebensqualität von Patienten zu verbessern, indem die Symptome der Krankheit gemildert werden. Dies wird durch verschiedene Maßnahmen erreicht, wie die Verabreichung von Analgetika oder Antiemetika, antibiotische Behandlungen, Transfusionen sowie die Begleitung der Patienten durch Psychoonkologen. Ziel ist es, eine bestmögliche ganzheitliche Versorgung für die Patienten zu gewährleisten, indem eine umfassende interdisziplinäre Betreuung und strukturierte Therapiemaßnahmen angeboten werden (Sanz Rubiales et al., 2020).

## 1.5 Nachsorge

Die Nachsorge dient zum einen der frühzeitigen Erkennung und Behandlung von Rezidiven und Metastasen, zum anderen dem Ausschluss von malignom-Neubildungen. Brantsch et al. konnten in ihrer prospektiven Studie mit 615 Patienten zeigen, dass die Mehrzahl der Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose des Primärtumors entstehen (Brantsch et al., 2008). Überdies fanden Levine et al. heraus, dass bei 30-50% der Hochrisikopatienten innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose ein weiterer Primarius entdeckt wurde (Levine et al., 2015). Die Häufigkeit und das Ausmaß der Nachsorge wird dementsprechend in verschiedene Risiko-Intervalle aufgeteilt, die laut aktueller deutscher Leitlinie wie folgt aussehen: Bei Erkrankungen im Primärtumorstadium (Stadium I und II) mit geringem Risiko sollte in den ersten zwei Jahren nach Primärdiagnose eine halbjährliche Nachsorge stattfinden, in den Jahren drei bis fünf eine jährliche. Patienten, die mit einem hohen Risiko eingestuft werden, sollten in den ersten zwei Jahren nach Primärdiagnose vierteljährlich nachgesorgt werden, in den Jahren 3-5 halbjährlich und in den Jahren 6-10 jährlich. Immunsupprimierte Patienten sollen in den ersten zwei Jahren vierteljährlich Untersuchungen erhalten, ab Jahr drei bis Jahr zehn dann 3-6 monatlich, je nach Risikoprofil. Patienten mit Erkrankungen in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III und IV) sollen die ersten drei Jahre vierteljährlich nachgesorgt werden, die Jahre vier bis fünf 3-6 monatlich und die Jahre sechs bis zehn halbjährlich bzw. jährlich. Faktoren für ein erhöhtes Risiko sind: vertikale TD > 6 mm, horizontaler Tumordurchmesser  $\geq$  2 cm, histologische Differenzierung > Grad 3, Desmoplasie, perineurales Wachstum, Immunsuppression und Lokalisation an Unterlippe oder Ohr (siehe auch Kapitel 1.2). Im Rahmen der Nachsorge sollen die Patienten durch verschiedene Methoden untersucht werden: eine Ganzkörperuntersuchung (mit Untersuchung der Exzisionsstellen und Intransitstrecke sowie mit Palpation der regionären Lymphknoten), eine Lymphknotenultraschalluntersuchung und bildgebende Untersuchungen (CT, MRT, PET-CT). Die Häufigkeit dieser Untersuchungen ist davon abhängig, ob ein geringes oder hohes Risiko der Primärtumore vorlag, ob die Patienten immunsupprimiert sind und ob ein fortgeschrittenes PEK (lokal fortgeschritten/metastasiert) vorlag (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

## 1.6 Fragestellung

Diese Arbeit fokussiert sich auf ein Patientenkollektiv mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom (acSCC), das in der interdisziplinären Hauttumor-Konferenz vorgestellt wurde. Aufgrund der Inoperabilität erhielt die Mehrzahl der Patienten systemische Therapien: Vorzugsweise wurde mit Chemotherapie und Cetuximab behandelt, einige Patienten erhielten hingegen Strahlentherapie.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Zeigt dieses Kollektiv charakteristische Eigenschaften?
- Welche Therapien wurden angewandt?
- Besteht bei diesen Patienten ein Unterschied zwischen dem Gesamtüberleben, bei dem alle Todesursachen berücksichtigt werden, und dem tumorspezifischen Überleben, das sich ausschließlich auf durch Plattenepithelkarzinome bedingte Todesfälle konzentriert?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Diese retrospektive Analyse basiert auf Daten, die aus den Protokollen der Tumorkonferenzen der Universitäts-Hautklinik Tübingen zwischen Januar 2011 und Juni 2018 gesammelt wurden. In diesem Zeitraum wurden Daten von 201 Patienten vorgestellt, von denen 195 an einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Haut im Stadium III-IV erkrankt waren.

Interdisziplinär gibt es keine einheitliche Definition mit klaren Kriterien, ab wann das Plattenepithelkarzinom als fortgeschritten anzusehen ist. Seine Operabilität wird von verschiedenen Fachdisziplinen wie Dermatologie, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde unterschiedlich beurteilt. Für die Analyse der hier gesammelten Daten wurde ein PEK als fortgeschritten (acSCC) definiert, wenn eine lokale Therapie (Chirurgie, Radiotherapie) nicht kurativ möglich war und der weitere Therapieverlauf in der interdisziplinären Haut-Tumorkonferenz der Universitäts-Hautklinik Tübingen diskutiert wurde. Dies war etwa der Fall bei bereits invasivem Tumorwachstum, bei inoperablem Primärtumor oder bei bereits diagnostizierten Metastasen. Entsprechend der AJCC-Klassifikation (2017, 8. Auflage) für Hals- und Kopfbereich sowie der UICC-Klassifikation (2017) für andere Regionen (Körperstamm, Extremitäten, etc.) wurde das Stadium des PEKs dieser Patienten mit III oder IV klassifiziert. Das Datum der Vorstellung ist hier das Diagnosedatum des fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinoms.

### **2.2 Dokumentation**

Eine Liste der Patienten mit fortgeschrittenen kutanen PEKs nach den Protokollen der Haut-Tumorkonferenzen umfasst den Zeitraum von 2011 bis 2018. Dieser Zeitraum ist dem Einschlusszeitraum gleichzusetzen. Weitere notwendige Daten wurden recherchiert in der Patienten- und Arztbriefdatenbank des Universitätsklinikums Tübingen (SAP ISH GUI for Windows, Copyright 1993-2004). Die Datenerfassung beginnt mit dem Datum der Primärtumordiagnose, welche in einigen

Fällen bereits einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium entspricht. Bei lebenden Patienten ist das Ende des Beobachtungszeitraumes das Datum der letzten Kontrolluntersuchung. Weitere Daten der Nachbeobachtung, etwa zum Tod der Patienten, wurden ergänzt durch Nachfragen bei Behörden oder den behandelnden Ärzten. Bei bereits verstorbenen Patienten entspricht das Datum des letzten dokumentierten Kontakts dem Todesdatum. Die Nachbeobachtungszeit wurde definiert als die Zeit zwischen Diagnosedatum und dem letzten dokumentierten Kontakt (oder Todeszeitpunkt). Die Datenerhebung endete im Juni 2018.

## **2.3 Auswertung**

### **2.3.1 Klassifikation**

Das Patientenkollektiv wurde anhand des Alters bei Primärdiagnose in vier Subgruppen unterteilt: Patienten von höchstens 70 Jahren, Patienten zwischen 71 und 80 Jahren, 81 und 90 Jahren und Patienten über 90 Jahren. Bei der Primärdiagnose hatte das Kollektiv der 195 Patienten ein medianes Alter von 78 Jahren.

Um das Patientenkollektiv zu charakterisieren, wurden Daten folgender Variablen ausgewertet:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Datum der Erstdiagnose
- Lokalisation des Primärtumors
  - Lippenhaut (Oberlippe, Unterlippe, Mundwinkel)
  - Augenlid (Oberlid, Unterlid, innerer Augenwinkel, äußerer Augenwinkel, Meibom-Drüse)
  - Äußeres Ohr (Ohrmuschel, äußerer Gehörgang)
  - Andere Teile der Gesichtshaut (Nase, Wange, Stirn, Schläfe, Kinn, Kieferwinkel)
  - Kopfhaut (Behaarter Kopf, Nacken, Hals)
  - Haut des Stamms
  - Haut von Arm und Schulter

- Haut von Bein und Hüfte
- Haut sonstiger
- Haut ohne nähere Angabe
- Histopathologische Charakteristika des Primarius
  - Tumordicke
  - Desmoplasie
  - Perineurale Infiltration
  - Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
- Falls vorhanden: Immunsuppression des Patienten und Angabe der Art
  - Zustand nach Organtransplantation
  - Medikamentös
  - hämatologische/onkologische Erkrankungen
  - Andere
- Diagnosedatum des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms (hier gleichgesetzt mit dem Datum der ersten Vorstellung in der Tübinger Haut-Tumorkonferenz)
- Tumorstadium (AJCC/UICC 2017)
- Operabilität Primarius
  - Grund der Inoperabilität:
    - Entscheidung des Tumorboards
    - Fernmetastasen
    - Komorbiditäten
    - Patientenverweigerung
    - Andere
- Weitere Therapie des fortgeschrittenen PEKs
  - Radiotherapie
    - Beginn der Radiotherapie
    - Dosis
  - Systemtherapie
  - Chirurgie
  - Best supportive care (BSC)
- Rezidiv

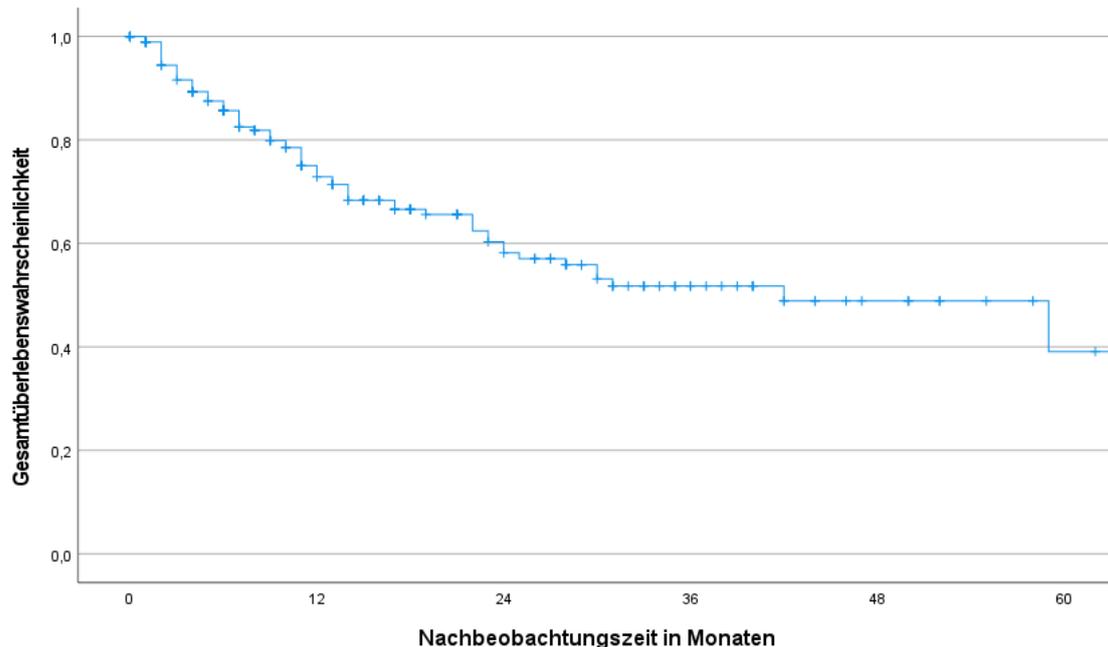
- Datum der Diagnose
- Lymphknotenmetastasen
  - Datum der Diagnose
- Fernmetastasen
  - Datum der Diagnose
  - Lokalisation
    - Leber
    - Lunge
    - Knochen
    - Weichgewebe
    - Andere
- Systemische Therapie
  - Art der Systemtherapie
    - Chemotherapie (ggf. + lokale Therapie)
    - EGFR
    - Chemotherapie + EGFR
    - Immuntherapie
  - Beginn und Ende der Therapie
  - Anzahl der Zyklen
  - Ansprechen
    - Komplette Remission
    - Partielle Remission
    - Stabile Erkrankung
    - Progression
    - Keine Angabe
- Letztes Kontaktdatum des Patienten
- Lebensstatus des Patienten
- Todesursache
  - Datum
- Follow-up-Zeit (FUP)

Die Follow-up-Zeit wurde definiert als die Zeit zwischen dem Diagnosedatum des fortgeschrittenen Tumors (Haut-Tumorkonferenz-Datum) und dem letzten dokumentierten Kontakt oder Todeszeitpunkt.

### 2.3.2 Statistische Methoden

Mithilfe des Programms SPSS Statistics (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Version 25.0.0.1) wurden die Daten im Zentrum für Dermatoonkologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen statistisch ausgewertet. Bestimmt und berechnet wurden absolute und relative Häufigkeiten, Mediane und für die Verteilung von Überlebenszeitdaten Kaplan-Meier-Kurven. Für das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurden alle Todesursachen berücksichtigt. Für statistische Vergleiche von Kaplan-Meier-Kurven wird der Log-Rank-Test genutzt. Ein p-Wert von  $< 0,05$  kennzeichnet den Unterschied eines Vergleichs als statistisch signifikant.

Nachfolgend wird die grafische Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve exemplarisch erläutert:



Diese Abbildung beschreibt graphisch die Verteilung der Überlebenszeitdaten als Kaplan-Meier-Kurve in der Form einer abnehmenden Treppenfunktion. Sie berücksichtigt hier jede Todesursache (overall survival). Ein vertikaler Sprung (nach

unten) kennzeichnet den Tod mindestens eines Patienten und auf der Zeitachse (Nachbeobachtungszeit in Monaten) die Zeit ab der Diagnose bis zum Tod bzw. letztem Kontaktdaten. Ein Kreuz markiert eine zensierte Beobachtungszeit eines Patienten. Eine Beobachtungszeit gilt als zensiert, wenn sie mit dem Zeitpunkt des letzten dokumentierten Kontakts mit dem lebenden Patienten endet .

Für jeden Zeitpunkt schätzt die Kaplan-Meier-Kurve die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, repräsentiert durch die Patienten des Kollektivs, diesen Zeitpunkt zu überleben.

Hier zeigt die Kaplan-Meier-Kurve, dass die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 60 Monaten auf knapp unter 40% fällt. Die mediane Überlebenszeit (median overall survival, mOS) schätzt den Zeitpunkt, den die Hälfte der Patienten überleben (bis zu dem die Hälfte der Patienten gestorben sind). Hier zeigt die Kaplan-Meier-Kurve 42 Monate als mediane Überlebenszeit.

Die mediane Überlebenszeit kann mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt werden, falls während der Beobachtungszeit des Kollektivs mehr als 50% ihrer Patienten gestorben sind. Andernfalls leben am Ende der Beobachtungszeit mehr als die Hälfte der Patienten (Altman, 1999).

Tabellen in dieser Arbeit listen neben der Schätzung der medianen Überlebenszeit auch Schätzungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten für ein Jahr, zwei, drei und fünf Jahre sowie für jede Schätzung jeweils ein 95% Konfidenzintervall. Ein 95% Konfidenzintervall besagt: Mit einer „Sicherheit“ von 95 % ist es plausibel, den Schätzwert in diesem Intervall zu erwarten. Auf Einzelheiten und Begriffe zur exakten, mathematischen Definition eines Konfidenzintervalls wird hier nicht weiter eingegangen.

### 3 Ergebnisse

Die Dissertation zeigt Ergebnisse und Grafiken, die teilweise bereits veröffentlicht sind (Amaral et al., 2019).

#### 3.1 Das Patientenkollektiv

##### 3.1.1 Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors

Insgesamt wurden Daten von 195 Patienten erhoben, davon 141 Männer (72,3%) und 54 Frauen (27,7%) (Abbildung 1).

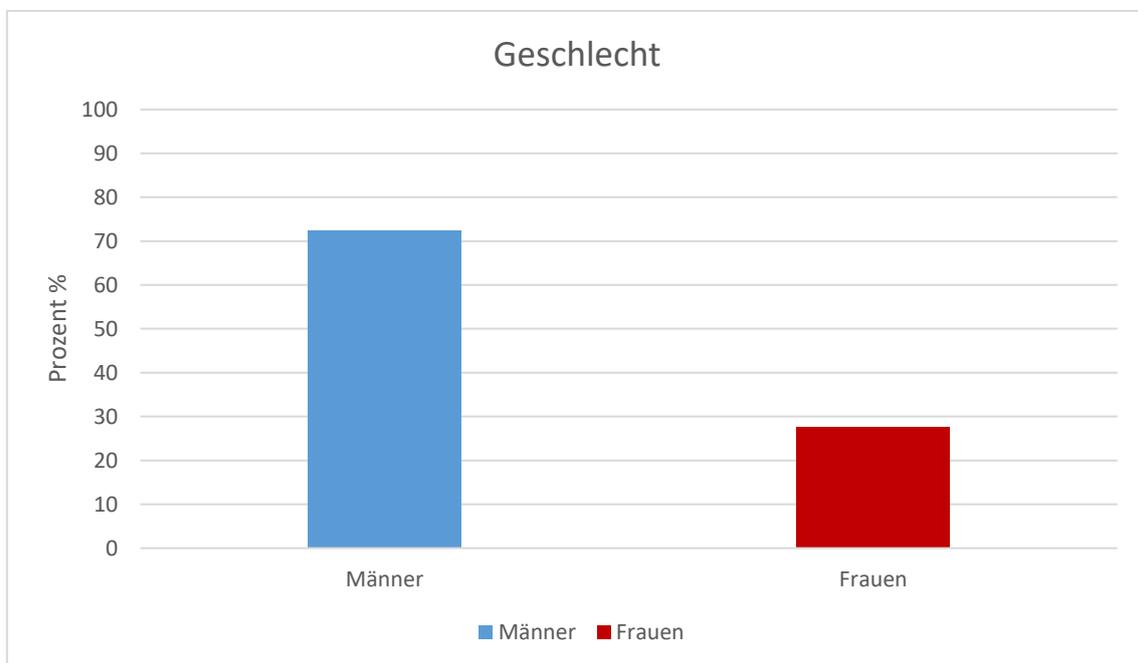


Abbildung 1: Geschlechterverteilung

Das mediane Alter von 193 Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors lag bei 78 Jahren (Abbildung 2). Bei zwei Patienten fehlte die Angabe ihres Alters bei dieser Diagnose. Der Interquartilbereich (IQR) erstreckt sich von 72 bis 84 Jahre (IQR = [72,84]).

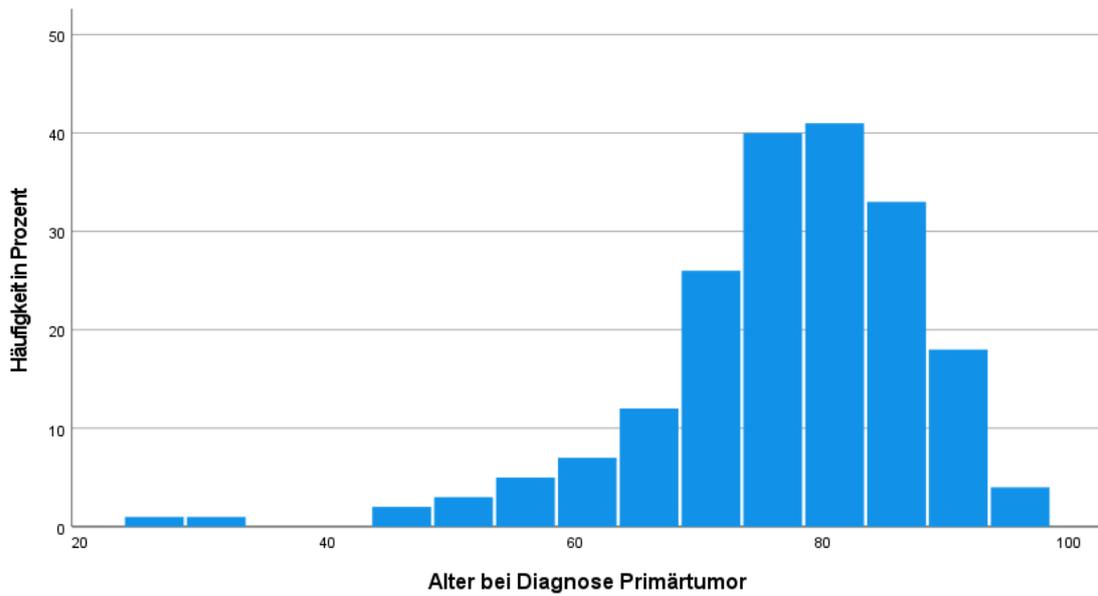


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung Alter bei Diagnose Primärtumor (n = 193) in Jahren

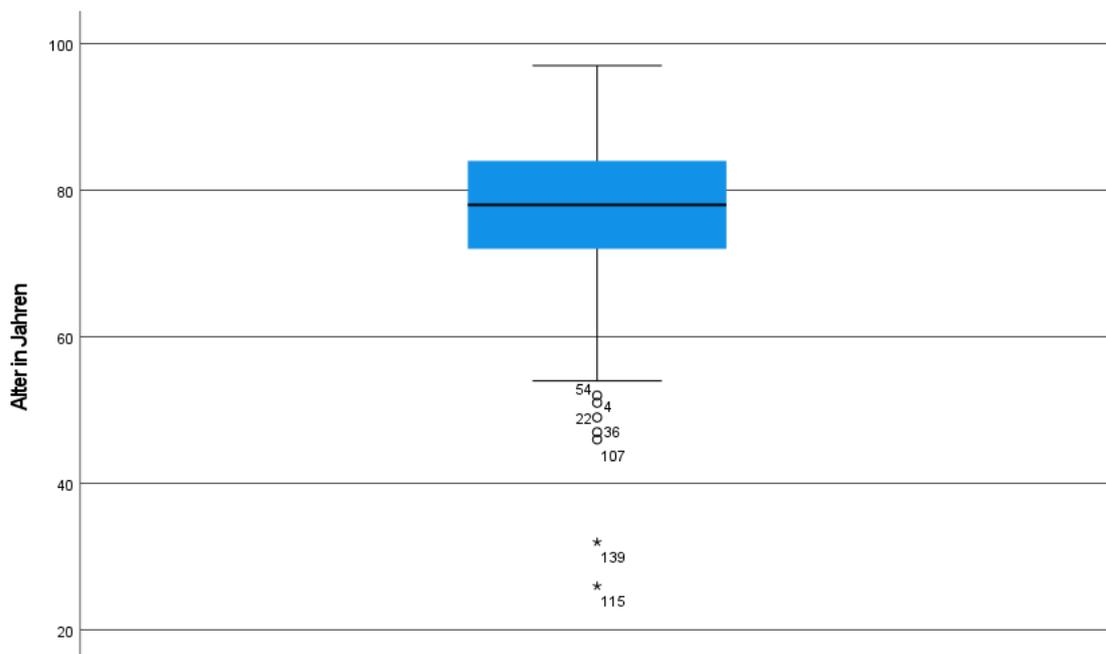


Abbildung 3: Alter bei Diagnose Primärtumor: Median und IQR

Verglichen mit dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors verschob sich das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms um zwei Jahre, von 78 Jahren zu 80 Jahren, der Interquartilbereich von [72, 84] zu [73, 86].

Wenn sich bei Erstdiagnose der Tumor bereits im fortgeschrittenen Stadium befand oder der Primarius unbekannt ist, war das Datum der Diagnose des Primärtumors identisch mit dem Diagnosedatum des fortgeschrittenen PEKs. Daher ist beide Male der älteste Patient 97, der jüngste 26 Jahre alt.

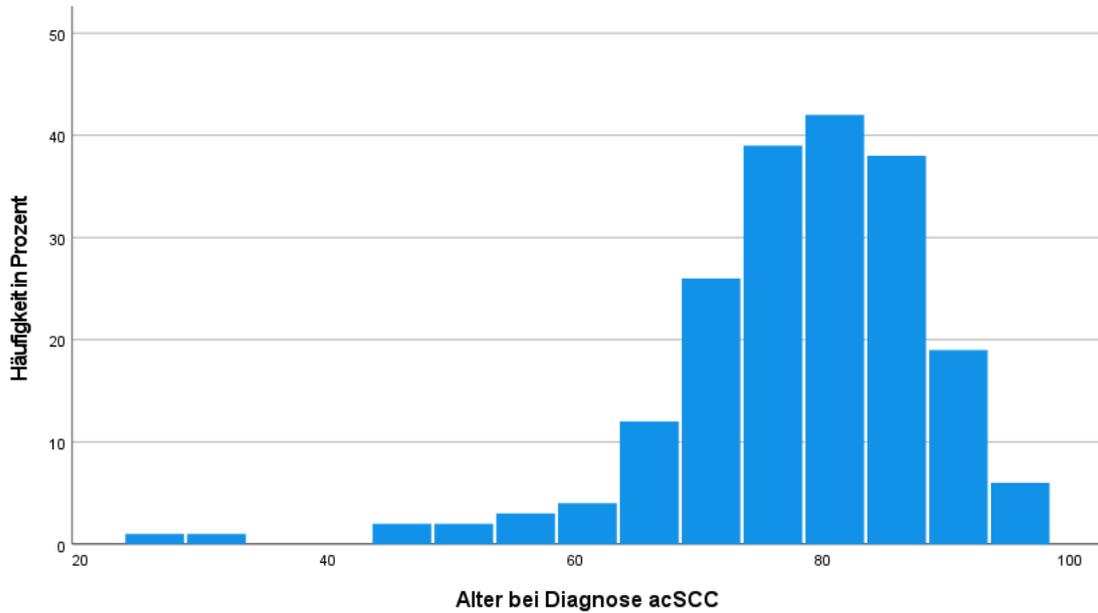


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung Alter bei Diagnose des fortgeschrittenen PEKs (n = 195) in Jahren

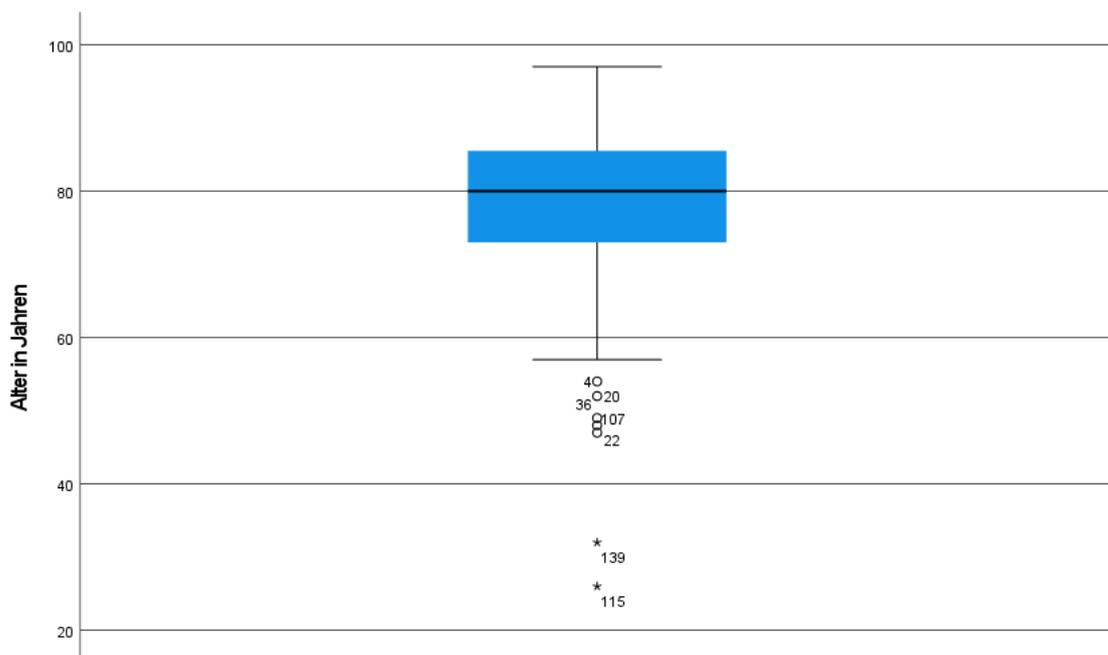


Abbildung 5: Alter bei Diagnose des fortgeschrittenen PEKs: Median und IQR

Die Patienten mit acSCC ließen sich in vier Altersgruppen einteilen (Abbildung 6), wobei die meisten Patienten sich im Alter zwischen 81-90 (39,5%) oder 71-80 Jahren (36,9%) befanden und die wenigsten über 90 Jahre (7,2%) alt waren. 83,6% der Patienten waren über 70 Jahre alt bei Diagnose des fortgeschrittenen PEKs.

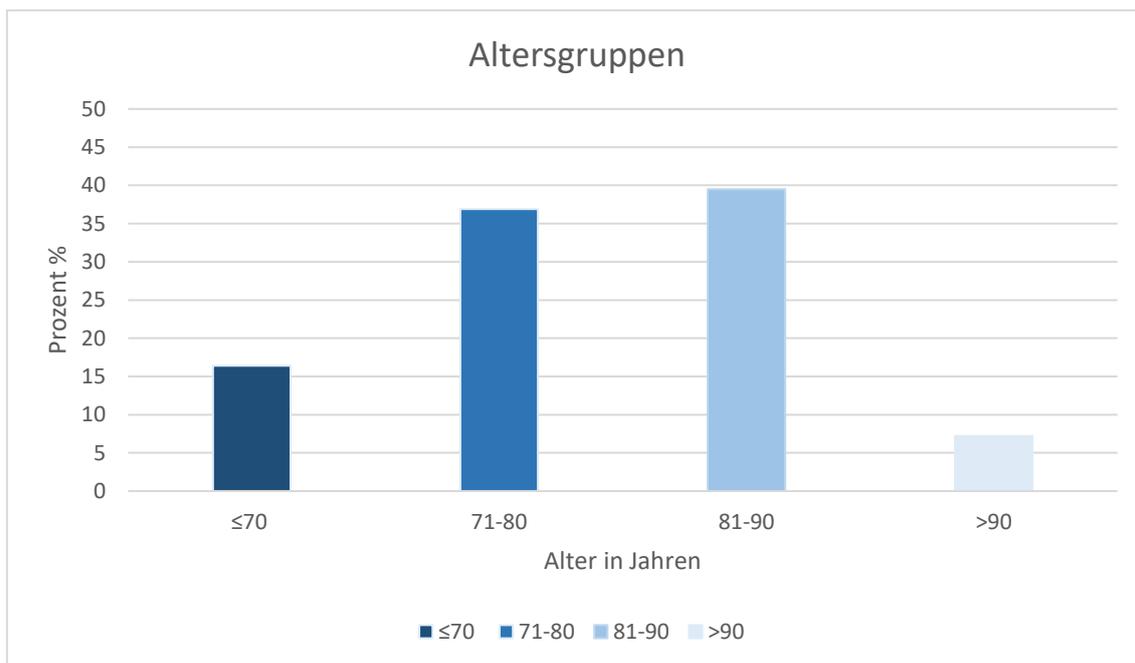


Abbildung 6: Verteilung der acSCC-Patienten in Altersgruppen

### 3.1.2 Immunsuppression

Eine Minderheit von 23,6% des Patientenkollektivs war immunsupprimiert, was bei wiederum 60,9% dieser Patienten auf hämatologische oder onkologische Erkrankungen zurückzuführen war. Andere waren durch Transplantationen (13%), immunsuppressive Therapien aufgrund von Erkrankungen (10,9%) oder durch andere Ursachen wie etwa HIV (15,2%) hervorgerufen.

Tabelle 4: Art der Immunsuppression (Amaral et al., 2019)

Art der Immunsuppression	Anzahl	Prozent
Zustand nach Organtransplantation	6	13
Immunsuppressive Therapien	5	10,9
Hämatologische/onkologische Erkrankungen	28	60,9
Andere Ursache	7	15,2

### 3.2 Charakterisierung und prognostische Faktoren des Primärtumors

#### 3.2.1 Lokalisation

Bei der Mehrheit der Patienten (62,6%) trat der Primärtumor im Gesichtsbereich auf. Darauf folgten deutlich seltener die Kopfhaut (17,4%), der Körperstamm (6,7%), die Beine (4,6%) und Arme (4,1%) bzw. andere Regionen (4,6%).

Tabelle 5: Lokalisation des Primärtumors (Amaral et al., 2019)

Lokalisation	Anzahl	Prozent
Gesicht	122	62,6
Kopfhaut	34	17,4
Körperstamm	13	6,7
Arme	8	4,1
Beine	9	4,6
Andere Körperregionen	9	4,6

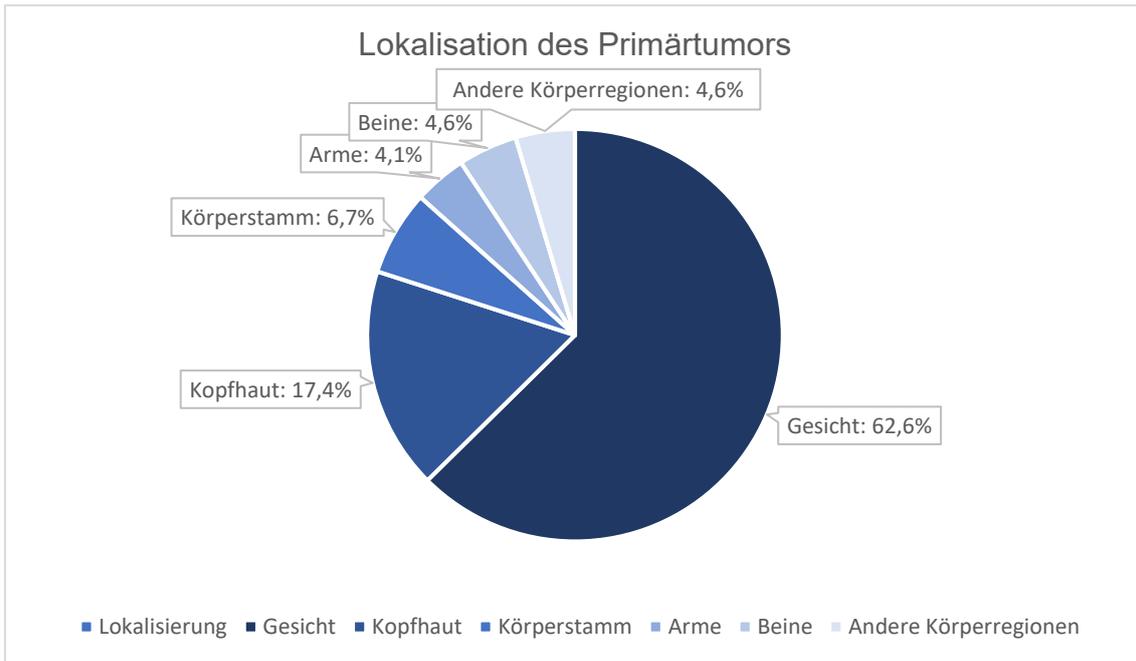


Abbildung 7: Lokalisation des Primärtumors

### 3.2.2 Tumordicke

Die Tumordicke lag bei 43,1% der Patienten bei 0-6 mm, bei 33,8% bei über 6 mm und bei 23,1% fehlte eine Angabe. Die mediane Tumordicke lag bei 6 mm (IQR = [4, 9]), wobei die minimale erhobene Tumordicke bei 1,3 mm und die maximale bei 25 mm lag.

Tabelle 6: Tumordicke Primärtumor (Amaral et al., 2019)

Tumordicke	Anzahl	Prozent
<b>0 – 6 mm</b>	84	43,1
<b>&gt; 6 mm</b>	66	33,8
<b>Keine Angabe</b>	45	23,1

### 3.2.3 *Desmoplasie*

Bei 82,1% der cSCC lag keine Desmoplasie vor. Es wurden 17,9% der Läsionen als desmoplastisch eingestuft.

*Tabelle 7: Desmoplasie Primärtumor (Amaral et al., 2019)*

<b>Desmoplasie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Ja</b>	35	17,9
<b>Nein</b>	160	82,1

### 3.2.4 *Perineurale Invasion*

Für 92,8% der Primärtumore wurde eine perineurale Invasion (PNI) ausgeschlossen. Nur bei 7,2% der Primärtumore wurde eine PNI histologisch bestätigt.

*Tabelle 8: Perineurale Invasion Primärtumor (Amaral et al., 2019)*

<b>Perineurale Invasion</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Ja</b>	14	7,2
<b>Nein</b>	181	92,8

### 3.2.5 *Wächterlymphknoten-Biopsie*

Bei 22 Patienten (11,3%) war die Wächterlymphknoten-Biopsie (SLNB) positiv.

*Tabelle 9: Befund Sentinel-Lymphknoten Biopsie (Amaral et al., 2019)*

<b>SLNB</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Positiv</b>	22	11,3
<b>Negativ</b>	173	88,7

*SLNB= Sentinel-Lymphknoten Biopsie*

### 3.2.6 Operabilität des Primärtumors

In 145 Fällen, also bei fast drei Viertel der Patienten (74,4%), war es möglich, den Primärtumor zu operieren.

Tabelle 10: Operabilität Primärtumor (Amaral et al., 2019)

Operabilität Primärtumor	Anzahl	Prozent
Ja	145	74,4
Nein	50	25,6

Von jenen 50 Patienten (25,6%), bei denen keine primäre chirurgische Therapie durchgeführt wurde, erfolgte die Entscheidung dazu bei 35 Patienten (70%) nach Beratung des Tumorboards, meist bedingt durch operative Risiken, Ausdehnung und Lokalisation des Tumors. Eine Operation wurde bei jeweils sechs Patienten (12%) aufgrund von Fernmetastasen oder Komorbiditäten ausgeschlossen und bei drei Fällen (6%) vom Patienten abgelehnt. Bei diesen Patienten wurde eine Behandlung mit Radiotherapie, Systemtherapie oder „best supportive care“ (BSC) durchgeführt.

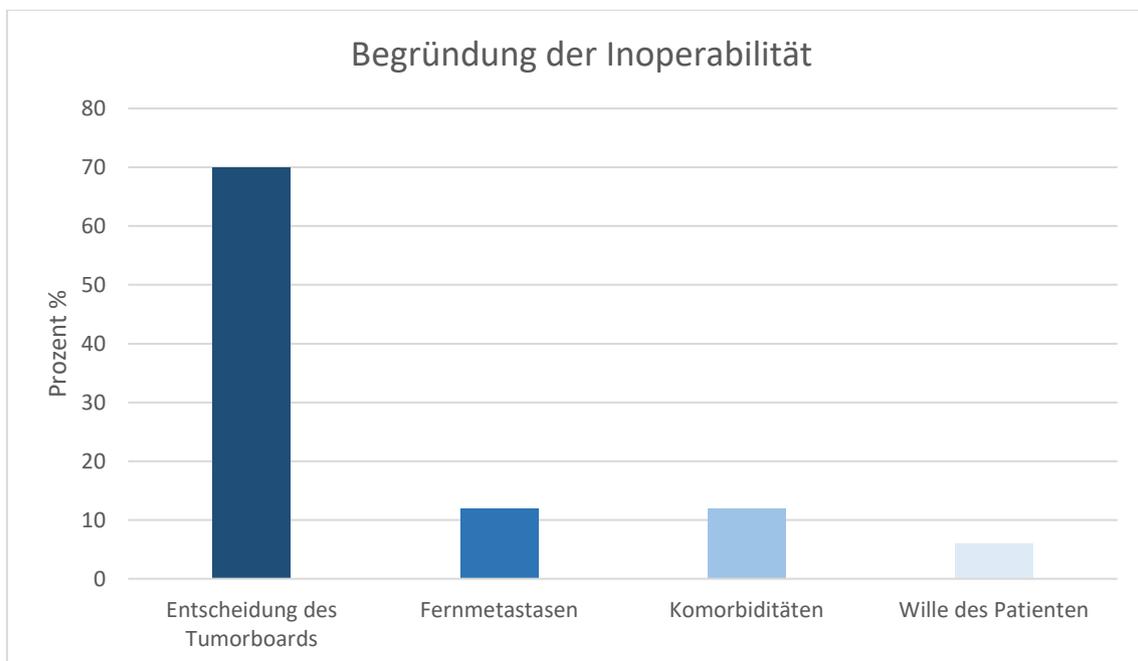


Abbildung 8: Argument gegen Operation

### 3.3 Charakterisierung des fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinoms (acSCC)

#### 3.3.1 Zeit von Primärtumor bis acSCC

Es wurde die Zeitspanne von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zur Klassifizierung als acSCC ermittelt. Von drei Patienten fehlen hierzu die nötigen Angaben. Die mediane Zeit lag bei sieben Monaten, mit einem Minimum von null und einem Maximum von 234 Monaten (IQR = [2, 18,5]).

#### 3.3.2 Tumorstadium acSCC

Das Tumorstadium wurde anhand der AJCC-Klassifikation (2017, 8. Auflage) für den Kopf-Hals-Bereich sowie der UICC (2017) für die restlichen Körperregionen bestimmt. Danach waren etwas über die Hälfte der Tumore dem Stadium IV (59,5%) zugeordnet und die übrigen 40,5% in Stadium III.

Tabelle 11: Tumorstadium acSCC (Amaral et al., 2019)

Tumorstadium	Anzahl	Prozent
III	79	40,5
IV	116	59,5

#### 3.3.3 Lokalrezidiv

Bei 77 der Patienten (39,49%) handelt es sich bei dem acSCC um ein Lokalrezidiv des Primärtumors. Bei einer Mehrzahl von 114 Patienten (58,46%) konnte kein Rezidiv festgestellt werden. Für 4 Patienten fehlte eine Angabe.

Tabelle 12: Lokalrezidiv (Amaral et al., 2019)

Lokalrezidiv	Anzahl	Prozent
Ja	77	39,5
Nein	114	58,5
Keine Angabe	4	2

### 3.3.4 Lymphknotenmetastasen

Bei 128 Patienten (65,6%) lagen Lymphknotenmetastasen vor. Diese wurden entweder durch bildgebende Diagnostik der Radiologie oder nach chirurgischem Eingriff von der Pathologie diagnostiziert.

Tabelle 13: Lymphknotenmetastasen (Amaral et al., 2019)

Lymphknotenmetastasen	Anzahl	Prozent
Ja	128	65,6
Nein	67	34,4

### 3.3.5 Fernmetastasen

Fernmetastasen traten bei 32 der Patienten (16,4%) auf. Am häufigsten waren die Fernmetastasen in der Lunge (46,9%) oder im Weichgewebe (28,1%) zu finden, seltener im Knochen (12,5%), in der Leber (3,1%) oder anderen Organen (9,4%).

Tabelle 14: Fernmetastasen (Amaral et al., 2019)

Fernmetastasen	Anzahl	Prozent
Ja	32	16,4
Nein	163	83,6

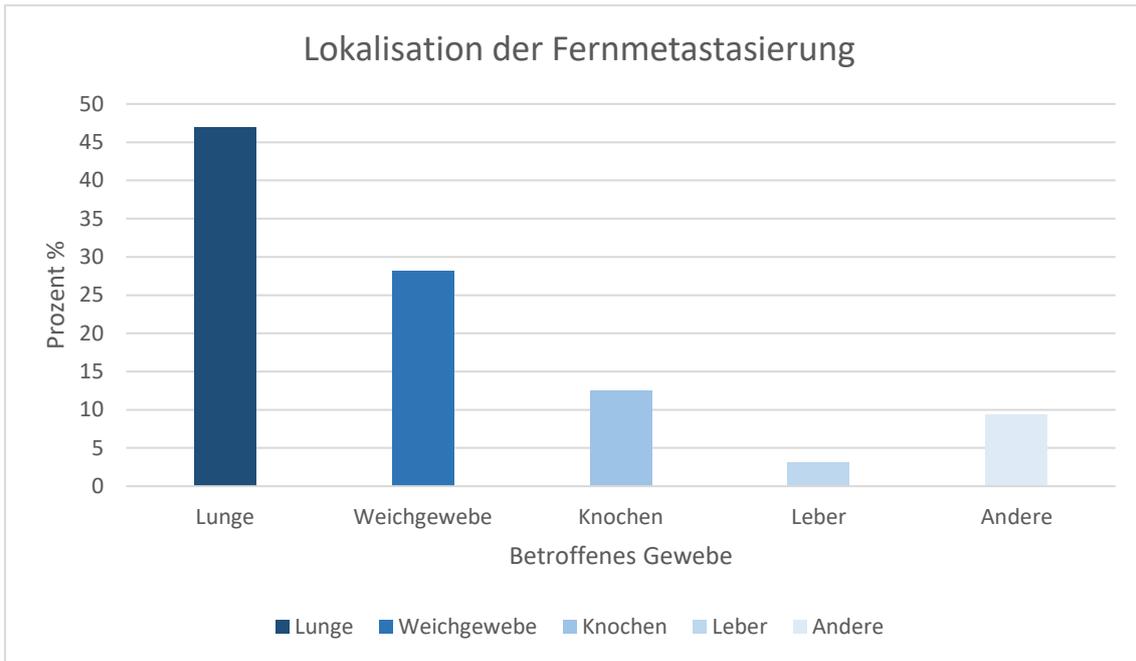


Abbildung 9: Lokalisation der Fernmetastasierung

### 3.4 Therapie

Der Großteil der Patienten (n = 145) wurde bei Diagnose des Primärtumors operiert (Tabelle 10). Bei den primär nicht-operablen Patienten (n = 50) wurde die Behandlung mittels Radiotherapie (n = 18), Systemtherapie (n = 20) oder „best supportive care“ (n = 12) fortgeführt.

Tabelle 15: Therapie bei nicht-operiertem Primärtumor (Amaral et al., 2019)

Therapie bei inoperablem Primärtumor	Anzahl	Prozent
<b>Radiotherapie</b>	<b>18</b>	<b>36</b>
<b>Systemtherapie</b>	<b>20</b>	<b>40</b>
<i>Chemotherapie</i>	6	
<i>Chemotherapie + EGFR</i>	6	
<i>Cetuximab</i>	5	
<i>Immuntherapie</i>	3	
<b>Best supportive care</b>	<b>12</b>	<b>24</b>

Im weiteren Verlauf der Erkrankung wurden insgesamt 57 der Patienten (29,2%) mit Systemtherapien behandelt (Tabelle 17 – 19). Von den verbliebenen 138 Patienten ohne Systemtherapie wurden 66 (47,8%) nochmals operiert und gegebenenfalls zusätzlich bestrahlt, 26 (18,8%) bekamen nur Radiotherapie und 46 (33,3%) „best supportive care“ (Tabelle 16).

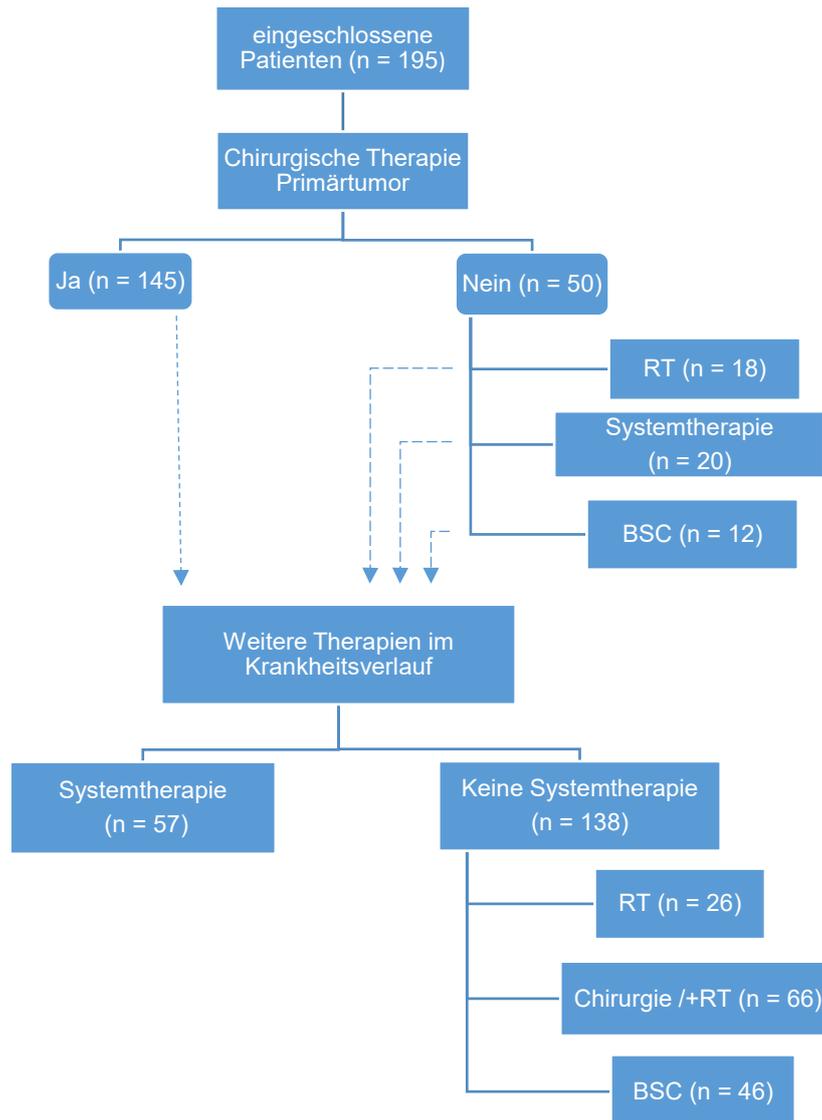


Abbildung 10: Therapiewahl im Krankheitsverlauf

Tabelle 16: Therapiealternativen bei Patienten ohne Systemtherapie (Amaral et al., 2019)

<b>Therapiealternativen (wenn keine Systemtherapie erfolgte)</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Radiotherapie</b>	26	18,8
<b>Operation und ggf. Radiotherapie</b>	66	47,8
<b>Best supportive care</b>	46	33,3

Die erstmalige Behandlung mit systemischen Therapien bestand zu 38,6% (n = 22) aus Chemotherapie und gegebenenfalls zusätzlicher lokaler Therapie im Sinne von Radiotherapie und, bzw. oder, eines operativen Eingriffs. 12 Patienten (21,1%) wurden mit Cetuximab behandelt und 14 mit einer Kombination aus Chemotherapie und Cetuximab (24,6%). Weitere 9 Patienten (15,8%) erhielten eine Immuntherapie mit einem anti-PD-1-Inhibitor (siehe Tabelle 17). Im Verlauf der gesamten Behandlungssequenz, die die Erstlinientherapie und eventuelle weitere Therapielinien umfasst, erhielten 20 Patienten (35,1%) zu einem bestimmten Zeitpunkt der Behandlung eine Immuntherapie. Demgegenüber gab es 37 Patienten (64,9%), die durchgängig mit alternativen Systemtherapien behandelt wurden, ohne dabei eine Immuntherapie erhalten zu haben (siehe Tabelle 18). Die verschiedenen angewandten Systemtherapien bei erstmaliger Gabe sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 17: Art der Behandlung bei erstmaliger Gabe von Systemtherapie (Amaral et al., 2019)

<b>Erstbehandlung mit systemischer Therapie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Chemotherapie ggf. mit lokaler Therapie</b>	22	38,6
<b>Cetuximab</b>	12	21,1
<b>Kombination aus Chemotherapie und Cetuximab</b>	14	24,6
<b>Immuntherapie (anti-PD-1-Inhibitor)</b>	9	15,8

Tabelle 18: Art aller durchgeführten Systemtherapien (Amaral et al., 2019)

<b>Art der Systemtherapie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Immuntherapie (anti-PD-1-Inhibitor)</b>	20	35,1
<b>Andere Systemtherapien</b>	37	64,9

Tabelle 19: Variation angewandter Systemtherapien bei erstmaliger Gabe (Amaral et al., 2019)

	<b>Variation angewandter Systemtherapien</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Kombination aus Chemotherapie und Cetuximab</b>	Paclitaxel + Cetuximab	5	8,8
	Carboplatin + Cetuximab	6	10,5
	Cetuximab + Carboplatin	2	3,5
	Cisplatin + Cetuximab	1	1,8
<b>Cetuximab</b>	Cetuximab	9	15,8
	Cetuximab + RT	2	3,5
	Cetuximab/Celecoxib	1	1,8
<b>Chemotherapie ggf. mit lokaler Therapie</b>	MMC + 5FU + RT	1	1,8
	Cisplatin + Paclitaxel	1	1,8
	Capecitabin	3	5,3
	Cisplatin + RT	4	7
	Cisplatin + Doxorubicin	1	1,8
	Elektrochemotherapie (Bleomycin)	4	7
	Paclitaxel	1	1,8
	Cisplatin	4	7
	Carboplatin + 5 FU	2	3,5
	Carboplatin/Gemcitabine	1	1,8
	<b>Immuntherapie (anti-PD-1-Inhibitor)</b>	Pembrolizumab	5
REGN2810		4	7

RT = Radiotherapie, MMC = Mitomycin C

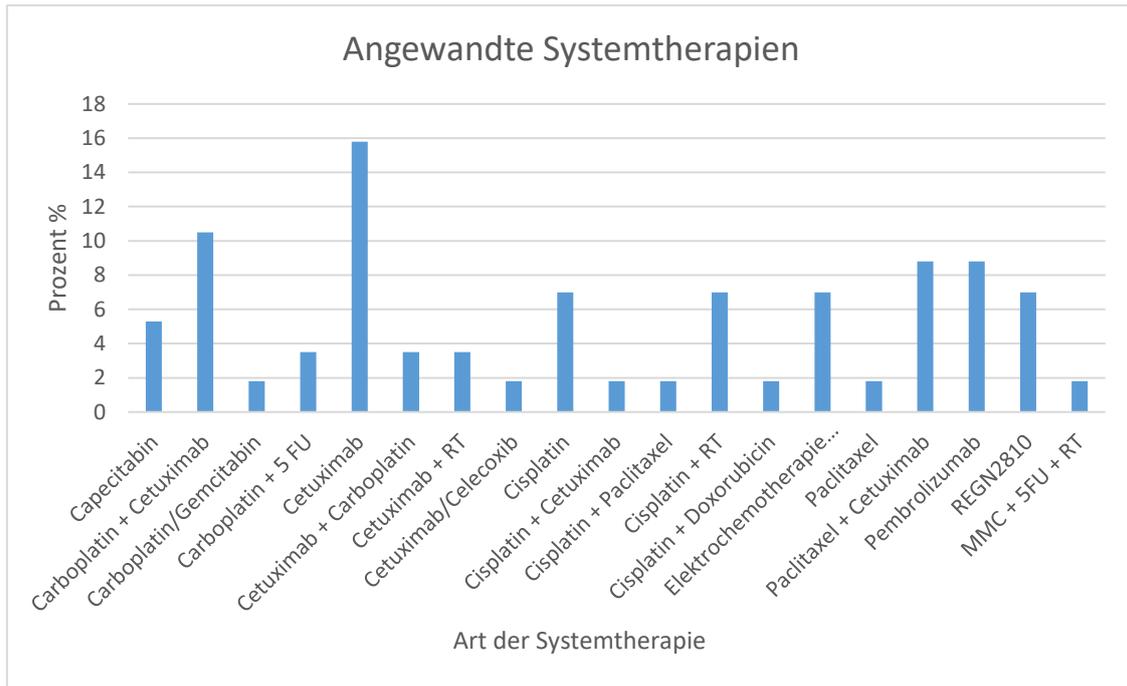


Abbildung 11: Angewandte Systemtherapien als Erstlinienbehandlung

### 3.5 Überlebensanalysen

Im Beobachtungszeitraum verstarben 67 der 195 Patienten, was einer Rate von 34,4% entspricht. Es wurde untersucht, ob der Tod durch das PEK, eine andere Erkrankung oder eine davon unabhängige Ursache bedingt war. Es galt die Annahme, dass kein Tod durch acSCC vorlag, wenn der Patient lediglich operiert wurde und keine weiteren tumorspezifischen Behandlungen erhielt. Hingegen wurde ein Tod durch acSCC angenommen, wenn der Patient bis zum Lebensende aufgrund dieses Karzinoms behandelt wurde. Auf dieser Basis wurde festgestellt, dass bei 24 der verstorbenen Patienten (35,8%) der Tod durch acSCC verursacht wurde. Ein Patient (1,5%) starb an einer anderen malignen Erkrankung und die restlichen 42 Patienten (62,7%) verstarben aus anderen Gründen oder eines natürlichen Todes.

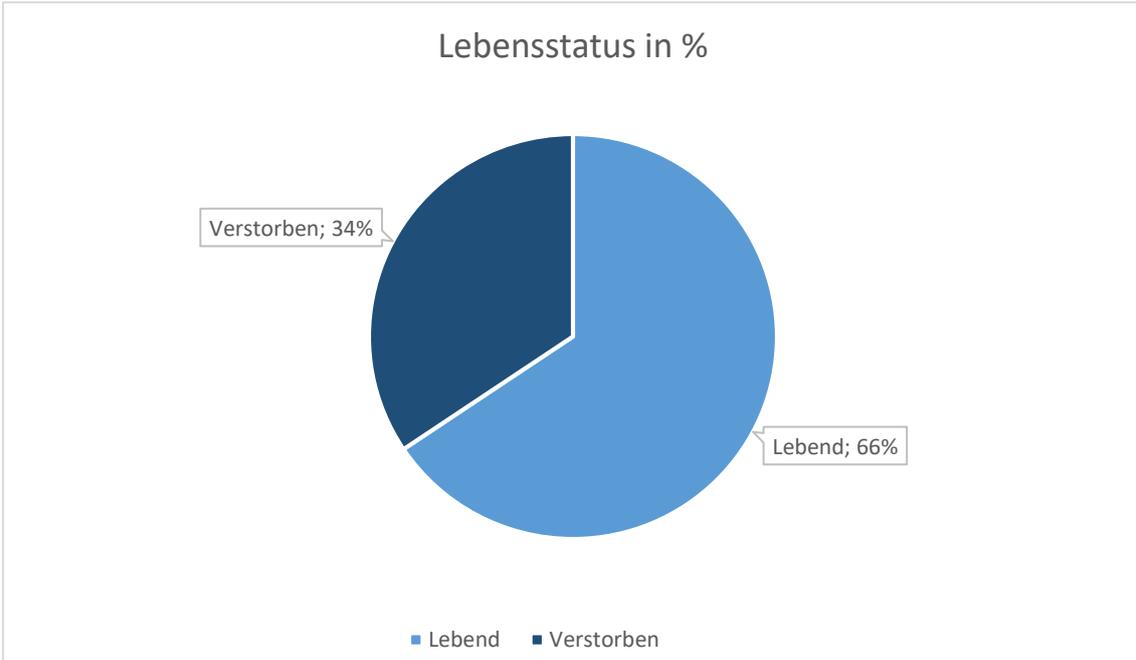


Abbildung 12: Lebensstatus am Ende der Datenerhebung

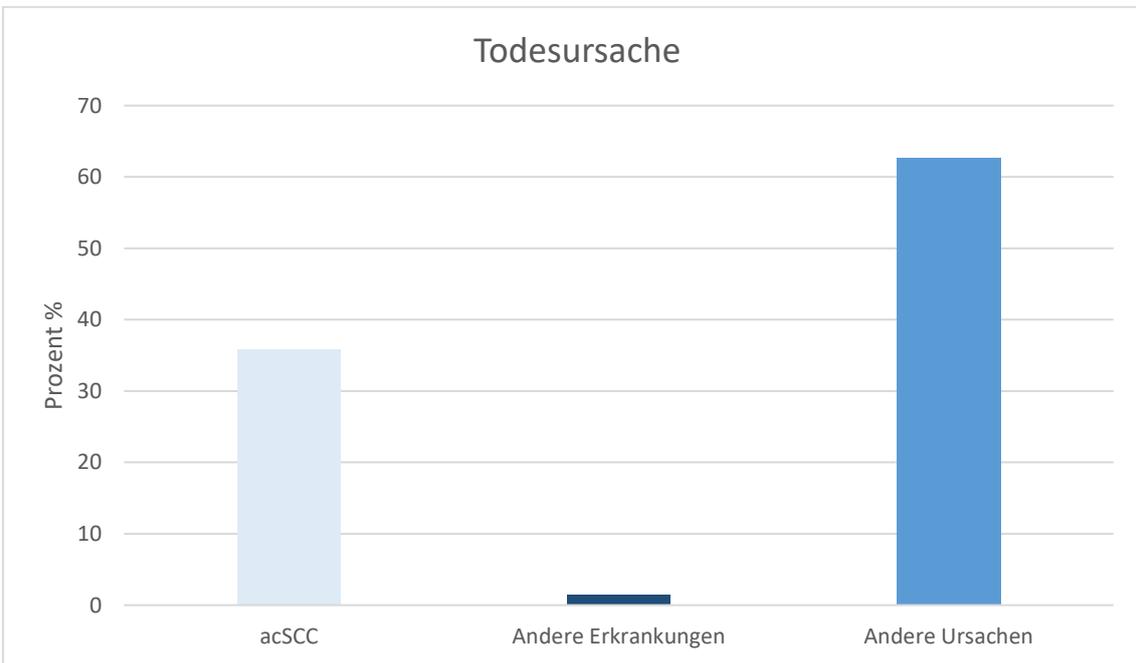


Abbildung 13: Todesursache

Die Nachbeobachtungszeit (Follow-up Zeit, FUP) wurde definiert, als die Zeit in Monaten zwischen der Diagnose des acSCC und dem Todeszeitpunkt bzw., falls dieser nicht eingetreten oder bekannt war, bis zum letzten Kontaktdaten. Die mediane FUP betrug 21 Monate (IQR= [10, 21]). 85,1% der Patienten hatten eine Follow-up-Zeit von mindestens 3 Monaten.

### 3.5.1 Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit (median overall survival, mOS) lag bei 42 Monaten (95% KI: 22,8 – 61,2), nach einem Jahr betrug die Überlebensrate 72,9% (95% KI: 66 – 79,8), während sie nach fünf Jahren auf 39,1% sank (95% KI: 20 – 58,1).

Tabelle 20: Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit (Amaral et al., 2019)

	<b>mOS in Monaten (95% KI)</b>	<b>OS nach 1 Jahr in % (95% KI)</b>	<b>OS nach 2 Jahren in % (95% KI)</b>	<b>OS nach 3 Jahren in % (95% KI)</b>	<b>OS nach 5 Jahren in % (95% KI)</b>
<b>acSCC</b>	42 (22,8 – 61,2)	72,9 (66 – 79,8)	58,2 (49,6 – 66,8)	51,8 (42,4 – 61,2)	39,1 (20 – 58,1)

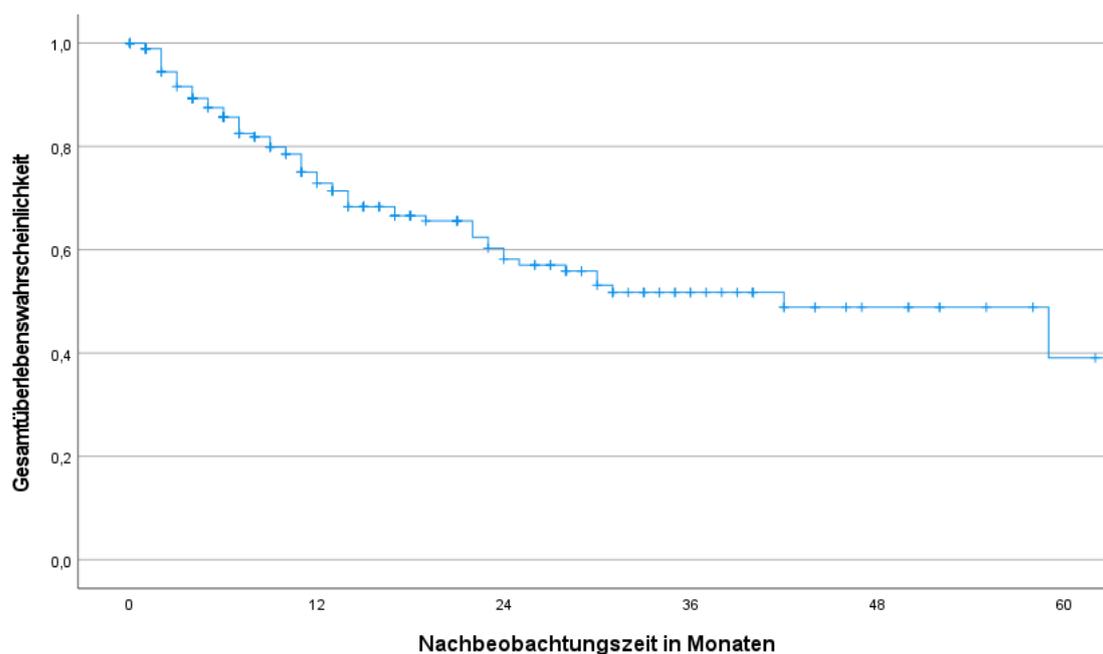


Abbildung 14: Gesamtüberleben der Patienten (Amaral et al., 2019)

### 3.5.2 Tumorspezifisches Überleben

24 der 67 verstorbenen Patienten verstarben am acSCC. Dies entspricht mehr als ein Drittel (35,8%), womit die tumorspezifische mOS nicht erreicht wurde. Das Ein-Jahres-Überleben lag bei 88,1% (95% KI: 82,6 – 93,6), das Zwei-Jahres-Überleben bei 81,8% (95% KI: 74,5 – 89,1).

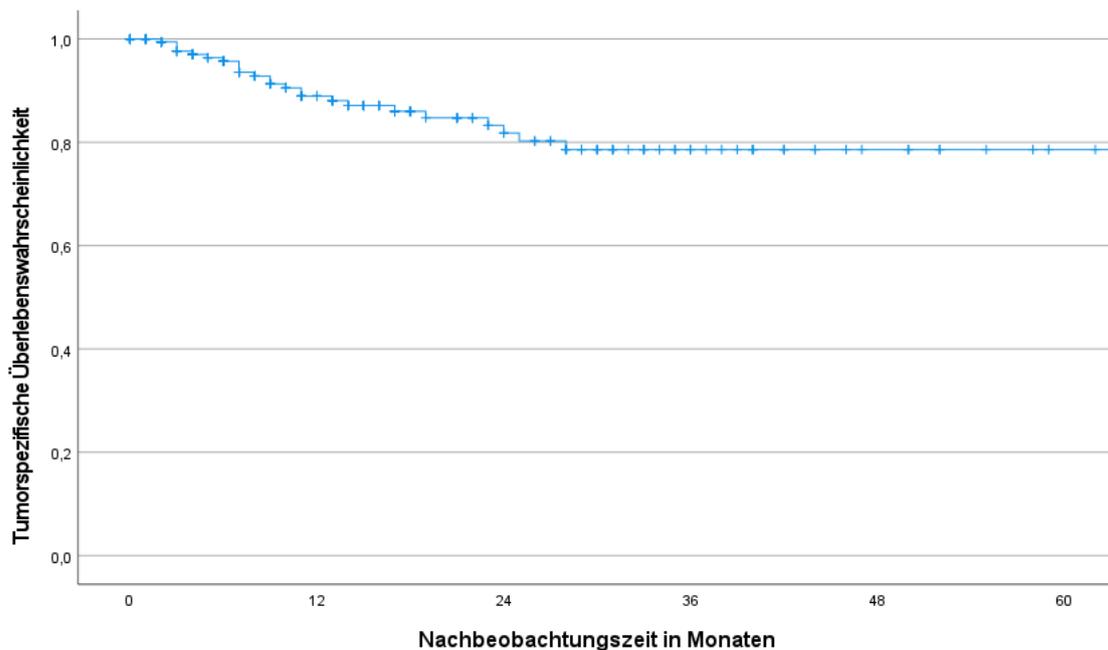


Abbildung 15: Tumorspezifisches Überleben

### 3.5.3 Patientenkollektiv

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose mit acSCC hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, mit einem p-Wert von 0,003. Die mediane Überlebenszeit wurde bei der Gruppe der maximal 70-jährigen Patienten noch nicht erreicht. Die Über-90-Jährigen hatten die kürzeste mOS mit 8 Monaten (95% KI: 0 – 16,9). Die mOS bei den 71- bis 80-jährigen Patienten lag bei 42 Monaten (95% KI: 22,6 – 61,3) und war noch deutlich höher als die der Patienten zwischen 81 und 90 Jahren mit 24 Monaten (95% KI: 12,6 – 35,4) mOS. Bei der Berechnung konnte festgestellt werden, dass auch ohne den Einbezug der Daten der ältesten Altersgruppe (>90 Jahre) ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Diagnose mit acSCC auf das Gesamtüberleben von  $p = 0,013$  bestünde.

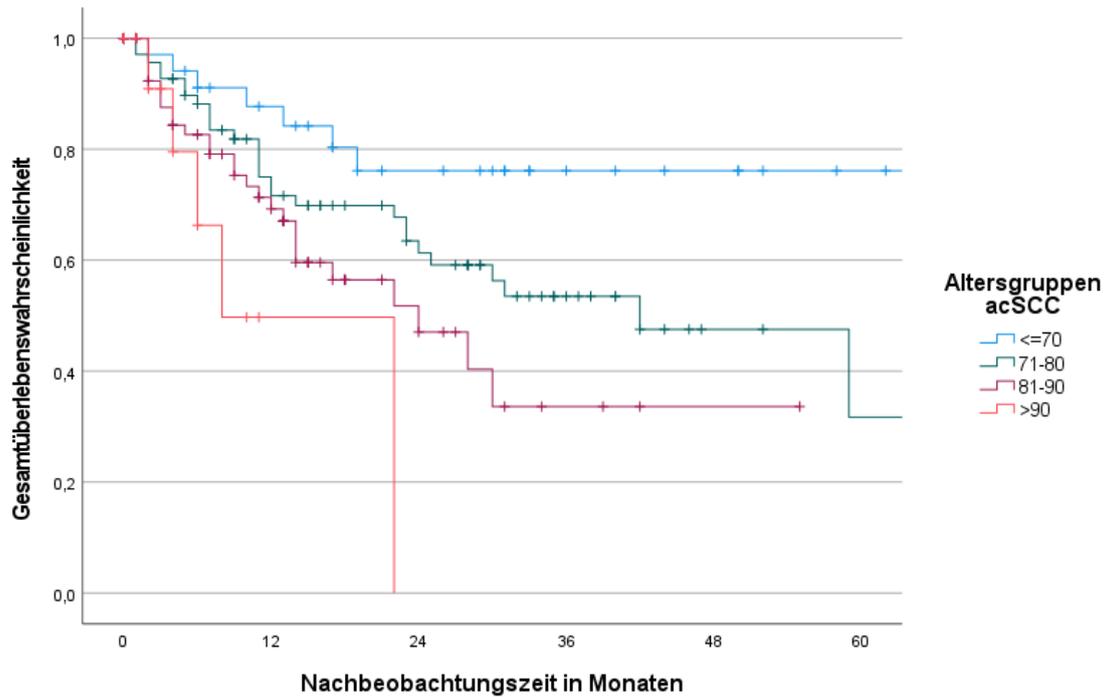


Abbildung 16: Überleben der Patienten in Bezug auf die Altersgruppen bei acSCC-Diagnose

Bei der Untersuchung des Geschlechts lag die mediane Überlebenszeit der Männer bei 59 Monaten (95% KI: 13,5 – 104,4), die der Frauen bei 31 Monaten (95% KI: 18,6 – 43,49). Der Unterschied der Geschlechter zeigte sich als nicht statistisch signifikant für das Gesamtüberleben mit einem p-Wert von 0,907.

Tabelle 21: Überlebensraten nach Geschlecht

Jahre	OS bei männlichen Patienten in % (95% KI)	OS bei Weiblichen Patienten in % (95% KI)
1	72,5% (64,5 – 80,5)	74,1% (60,8 – 87,4)
2	58% (48,4 – 67,6)	57,8% (37,8 – 77,8)
3	30 Monate: 52% (41,6 – 62,4)	31 Monate: 49,5% (31,6 – 67,4)

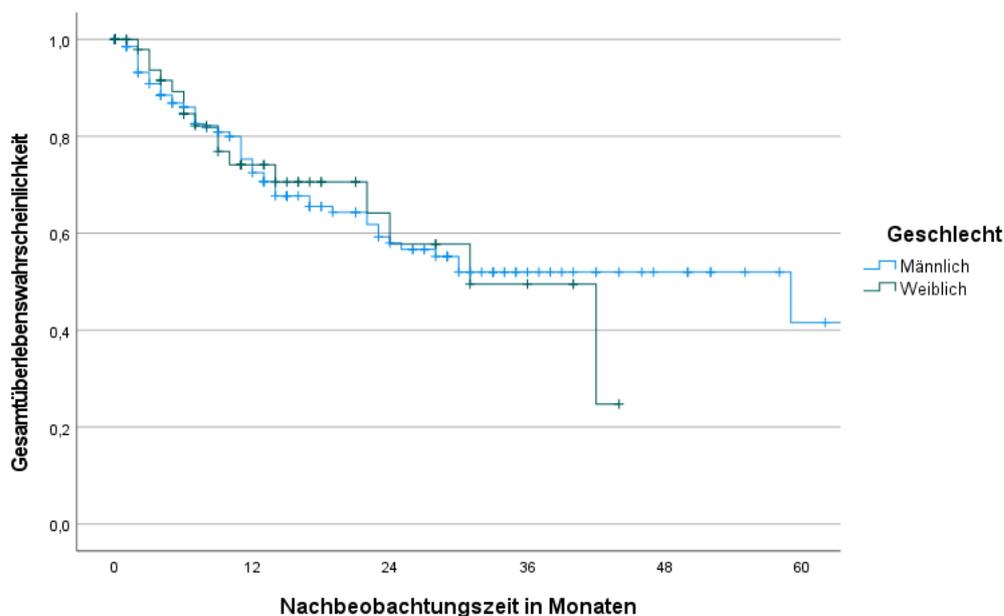


Abbildung 17: Überleben nach Geschlecht

Bezüglich der Lebensdauer von Patienten mit einer Immunsuppression, zeigte die Untersuchung bei den 46 immunsupprimierten Patienten eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten (95% KI: 20,4 – 41,6). Nach 59 Monaten waren alle immunsupprimierten Patienten verstorben. Die Immunsuppression zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, mit einem p-Wert von 0,991.

Tabelle 22: Überlebensraten nach Immunsuppressionsstatus

Jahre	OS bei Patienten mit Immunsuppression in % (95% KI)	OS bei Patienten ohne Immunsuppression in % (95% KI)
1	74,6% (60,8 – 88,4)	75,1% (68,1 – 82,1)
2	61,5% (44,6 – 78,4)	57% (47,2 – 66,8)
3	31 Monate: 49,7% (32,1 – 67,3)	30 Monate: 52,2% (42,2 – 62,2)

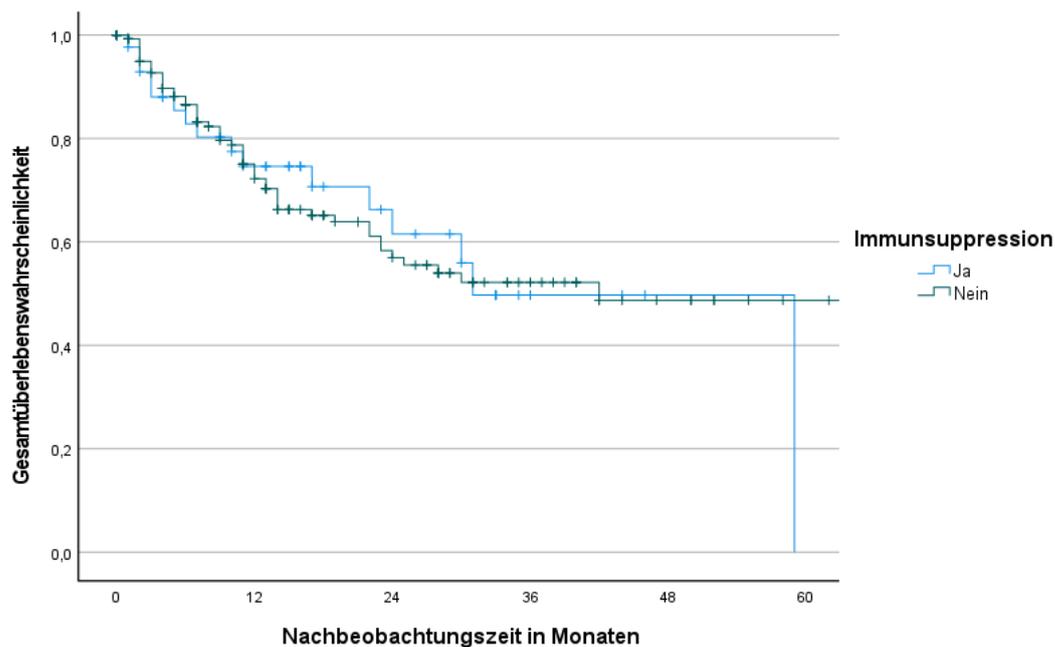


Abbildung 18: Überleben nach Immunsuppressionsstatus

### 3.5.4 Tumormerkmale

Die Lokalisation des Primärtumors zeigte mit  $p = 0,249$  keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das OS, ebenso wenig wie das Vorhandensein von Desmoplasie ( $p = 0,443$ ), perineuraler Infiltration ( $p = 0,441$ ), positiver Wächterlymphknoten-Biopsie ( $p = 0,620$ ), Lokalrezidiv ( $p = 0,261$ ), Lymphknotenmetastasen ( $p = 0,835$ ) und Tumorstadium des acSCC ( $p = 0,243$ ).

Es zeigte sich jedoch bei den folgenden Faktoren ein statistisch signifikanter Einfluss auf das OS: Der Vergleich der Tumordicken des Primärtumors ergab einen p-Wert von 0,02. Patienten mit einem Primärtumor von 0-6 mm Dicke hatten ein mOS von 59 Monaten (95% KI: 12,2 – 105,7), während diejenigen mit einem Tumor über 6 mm Dicke ein weniger als halb so großes mOS von 24 Monaten (95% KI: 12,8 – 35,2) aufwiesen.

Die Anwesenheit von Fernmetastasen wirkte sich statistisch signifikant auf das Gesamtüberleben aus, mit einem p-Wert von 0,05. Patienten mit Fernmetastasen hatten ein mOS von 19 Monaten, bei keinen vorhandenen Fernmetastasen war das mOS mit 59 Monaten mehr als drei Mal höher. Die

Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 und 5 Jahren wurde nicht errechnet, da keine weiteren Ereignisse (Tod) auftraten (siehe Abbildung 20).

Tabelle 23: Überlebensraten statistisch signifikanter Tumormerkmale (Amaral et al., 2019)

	<b>mOS in Monaten (95% KI)</b>	<b>OS nach 1 Jahr in % (95% KI)</b>	<b>OS nach 2 Jahren in % (95% KI)</b>	<b>OS nach 3 Jahren in % (95% KI)</b>	<b>OS nach 5 Jahren in % (95% KI)</b>
<b>Tumordicke</b>					
0-6 mm	59 (12,2– 105,8)	92,3 (86,4 – 98,2)	86,8 (79,2 – 94,4)	78,7 (69,1 – 88,3)	62,2 (49,9 – 74,5)
> 6 mm	24 (12,8 – 35,2)	89,7 (81,9 – 97,5)	80,3 (69,9 – 90,7)	68 (55,3 – 80,7)	35,3 (14,9 – 55,7)
<b>Fernmetastasen</b>					
Ja	19 (3,9 – 34,1)	55,1 (36,9 – 73,3)	41,1 (21,7 – 60,5)	-	-
Nein	59 (20,6 – 97,4)	76,1 (68,8 – 83,3)	62,1 (52,7 – 71,5)	51,7 (39,7 – 63,7)	34,4 (5,8-63)

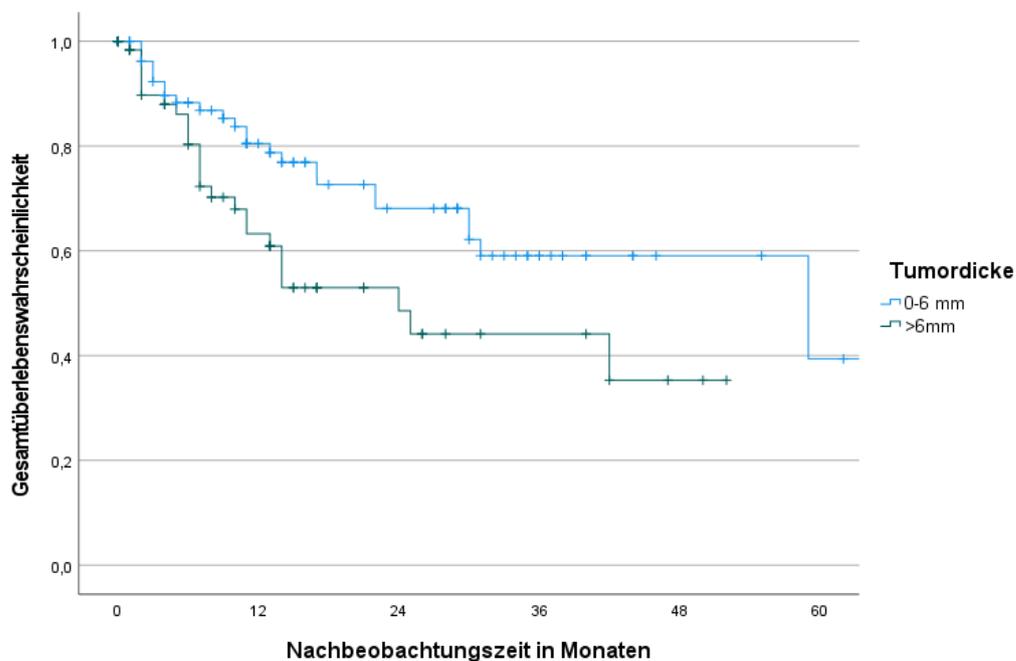


Abbildung 19: Überleben der Patienten in Bezug auf die Dicke des Primärtumors (Amaral et al., 2019)

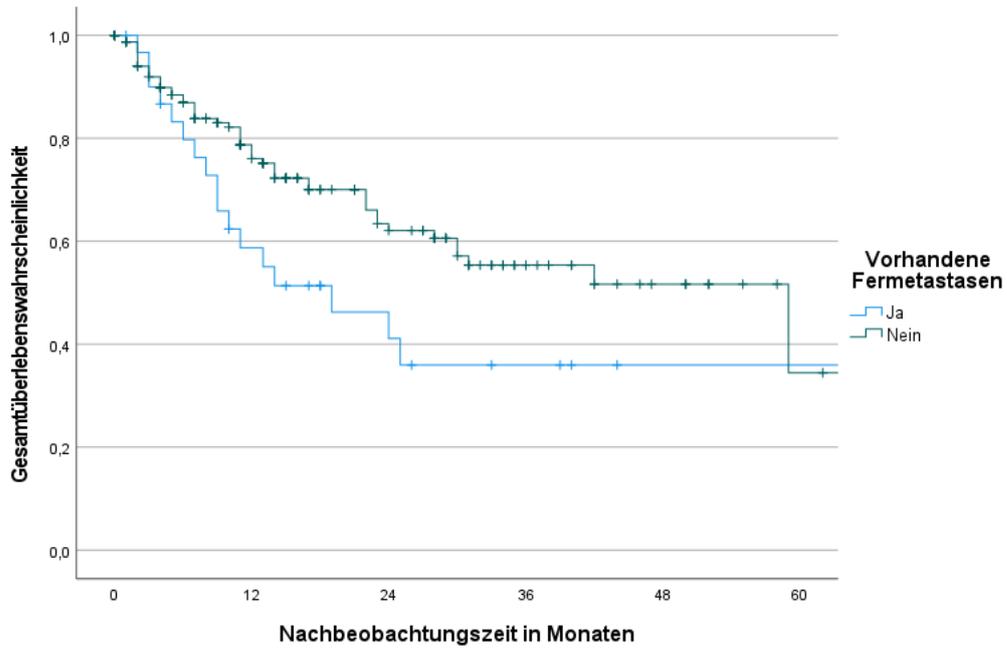


Abbildung 20: Überleben der Patienten in Bezug auf Fernmetastasen (Amaral et al., 2019)

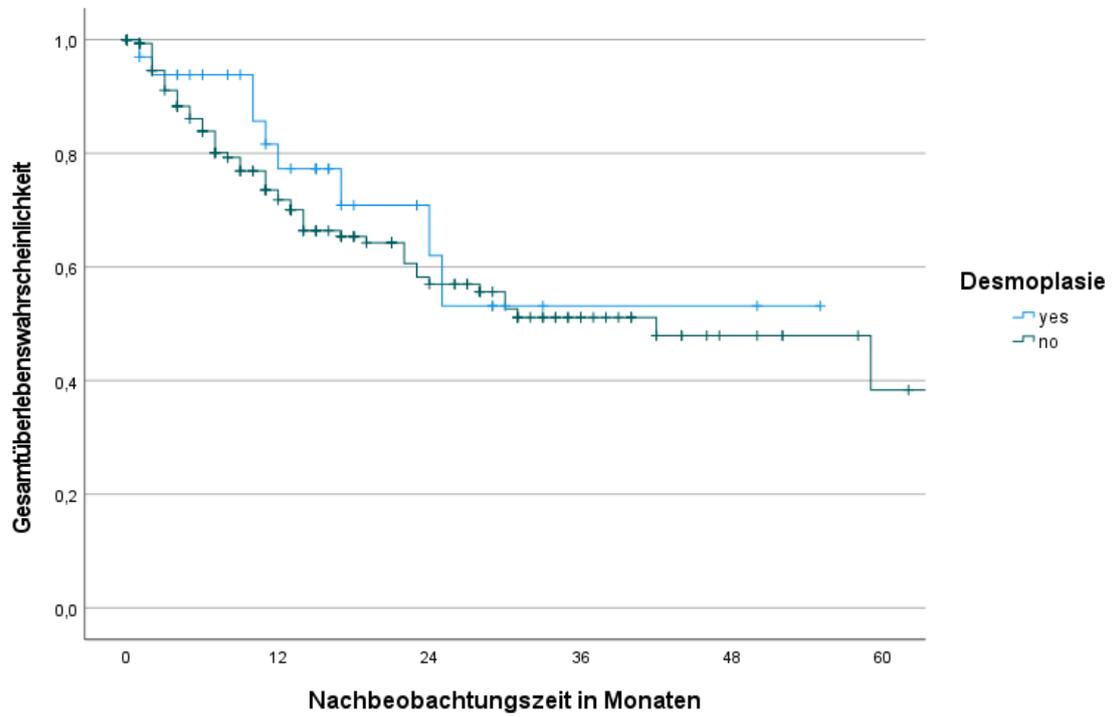


Abbildung 21: Überleben der Patienten in Bezug auf Desmoplasie

### 3.5.5 Einfluss der Therapien auf das Überleben bei acSCC

#### 3.5.5.1 Einfluss der primären Therapie auf das OS

Die Operabilität des Primärtumors zeigte einen statistisch hochsignifikanten Einfluss auf das OS mit  $p < 0,001$ . Patienten, bei denen der Primärtumor nicht operiert wurde, hatten ein mOS von 19 Monaten (95% KI: 7 – 31), wohingegen das mOS bei operiertem Primärtumor mit 59 Monaten um ein Dreifaches länger war (95% KI: 28,2 – 89,8). Die Überlebenschancen nach 3 und 5 Jahren wurde bei inoperablem Primärtumor nicht errechnet, da keine weiteren Ereignisse (Tod) auftraten (siehe Abbildung 22).

Tabelle 24: Überlebensraten nach Operabilität des Primärtumors

	<b>mOS in Monaten (95% KI)</b>	<b>OS nach 1 Jahr in % (95% KI)</b>	<b>OS nach 2 Jahren in % (95% KI)</b>	<b>OS nach 3 Jahren in % (95% KI)</b>	<b>OS nach 5 Jahren in % (95% KI)</b>
<b>Operabler Primärtumor</b>					
Ja	59 (28,2 – 89,8)	77 (69,4 – 84,6)	62,2 (52 – 72,4)	56,9 (44,9 – 68,9)	42,6 (40 – 45,2)
Nein	19 (7 – 31)	59,3 (43,6 – 75)	37,3 (21 – 53,6)	-	-

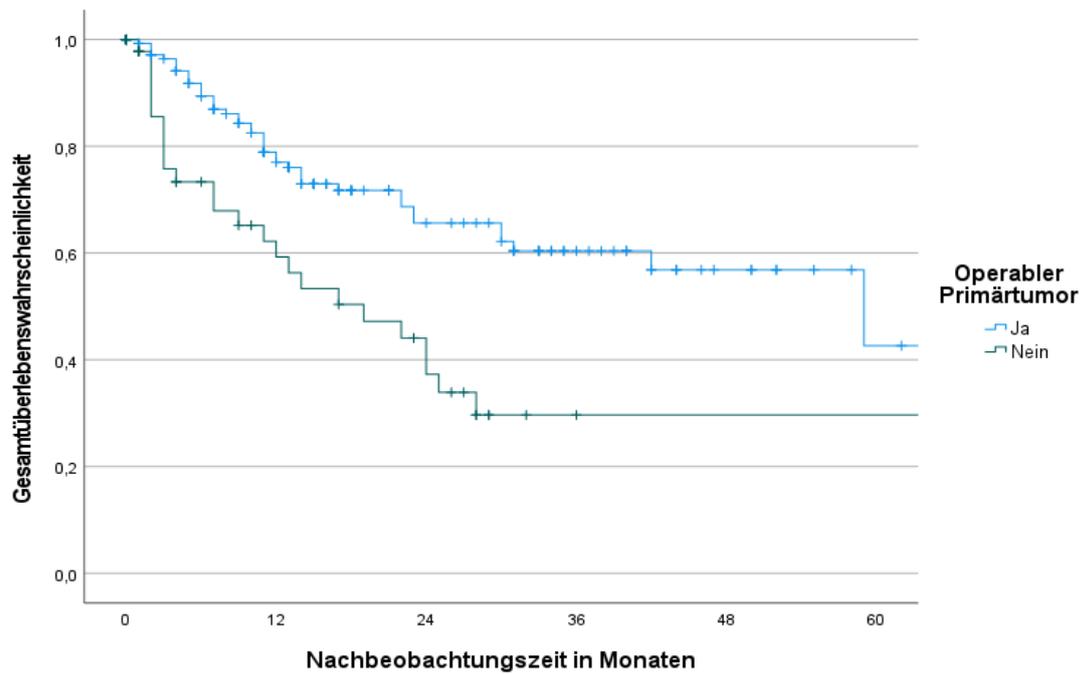


Abbildung 22: Überleben abhängig von Operation Primärtumor

Patienten, die primär nicht operiert wurden, erhielten entweder Systemtherapien (n = 20), Radiotherapie (n = 18) oder BSC (n = 12) (Abbildung 10). Der Vergleich zwischen diesen Therapien ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das OS, wie durch  $p = 0,204$  angezeigt. Die mediane Überlebenszeit war bei Patienten, die bestrahlt wurden, 9 Monate (95% KI: 0 – 23,6) und bei Patienten, die Systemtherapie erhielten, mit 24 Monaten (95% KI: 18,8 – 29,2) dreimal so lang. Für die Patienten mit „best supportive care“ wurde die mediane Überlebensdauer noch nicht erreicht (Tabelle 25).

Tabelle 25: Überlebensraten von Radiotherapie, Systemtherapien und best supportive care

	<b>mOS in Monaten (95% KI)</b>	<b>OS nach 1 Jahr in % (95% KI)</b>	<b>OS nach 2 Jahren in % (95% KI)</b>
Radiotherapie	9 (0 – 23,6)	42,9 (18,2 – 67,6)	21,4 (0,2 – 42,6)
Systemtherapie	24 (18,8 – 29,2)	73 (52,6 – 93,4)	48,2 (24,1 – 72,3)
Best supportive care	-	10 Monate: 55,6 (7 – 104,2)	-

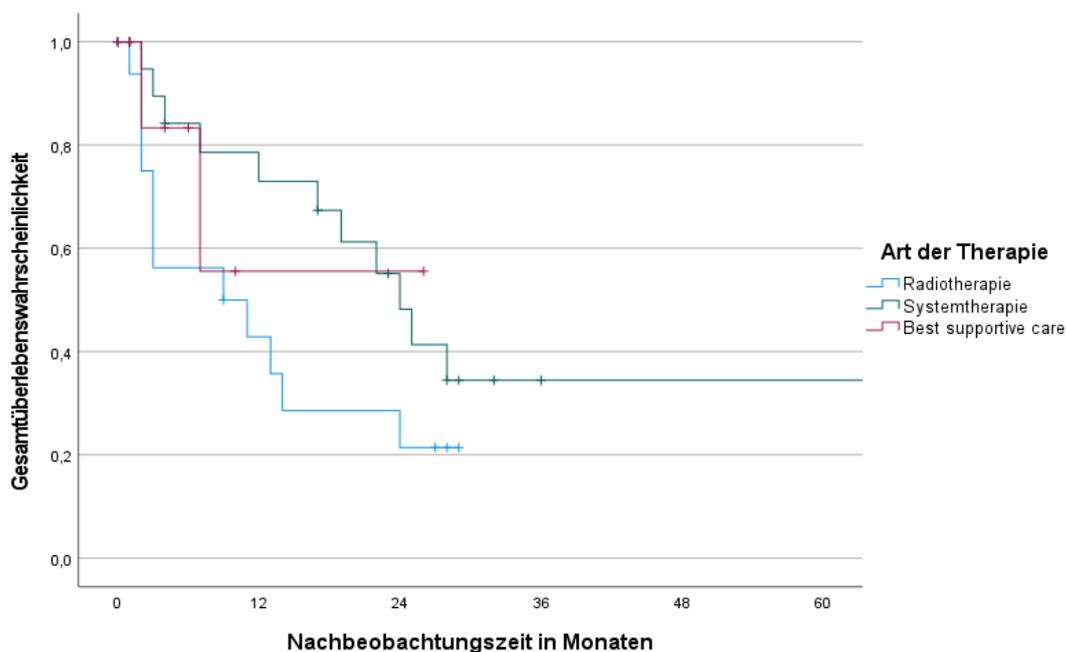


Abbildung 23: Vergleich des Überlebens bei verschiedenen Therapieformen

### 3.5.5.2 Weitere Therapien im Krankheitsverlauf

Im weiteren Verlauf der Erkrankung (siehe Abbildung 10) erhielten 37 Patienten eine Form der Systemtherapie, sodass insgesamt 57 Patienten des Kollektivs zu einem Zeitpunkt in ihrer Behandlung mit Systemtherapie therapiert wurden. Der Vergleich zwischen Patienten, die eine Form von Systemtherapie erhielten, und

jenen, die keine solche Therapie erhielten, ergab, dass diese keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, wie der p-Wert von 0,597 zeigt. Die mediane Überlebenszeit lag ohne Systemtherapie bei 59 Monaten (95% KI: 21,7 – 96,3) und mit Systemtherapie bei weniger als der Hälfte mit 25 Monaten (95% KI: 6,5 – 43,5).

Innerhalb des mit Systemtherapien behandelten Teilkollektivs zeigte sich im Vergleich der Immuntherapie (n = 20) mit anderen Systemtherapien (n = 37) ein statistisch signifikanter Vorteil der Immuntherapie hinsichtlich des OS, erkennbar an einem p-Wert von 0,034. Patienten, die eine Immuntherapie erhielten, hatten nach einem Jahr eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 84% (95% KI: 67,5 – 100) und nach zwei Jahren von 75,7% (95% KI: 54,1 – 96,9). Die mediane Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht. Patienten, die mit anderen Systemtherapien behandelt wurden, zeigten eine somit vergleichsweise geringere mediane Überlebenszeit von 22 Monaten (95% KI: 6,5 – 43,5), während die Ein- bzw. Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 64,7% bzw. 40,2% (95% KI: 48,3 – 81 und 22,6 – 57,8) lag.

*Tabelle 26: Überlebensraten bei Immuntherapie im Vergleich mit anderen Systemtherapien (Amaral et al., 2019)*

	<b>mOS in Monaten (95% KI)</b>	<b>OS nach 1 Jahr in % (95% KI)</b>	<b>OS nach 2 Jahren in % (95% KI)</b>
Immuntherapie	-	84 (67,5 – 100)	75.7 (54,1 – 96,9)
Andere Systemtherapien	22 (6,5 – 43,5)	64,7 (48,3 – 81)	40.2 (22,6 – 57,8)

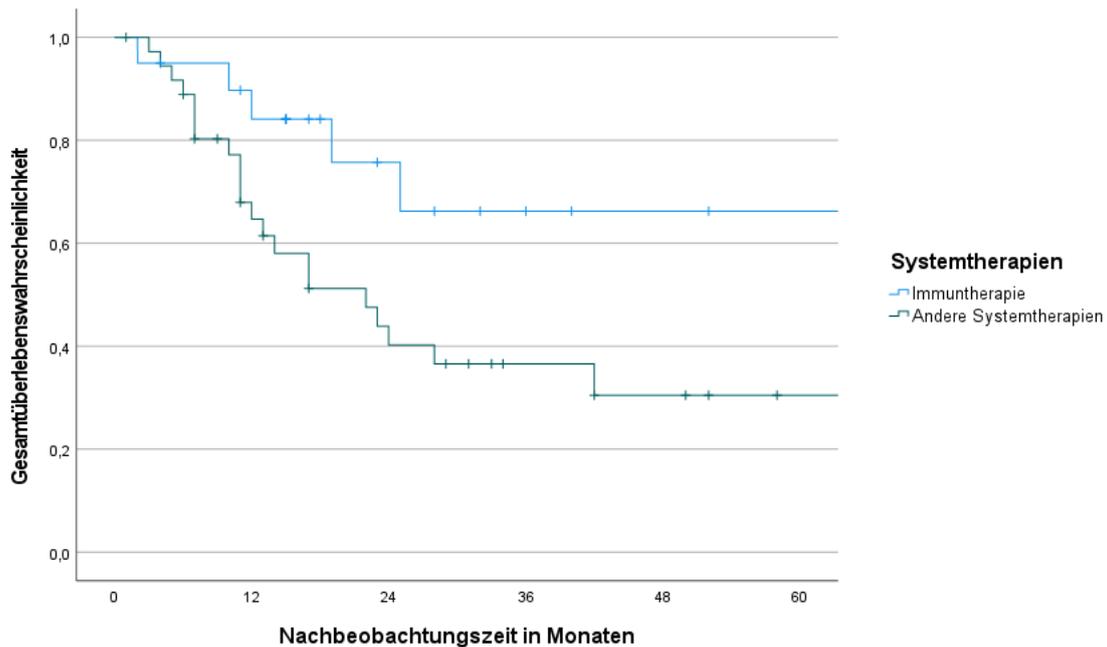


Abbildung 24: Überleben bei Immuntherapie im Vergleich mit anderen Systemtherapien (Amaral et al., 2019)

In der Gruppe der Patienten, die keine Systemtherapie im weiteren Krankheitsverlauf erhielten ( $n = 138$ ), war ein deutlicher Einfluss der Behandlungsart auf das Gesamtüberleben erkennbar, mit einem hochsignifikanten p-Wert von weniger als 0,001. Dies zeigt sich insbesondere in den medianen Überlebenszeiten: Patienten, die operiert und gegebenenfalls zusätzlich bestrahlt wurden ( $n = 66$ ), überlebten mit einer medianen Überlebenszeit von 59 Monaten (95% KI: 19,6 – 98,4) deutlich länger als die nur bestrahlten Patienten ( $n = 26$ ), die eine mediane Überlebenszeit von 9 Monaten hatten (95% KI: 2,9 – 15,1). Für Patienten, die „best supportive care“ (BSC) erhielten ( $n = 46$ ), wurde die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht (Tabelle 27).

Tabelle 27: Überlebensraten aller Patienten ohne systemische Therapie

	mOS in Monaten (95% KI)	OS nach 1 Jahr in % (95% KI)	OS nach 2 Jahren in % (95% KI)	OS nach 3 Jahren in % (95% KI)
<b>Patienten ohne systemische Therapie</b>				
Radiotherapie	9 (2,9 – 15,1)	40,2 (20,2 – 60,2)	30,6 (11,4 – 49,8)	-
Operation und ggf. RT	59 (19,6 – 98,4)	83,1 (72,7 – 93,5)	71,2 (55,6 – 86,6)	31 Monate: 66,7 (50 – 83,4)
Best suppor- tive care	-	74,2 (58,5 – 89,9)	22 Monate: 63,1 (43,1 – 83,1)	-

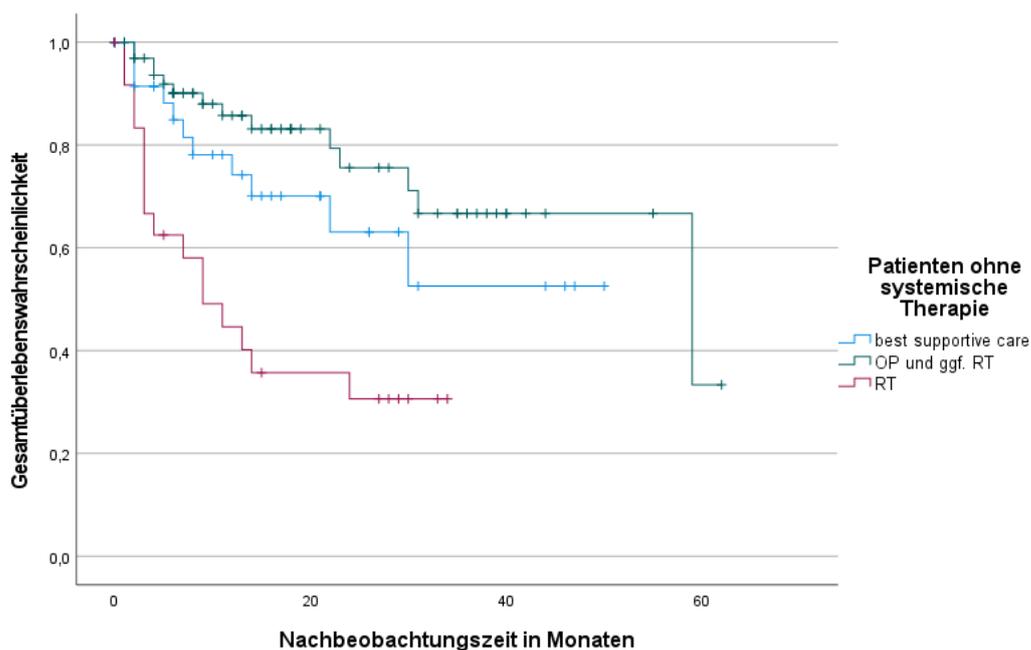


Abbildung 25: Überleben der Patienten ohne systemische Therapie (Amaral et al., 2019)

Da bei der Auswertung von „Operation und ggf. RT“ kein Ereignis nach drei Jahren auftrat, sondern entweder nach 31 Monaten oder erst nach 60 Monaten, wurde hier der den 36 Monaten nähere Wert, also 31 Monate, verwendet. Bei der

Auswertung der „best supportive care“ gab es ebenfalls kein Ereignis nach zwei Jahren, sondern nur nach 22 Monaten oder 30 Monaten, weshalb auch hier der zeitlich etwas vorgezogene, nähere Wert gewählt wurde. Das Überleben nach drei Jahren konnte für „Radiotherapie“ und „best supportive care“ nicht berechnet werden.

## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Kollektiv mit 195 Patientinnen und Patienten untersucht, die im Zeitraum 2011 – 2018 mit einem fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinom in der interdisziplinären Hauttumorkonferenz der Universitäts-Hautklinik Tübingen vorgestellt und therapiert wurden. Untersucht wurden charakteristische Patientenmerkmale, Tumoreigenschaften, angewandte Therapiemethoden und Überlebenswahrscheinlichkeiten.

### **4.1 Statistische Auswertung**

Bei der Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten fällt besonders in der grafischen Darstellung auf (siehe beispielsweise Abbildung 21), dass viele zensierte Fälle auftreten. Zensierte Fälle sind solche, für die das zweite Ereignis nicht aufgezeichnet wird. Hier handelt es sich um Patienten, die beim letzten Kontakt bzw. am Ende der Untersuchungszeit noch am Leben waren oder über die keine weiteren Informationen vorliegen: Das zweite Ereignis, in diesem Falle der Tod, ist nicht eingetreten oder unbekannt (Rich et al., 2010). Je mehr zensierte Fälle auftreten, desto weniger aussagekräftig ist die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier, da sie eine Methode ist, „um Modelle, die die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses angeben, in Gegenwart zensierter Fälle zu schätzen“ (IBM SPSS Statistics, 2021). Wenn viele der zensierten Fälle Patienten sind, die etwa sehr schwer oder sehr leicht erkrankt sind, kann das die geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten verzerren bzw. die Aussagekraft fälschlicherweise höher erscheinen lassen, als sie ist.

### **4.2 Auswahl der Patienten**

Inwiefern das Patientengut in einem Hautkrebszentrum sich von dem in einer regionalen Praxis unterscheidet, kann nur gemutmaßt werden. Es ist jedoch anzunehmen, dass in Hautkrebszentren Patienten mit aggressiveren oder fortgeschritteneren Tumoren behandelt werden, die spezialisierte Therapieansätze benötigen, welche über die Kapazitäten einer allgemeinen dermatologischen Praxis hinausgehen. Die Überweisung an ein Fachzentrum erfolgt vermutlich bei fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung oder bei erhöhter Komplexität der Behandlung, die eine interdisziplinäre Kompetenz erfordert. Es ist wichtig zu

berücksichtigen, dass diese Patienten oft älter sind und möglicherweise in ländlichen Gebieten ohne adäquate Unterstützung leben. Dies kann den Zugang zu spezialisierten Hautkrebszentren erschweren. Besonders die Notwendigkeit, regelmäßige und langwierige Therapien sowie Nachsorgetermine wahrzunehmen, stellt für diese Patientengruppe eine zusätzliche Herausforderung dar. Die räumliche Entfernung und mögliche Mobilitätseinschränkungen können die Versorgung und Behandlungserfolge stark beeinflussen.

Studien wie die der Arbeitsgruppe von Deilhes et al. bestätigen dies in ihrer Untersuchung von 109 Patienten in Frankreich. Die Diagnose eines PEK wurde bei 37% erst gestellt, als dieses sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befand. Bei 5 Patienten wurde nach Diagnosestellung keine Therapie innerhalb der ersten 3 Monate eingeleitet und bei 26 Patienten fand nur eine unvollständige Therapie statt. Bei 43 Patienten wurde keine vollständige histologische Aufarbeitung des Befundes durchgeführt. Begründet wird dies von der Arbeitsgruppe durch die bereits oben genannten Einschränkungen durch Alter, Infrastruktur und Mobilität dieser Patientengruppe. Außerdem besteht der Verdacht, dass die Aggressivität eines Primarius falsch eingestuft wird und Patienten infolgedessen falsch behandelt werden (Deilhes et al., 2019). Auch die Übersichtsarbeit von Burton et al. von 2016 kommt zu dem Ergebnis, dass es an wirksamen Behandlungsmethoden beim fortgeschrittenen PEK fehlt und daher die Identifikation und ggf. Prävention von Risikofaktoren eine umso wichtigere Rolle spielen (Burton et al., 2016). Die Studie von Hillen et al. von 2018 zeigt, dass die Mehrheit der untersuchten fortgeschrittenen PEKs aus einem „low risk“ Tumor hervorgingen, der nicht adäquat therapiert worden war (Hillen et al., 2018).

Die Auswahl der Patienten für diese Arbeit erfolgte nach Durchsicht der Protokolle der interdisziplinären Hauttumorkonferenzen des Comprehensive Cancer Center Tübingen-Stuttgart, am Universitätsklinikum Tübingen. Es wurde davon ausgegangen, dass in diesem Tumorboard Patientenfälle besprochen werden, bei denen eine einfache chirurgische Therapie nicht ausreichend ist. Von diesen vorgestellten Patienten wurden nur diejenigen mit einem Tumorstadium III oder IV in diese Studie eingeschlossen. Für das fortgeschrittene PEK gibt es keine international einheitliche Definition, sodass es zu abweichenden Definitionen

innerhalb der Fachdisziplinen und Tumorzentren kommen kann (Stratigos et al., 2020b, Brancaccio et al., 2021). Für diese Arbeit wird ein fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom so definiert, dass der Tumor lokal so weit fortgeschritten ist, dass weder chirurgisch noch durch Strahlentherapie oder deren Kombination eine Heilung zu erwarten ist (mit Rücksichtnahme auf Komorbiditäten und zu erwartende Deformationen). Hierzu zählen auch Fälle, in denen bereits Metastasen vorhanden sind und somit eine systemische Therapie notwendig ist.

### **4.3 Das Patientenkollektiv**

#### **4.3.1 Geschlecht**

Die Patienten dieser Arbeit sind zu fast 75% männlich (n = 141, siehe Abbildung 1). Ein häufigeres Erkranken der Männer ist bekannt, besonders im fortgeschrittenen Alter (Stang et al., 2019, Lomas et al., 2012, Tan et al., 2022). Die Ursachen hierfür sind noch unklar (Wiser et al., 2016), jedoch konnte die Arbeitsgruppe von Tan et al. 2022 in ihrer Metaanalyse zeigen, dass immer mehr Daten darauf hindeuten, dass genetische und epigenetische Faktoren eine deutlich wichtigere Rolle spielen als die vormals vorherrschend als ursächlich identifizierten Lebensstilfaktoren wie etwa Haarverlust, Arbeit unter UV-Belastung und fehlender Lippenstift – wobei weitere Forschung noch aussteht (Tanese et al., 2019). Die Metaanalyse von Thompson et al. zeigte 2016, dass das biologische Geschlecht keinen Risikofaktor für die Rezidiventstehung, Metastasierung und das Überleben darstellt (Thompson et al., 2016). Mit  $p = 0,907$  ist das biologische Geschlecht auch nach Auswertung in dieser Arbeit nicht statistisch signifikant für das Gesamtüberleben. Es erkrankten zwar häufiger Männer, was auf diverse Faktoren wie mitunter unterschiedliche Expositionsrisiken zurückzuführen ist, jedoch gibt es keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in Bezug auf das Überleben.

#### **4.3.2 Alter**

Der Altersmedian bei Erstdiagnose des Primärtumors lag bei 78 Jahren (IQR = [72,84]) und bei Diagnose des fortgeschrittenen PEKs bei 80 Jahren (IQR = [73, 86]). Das Diagnosealter scheint relativ hoch, es entspricht jedoch vergleichbaren Ergebnissen in der Literatur, wie etwa der Studie von Eigentler et al. (Eigentler et al., 2017). 83,6% der Patienten waren über 70 Jahre alt bei

Diagnose des acSCC. Das Alter bei Diagnose der fortgeschrittenen Krankheit hat sich statistisch signifikant ( $p = 0,004$ ) auf das Gesamtüberleben ausgewirkt. Auch wenn die älteste Patientengruppe (>90-Jährige) zensiert wurde, zeigte sich dennoch eine statistische Signifikanz mit  $p = 0,016$ . Die Übersichtsarbeit von Burton et al. von 2016 zeigt, dass das metastasierende PEK häufiger bei über 75-jährigen Menschen auftritt (Burton et al., 2016). Schon 2013 untersuchten Byfield et al. die Altersverteilung bei nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) und zeigten in ihrer Arbeit, dass der Altersmedian bei metastasierenden NMSC bei 69 Jahren und beim lokal fortgeschrittenen NMSC bei 74 Jahren lag, wobei auch hier die Mehrheit der untersuchten Patienten männlich war. Es wurde jedoch nicht zwischen PEKs und Basalzellkarzinomen unterschieden (Dacosta Byfield et al., 2013). Die Metaanalyse von Sahovaler et al. von 2018 kam zu dem Ergebnis, dass das Alter einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (Sahovaler et al., 2019). Smith et al. veröffentlichten 2018 in ihrer Arbeit Ergebnisse, die diesen Befund eingrenzen, da sie darauf hindeuten, dass das Alter allein nicht im Zusammenhang mit verringertem krankheitsspezifischem bzw. krankheitsfreien Überleben steht (Smith et al., 2018). 2022 fand die retrospektive Studie von Leus et al. Unterschiede zwischen der Patientengruppe >70-Jähriger und <70-Jähriger. Untersucht wurden 770 Patienten. Die ältere Gruppe erkrankte an Tumoren mit mehr „high-risk“-Merkmalen wie etwa großem Tumordurchmesser, hoher Invasionstiefe, schlechterer Differenzierung und mehr Lymphknotenmetastasen. Eine Korrelation wurde zwischen Alter und Tumordurchmesser, sowie Alter und Differenzierungsgrad gefunden. Ein Fortschreiten der Krankheit wurde vor allem in der älteren Patientengruppe festgestellt, jedoch wurde das Alter als eigener Risikofaktor ausgeschlossen. Inwiefern dieser Unterschied durch eine fehlende Diagnose und unbemerktes Fortschreiten des Tumors oder durch andere pathogenetische Ursachen hervorgerufen wurde, bleibt zunächst noch unklar (Leus et al., 2022). Zusätzlich sollte bedacht werden, dass Veränderungen und Symptome von älteren Menschen möglicherweise nicht so schnell bemerkt werden und es zu einer verzögerten Diagnose kommt, teilweise auch zurückgeführt auf den altersbedingt erschwerten Zugang zu Fachzentren.

Der allgemeine Gesundheitszustand und auch die Behandlungstoleranz können ebenso eine Rolle spielen.

### **4.3.3 Immunstatus**

Die Mehrheit der hier diskutierten Patienten war immunkompetent, während nur etwa ein Viertel ( $n = 46$ ) an einer Art der Immunsuppression litt, die bei 28 Patienten durch hämatologische oder onkologische Erkrankungen bedingt war. Weitere Arten der Immunsuppression waren dem Zustand nach Organtransplantation ( $n = 6$ ), immunsuppressiven Therapien ( $n = 5$ ) und anderen Ursachen ( $n = 7$ ) geschuldet. Die mediane Überlebenszeit der immunsupprimierten Patienten lag bei 31 Monaten (95% KI: 20,4 - 41,6) und unterschritt damit das Gesamtüberleben der Immunkompetenten um mehr als zehn Monate. Nach 59 Monaten war kein immunsupprimierter Patient mehr am Leben. Mit  $p = 0,991$  zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Immunkompetenz auf das Gesamtüberleben. Dies kann daran liegen, dass die Immunsuppression als Risikofaktor für die Entstehung eines PEKs bzw. der Einfluss der Immunsuppression auf den Krankheitsverlauf schon lange bekannt ist. Daher werden diese Patienten besonders engmaschig kontrolliert und überwacht, um eine frühzeitige Diagnose und Behandlung der Erkrankung zu ermöglichen und dadurch die Behandlungsoptionen und die Prognose zu verbessern. Das hier ermittelte Ergebnis ähnelt dem der Studie von Manyam et al. von 2015, bei der im Vergleich von immunkompetenten und -supprimierten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied für das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben ermittelt wurde (Manyam et al., 2015). Die Metaanalyse von Elghouche et al. von 2018 kam hingegen zu dem Ergebnis, dass immunsupprimierte Patienten ein aggressiveres Tumorverhalten zeigten und die Immunsuppression durchaus einen statistisch signifikanten Einfluss auf lokoregionäre Rezidive, das krankheitsfreie Überleben, das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben hat. Des Weiteren wird eine bessere Dokumentation der Art der Immunsuppression bzw. der Immunsuppressiva gefordert, damit auch hier ein Vergleich möglich werde. Dies solle bereits beim Staging geschehen, um eine bessere Prognose und Therapie zu ermöglichen (Elghouche et al., 2019). Auch Eigentler et al. haben schon 2017 ähnliche Ergebnisse veröffentlicht und eine Aufnahme der Immunsuppression als Risikofaktor in

die Tumor-Klassifikationen (UICC, AJCC) gefordert (Eigentler et al., 2017). Diese Forderung blieb bislang erfolglos. Als Hauptgrund führt das AJCC an, dass die derzeitige Studienlage Immunsuppression noch nicht eindeutig als unabhängigen Faktor, der zu einem schlechteren Krankheitsverlauf beiträgt, bestätigen konnte. Zusätzlich erschweren die vielfältigen Arten von Immunsuppression und deren potenziell unterschiedliche prognostische Auswirkungen eine einheitliche Einschätzung. Trotzdem wird empfohlen, Immunsuppression als prognostischen Faktor in Krebsregistern zu dokumentieren. Darüber hinaus könnten Krebszentren in Studien oder bei der Datenerhebung den Immunstatus durch Hinzufügen eines „I“ zur Stadienbezeichnung kenntlich machen (American Joint Committee on Cancer, 2017).

#### **4.4 Tumormerkmale und prognostische Faktoren**

##### **4.4.1 Lokalisation Primärtumor**

Bei über der Hälfte (62,6%) der untersuchten Patienten befand sich der Primärtumor im Gesichtsbereich. Die genaue Position innerhalb des Gesichtsbereichs wurde nicht weiter spezifiziert. Das mOS bei dieser Patientengruppe lag bei 59 Monaten (das Konfidenzintervall wurde von SPSS nicht berechnet) und war damit deutlich länger als die restlichen Lokalisationen, nur bei „anderen Körperregionen“ wurde das mOS noch nicht erreicht. Spezifisch zeigten sich folgende mOS -Werte: andere Körperregionen (mOS noch nicht erreicht), Kopfhaut mOS = 28 Monate (95% KI: 7,8 – 48,2), Beine mOS 24 Monate (95% KI: 9,5 – 38,5), Arme mOS = 23 Monate (95% KI: 0 – 47,2) und Körperstamm mOS = 19 Monate (95% KI: 0,7 – 37,3). Trotz der unterschiedlichen Überlebenszeiten ergab sich kein statistische signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, mit einem p-Wert von 0,249. Die Metaanalyse von Thompson et al. von 2016 zeigt, dass hingegen die Lokalisation im Schläfenbereich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für ein Rezidiv und eine Metastasierung darstellt. Die Lokalisationen am Ohr und der Lippe zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Metastasierungsrisiko und das krankheitsspezifische Überleben (Thompson et al., 2016). Da bei der Metaanalyse die Lokalisation im Gesicht nochmals genauer unterteilt wurde, bei dieser Untersuchung jedoch nicht, sind die Daten schwer

vergleichbar. Zudem ist die Lokalisation im Gesichtsbereich am häufigsten, was auf die verstärkte Akkumulation von UV-Strahlung durch Sonnenexposition zurückzuführen ist (Leiter et al., 2014).

#### **4.4.2 Histologische Risikofaktoren**

Bei über 80% der untersuchten PEKs lag keine Desmoplasie vor. Nur bei 35 Läsionen war der Tumor desmoplastisch. Eine vorhandene Desmoplasie zeigte sich hier als nicht statistisch signifikant für das Gesamtüberleben ( $p = 0,443$ ). Das mOS wurde bei Patienten mit desmoplastischer Läsion noch nicht erreicht. Bei den Patienten ohne desmoplastischen Tumorbefund lag das mOS bei 42 Monaten (95% KI: 22,8 – 61,2) und war damit identisch zum mOS des gesamten Patientenkollektivs. Brantsch et al. zeigten 2008 in ihrer prospektiven Studie, dass die Desmoplasie einen Risikofaktor für die Rezidiventstehung darstellt (Brantsch et al., 2008). Die prospektive Studie von Eigentler et al. aus 2017 kommt zu dem Ergebnis, dass vorhandenes desmoplastisches Wachstum ein prognostischer Faktor ist mit Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben: Die Rezidivrate zeigte sich um das 8-Fache erhöht. Die Arbeitsgruppe fordert daher, dass die Desmoplasie, sowie die Tumordicke und Immunsuppression als eigene Risikofaktoren in der Tumorklassifikation von der AJCC und UICC berücksichtigt werden (Eigentler et al., 2017). Nach der AJCC soll die Desmoplasie zu dem histologischen Grad 3 (undifferenzierte Tumorzellen) gezählt werden (American Joint Committee on Cancer, 2017). Auch die Leitlinie identifiziert die Desmoplasie als prognostischen Faktor für die Metastasierung bzw. das krankheitsspezifische Überleben (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). In dieser Arbeit ist nicht sicher davon auszugehen, dass im histopathologischen Befund die Desmoplasie, falls vorhanden, immer angegeben wurde, sondern gegebenenfalls nur bei spezifischer Fragestellung. Des Weiteren ist zu erwarten, dass Patienten, die an einem desmoplastischen Tumor leiden, einer intensiveren Überwachung unterzogen wurden, da dies ein bekannter Risikofaktor ist. Das hier untersuchte Kollektiv ist mit 195 Patienten, von welchen nur 35 einen desmoplastischen Tumor hatten, tendenziell klein und ist, da zudem viele zensierte Daten vorliegen, nur bedingt repräsentativ.

Die Tumordicke zeigte sich in dieser Untersuchung mit  $p = 0,02$  als statistisch signifikant für das Gesamtüberleben. Untersucht wurden hier  $TD > 6$  mm und  $0-6$  mm. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit  $TD > 6$  mm war mit 24 Monaten (95% KI: 12,8 – 35, 2) mehr als halb so kurz, wie die 59 Monate (95% KI: 12,2 – 105,8) bei Patienten mit einer TD von  $0-6$  mm. Dies entspricht auch den Ergebnissen vergleichbarer Studien, welche die Tumordicke  $> 6$  mm eindeutig als Risikofaktor identifizieren (Stratigos et al., 2020b, Thompson et al., 2016, Leitlinienprogramm Onkologie, 2022, Brantsch et al., 2008, Eigentler et al., 2017).

Bei nur 14 Patienten (7,2%) wurde eine perineurale Invasion histologisch bestätigt. Das mOS betrug bei diesen Patienten 31 Monate (95% KI: 8,5 – 53,5) und war damit fast um ein Jahr geringer als bei Patienten ohne perineurale Infiltration (mOS = 41 Monate, 95% KI: wurde von SPSS nicht berechnet). Es wurde keine statistische Signifikanz errechnet ( $p = 0,441$ ). Die 2016 veröffentlichte Metaanalyse von Thompson et al. ergab, dass die perineurale Invasion einen statistisch signifikanten Risikofaktor darstellt für die Rezidiventstehung, Metastasierung und den tumorspezifischen Tod (Thompson et al., 2016). Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in den Arbeiten von Brougham et al., Clayman et al., Kyrgidis et al. und Schmults et al. (Brougham et al., 2012, Clayman et al., 2005, Kyrgidis et al., 2010, Schmults et al., 2013). Auch in der aktuellen Klassifikation der AJCC werden Tumore des Kopf-Hals-Bereichs als T3 eingestuft, sobald eine perineurale Invasion vorliegt (American Joint Committee on Cancer, 2017). Bei dieser Analyse wurden alle Tumoren ohne Angabe zur perineuralen Invasion zu Tumoren ohne perineurale Invasion gezählt, daher können die Daten hier abweichen. Es wurden die histologischen Berichte untersucht, bei denen perineurale Infiltrationen in bildgebenden Verfahren ggf. nicht explizit genannt wurden. Des Weiteren wird in der Kaplan-Meier-Kurve sichtbar, dass sehr viele Patienten ohne perineurale Infiltration zensiert sind, was die Aussagekraft dieses Ergebnisses schwächt bzw. die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit verzerrt. Zudem liegt hier ein kleineres Kollektiv vor.

#### **4.4.3 Tumorstadium**

Die mediane Zeit von der Diagnose des Primarius bis zur Diagnose des acSCC betrug 7 Monate (IQR = [2, 18,5]) und ist damit relativ kurz. Dies kann daran liegen, dass viele Tumore erst in einem höheren Stadium diagnostiziert werden oder Risikofaktoren vorlagen, die ein aggressiveres Wachstum begünstigen können. Da es keine einheitliche Definition gibt, ab wann ein PEK als fortgeschritten gilt, gibt es hierzu keine Vergleichsliteratur.

Das Tumorstadium bei Diagnose des fortgeschrittenen PEKs wirkte sich mit  $p = 0,243$  nicht statistisch signifikant auf das Gesamtüberleben aus. Das mOS bei Stadium III betrug 59 Monate (SPSS konnte kein Konfidenzintervall berechnen), bei Stadium IV 30 Monate (95% KI: 13,4 – 46,6) und war damit fast 2,5 Jahre kürzer. Diese Überlebenszeitschätzung basiert jedoch auf Daten mitunter zensierter Fälle und hat damit eine fragliche Aussagekraft. Auch ist bereits das Staging System der AJCC und UICC umstritten: So kritisieren Casswell et al. (2019) und Sood et al. (2019) die Stadienbestimmung für das kutane PEK als schlechten Indikator für die Prognose des PEKs. Beide Arbeitsgruppen fordern weitere Forschungen, um den Nutzen des Stagings besser bewerten zu können. Laut Sood et al. und Liu et al. braucht es ein Staging System, das die Tumorbio-logie besser widerspiegelt (Casswell et al., 2019, Sood et al., 2019, Liu et al., 2018). Liu et al. fordern überdies, dass Überlebensmerkmale der Patienten kategorisiert werden, um dementsprechend die Therapie bestimmen zu können (Liu et al., 2018).

#### **4.4.4 Lokalrezidiv**

Bei 77 Patienten (39,5%) war das fortgeschrittene PEK ein Lokalrezidiv. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf das OS ( $p = 0,261$ ). Für Patienten ohne Lokalrezidiv wurde die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht. Bei Patienten mit Lokalrezidiv lag sie bei 28 Monaten (95% KI: 12,7 – 43,3) und war damit etwas mehr als ein Jahr kürzer als das mediane Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs. In der Literatur wird ein Rezidiv als „high-risk“-Merkmal bzw. Risikofaktor für Metastasierung angegeben. Es werden Tumorcharakteristika (wie etwa die Tumordicke oder perineurale Invasion) untersucht,

welche oft im Zusammenhang mit einer Rezidiventstehung stehen (Burton et al., 2016, Brantsch et al., 2008). Studien wie etwa von Sun et al. von 2019 zeigen ebenfalls ein verkürztes Gesamtüberleben bei vorhandenem Rezidiv, jedoch wird bei der Überlebensanalyse nicht unterschieden zwischen Lokalrezidiv, regionalem Rezidiv oder Rezidiven von Fernmetastasen. Die mediane Überlebenszeit nach jeglichem Rezidiv lag bei nur 8,4 Monaten und das Ein-Jahres-Gesamtüberleben bei 43,2% (Sun et al., 2019). Ein Vergleich ist jedoch schwierig, da das dort untersuchte Patientenkollektiv zu 55,6% aus immunsupprimierten Patienten bestand, was die kurzen Überlebenszeiten erklärt. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse sind durch Kollektivgröße und Anzahl der zensierten Fälle nur bedingt repräsentativ, und ihre Aussagekraft ist daher limitiert.

#### **4.4.5 Lymphknoten- und Fernmetastasen**

Fast zwei Drittel (65,6%, n = 128) der Patienten hatten Lymphknotenmetastasen (regionale Metastasen). Fernmetastasen traten bei 32 (16,4%) Patienten auf, wobei diese am häufigsten (46,9%) in der Lunge zu finden waren. Vorhandene Lymphknotenmetastasen waren mit  $p = 0,835$  nicht statistisch signifikant für das Gesamtüberleben, vorhandene Fernmetastasen jedoch schon ( $p = 0,05$ ). Überraschenderweise ist die mediane Überlebenszeit bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen mit 59 Monaten (95% KI: 7,9 – 110,1) sehr hoch, wobei das Konfidenzintervall sehr groß ist und damit die wahrscheinliche Überlebenszeit nicht zuverlässig geschätzt werden kann. Dies kann durch die Größe des Kollektivs, Anzahl der zensierten Fälle und Variabilität der Daten begründet sein. Dennoch ist diese bemerkenswerte Differenz plausibel, da die Metastasen meist in den regionalen Lymphknoten gut operativ entfernt werden können, wenn frühzeitig therapiert wird, bzw. die Prognose schlechter wird, sobald ein Fortschreiten der Krankheit im Sinne von Fernmetastasierung stattfand. Die Prognose kann auch von individuellen Faktoren abhängig sein, wie etwa dem Stadium der Lymphknotenbeteiligung oder der Anzahl der betroffenen Lymphknoten. Die Metaanalyse von Sahovaler et al. von 2019 zeigt, dass extrakapsuläres Wachstum und die Lymphknotenratio (Anteil der positiven an den untersuchten Lymphknoten) sich statistisch signifikant auf das Überleben auswirken. Die Analyse zeigt jedoch

auch, dass das Patientenüberleben mit Lymphknotenmetastasen 5 Jahre nach adäquater Therapie bei 50-70% lag (Sahovaler et al., 2019).

Die mediane Überlebenszeit bei vorhandenen Fernmetastasen betrug in dieser Untersuchung nur 19 Monate (95% KI: 3,9 – 34,1) und war damit fast 2 Jahre kürzer als das mediane Gesamtüberleben des ganzen Kollektivs (42 Monate). Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag nach 2 Jahren bei 41,1% (95% KI: 21,7 – 60,5). In der Analyse von Brantsch et al. von 2008 wurde ein vergleichbares medianes Gesamtüberleben von unter 2 Jahren veröffentlicht (Brantsch et al., 2008). Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Burton et al. 2016 in ihrer Übersichtsarbeit veröffentlicht, die die schlechte Prognose bei vorhandenen Fernmetastasen mit einer Mortalitätsrate von >70% beschreibt (Burton et al., 2016).

#### **4.5 Therapien und Einfluss auf das Überleben**

Die Nachbeobachtungszeit (FUP) dieses Patientenkollektivs ist die Zeit zwischen der Diagnose als fortgeschrittenes PEK (Vorstellung Hauttumorkonferenz) und dem Todeszeitpunkt oder dem letzten Kontaktdaten mit dem Patienten. In dieser Analyse betrug die mediane FUP 21 Monate (IQR = [10, 21]).

##### **4.5.1 Operabilität Primärtumor**

Fast drei Viertel der Patienten mit fortgeschrittenem PEK (74,4%, n = 145) wurden chirurgisch, ggf. in Kombination mit Bestrahlung, behandelt. Bei 50 Patienten hingegen wurde aufgrund der Entscheidung des Tumorboards (n = 35), Komorbiditäten (n = 6), Fernmetastasen (n = 6) oder des Willens des Patienten (n = 3) der Primärtumor nicht operiert. Die Operabilität des Primärtumors war mit  $p < 0,001$  ein statistisch hochsignifikanter Faktor für das OS. Patienten, die nicht operiert wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 19 Monaten (95% KI: 7 – 31), die dreimal kürzer war als bei operablem Primärtumor mit einem mOS von 59 Monaten (95% KI: 28,2 – 89,8). Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Vergleichsliteratur überein: Die vollständige chirurgische Entfernung ist die erste Therapie der Wahl beim lokalen PEK mit Heilungsraten über 90% und guter Prognose, wie etwa Brougham et al. 2012 berichteten (Stratigos et al., 2020a, Motley et al., 2002, Kim et al., 2018, Leitlinienprogramm Onkologie, 2022, Brougham et al., 2012).

#### **4.5.2 Therapien bei primär inoperablen Patienten**

Von den 50 Patienten, die nicht operiert wurden, erhielten 18 Radiotherapie, 20 Systemtherapie und 12 „best supportive care“ als Erstlinientherapie. Das mediane Überleben betrug mit Radiotherapie nur 9 Monate (95% KI: 0 – 23,6), mit Systemtherapie 24 Monate (95% KI: 18,8 – 29,2) und wurde bei „best supportive care“ nicht erreicht. Der Vergleich war mit  $p = 0,083$  nicht statistisch signifikant für das OS, zeigte jedoch eine längere Überlebenszeit bei Systemtherapie. Diese Ergebnisse erscheinen plausibel, da zielgerichtete Therapien und vor allem Immuntherapien vielversprechende Ergebnisse liefern und letztere auch laut Leitlinie als Erstlinientherapie beim acSCC angeboten werden soll (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Die Tatsache, dass das mOS unter „best supportive care“ nicht erreicht wurde, überrascht zunächst, lässt sich aber darauf zurückführen, dass diese Patientengruppe eine sehr kleine ( $n = 12$ ) und heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen ist, wie etwa durch langsamere Krankheitsprogression oder bessere allgemeine Gesundheit. Eben jene Faktoren, die schon im Voraus die Wahl der Therapieform beeinflussen, wie etwa die Patientenmerkmalen wie Gesundheitszustand, vorhandene Komorbiditäten, Alter und Tumorcharakteristika, begünstigen oder gefährden weiterhin das Überleben nach der Therapie. Durch die breiten Konfidenzintervalle (vor allem bei Radiotherapie und der 10-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit bei BSC) und die kleine Kollektivgröße sind diese Daten jedoch nur minimal aussagekräftig. Das vergleichsweise geringe mediane Gesamtüberleben bei Patienten, die als Erstlinientherapie eine Strahlentherapie erhalten, lässt sich wiederum plausibel erklären: Es ist wahrscheinlich, dass diese Patienten sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden oder eine besonders aggressive Tumorform aufweisen, beides Faktoren, die generell mit einem ungünstigeren Überlebensergebnis einhergehen. Zusätzlich spielen der Gesundheitszustand und das Alter eine Rolle, besonders bei älteren und multimorbiden Patienten. Diese Patientengruppen neigen möglicherweise eher zu einer lokalen Strahlentherapie, um die umfangreicheren systemischen Nebenwirkungen einer Systemtherapie zu vermeiden, die sich über mehrere Monate erstrecken kann. Außerdem kann die Entscheidung für eine Strahlentherapie durch die geringere Belastung und kürzere

Behandlungsdauer im Vergleich zu zeitintensiven Systemtherapien beeinflusst werden. Diese Faktoren zusammengenommen könnten das beobachtete kürzere mOS bei Patienten, die primär bestrahlt wurden, erklären.

#### **4.5.3 Patienten ohne Systemtherapie**

Die 138 Patienten, die im Verlauf keine Systemtherapie erhielten, wurden mit Radiotherapie (n = 26), Chirurgie (gegebenenfalls in Kombination mit Radiotherapie) (n = 66) oder „best supportive care“ (n = 46) behandelt. Dieser Vergleich war mit  $p < 0,001$  statistisch signifikant und zeigte ein besseres Überleben bei Patienten, die chirurgisch, ggf. in Kombination mit Radiotherapie behandelt wurden. Diese Patienten hatten ein sehr langes mOS von 59 Monaten (95% KI: 19,6 – 98,4). Patienten, die nur bestrahlt wurden, hatten mit einem mOS von nur 9 Monaten (95% KI: 21,7 – 96,3) die kürzeste Überlebenszeit. Das mOS bei „best supportive care“ wurde hingegen noch nicht erreicht, was durch die zuvor genannten Gründe (siehe Kapitel 4.5.2) bedingt sein kann. Daher ist daraus keine Therapieempfehlung abzuleiten. Ein Vergleich der Daten bestätigt hingegen, dass die chirurgische Entfernung auch bei fortgeschrittener Krankheit die Therapie der Wahl sein sollte, falls die Ausprägung der Krankheit und der Gesundheitszustand der Patienten dies zulässt.

#### **4.5.4 Therapien im weiteren Verlauf**

Im weiteren Verlauf der Krankheit erhielten insgesamt 57 Patienten systemische Therapien für das fortgeschrittene PEK: 22 Patienten wurden mit Chemotherapie behandelt und gegebenenfalls zusätzlicher lokaler Therapie (Operation oder/und Radiotherapie) und zeigten ein mOS von 28 Monaten (das Konfidenzintervall wurde von SPSS nicht berechnet). 12 Patienten erhielten Cetuximab und hatten ein mOS von 17 Monaten (95% KI: 12,6 – 21,4). 14 Patienten bekamen eine Kombination aus Cetuximab und Chemotherapie mit einem mOS von 42 Monaten (das KI wurde von SPSS nicht errechnet). 9 Patienten erhielten Immuntherapie mit anti-PD-1-Inhibitoren, wobei die mediane Überlebenszeit bei diesen Patienten noch nicht erreicht wurde.

Die relativ geringe Anzahl von Patienten, die im Laufe ihrer Behandlung eine Immuntherapie erhielten, könnte durch die späte Zulassung von Cemiplimab durch

die EMA im Jahr 2019 bedingt sein. Hinzu kommen strenge Auswahlkriterien in klinischen Studien, die die Anzahl geeigneter Patienten weiter einschränken. Auch finanzielle Aspekte, wie die möglicherweise unzureichende Kostendeckung durch Versicherungen, könnten eine Rolle spielen. Im Gegensatz dazu ist die Chemotherapie eine etablierte Standardbehandlung für verschiedene Tumorarten, deren Einsatz auf umfangreicher Erfahrung und Vertrautheit basiert.

Die Kombination von Chemotherapie mit dem EGFR-Inhibitor Cetuximab scheint sich in dieser Untersuchung besser auf das Überleben auszuwirken als eine Monotherapie (ggf. durch lokale Therapien ergänzt): Kombination: mOS = 42 Monate (95% KI: durch SPSS nicht errechnet); zytotoxische Monotherapie/+lokal: mOS = 28 Monate (95% KI: von SPSS nicht errechnet); Cetuximab: mOS = 17 Monate (95% KI: 12,6 – 21,4). Die mediane Überlebenszeit nach Kombination beträgt im Vergleich zu Cetuximab als Monotherapie das 2,5-Fache, im Vergleich zu Chemotherapie, ggf. ergänzt durch lokale Therapie, das 1,5-Fache. Die Immuntherapie scheint noch effektiver, da hier die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht wurde.

Maubec et al. veröffentlichten 2011 eine Phase II Studie zu Cetuximab mit 36 Patienten mit fortgeschrittenem PEK, die zuvor nicht mit Chemotherapie behandelt worden waren und einen Altersmedian von 79 Jahren hatten. Das mOS betrug 8,1 Monate (95% KI: 6,9 – 9,3), die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 52% (95% KI: 34 – 68). Die mediane Ansprechdauer bei den 10 Patienten, die eine komplette oder partielle Remission erreichten, lag bei 6,8 Monaten (95% KI: 4,1 – 8,3) und die Ansprechrate bei 28% (Maubec et al., 2011). Dies ähnelt den Daten dieser Untersuchung, wobei in der Analyse von Maubec et al. das mOS deutlich kürzer ist, was gegebenenfalls durch das sehr kleine Patientenkollektiv begründet sein kann oder durch den Gesundheitszustand der Patienten bzw. die Tumorcharakteristika und ggf. vorausgegangene Vorbehandlungen.

Die Studie von Preneau et al. kamen 2014 zu dem Ergebnis, dass die Kombinationstherapie von EGFR-Inhibitoren mit Chemotherapie (oder RT) effektiver sei als die Monotherapie von Cetuximab. Das mOS lag bei Kombination mit Chemotherapie bei 5,6 Monaten, bei Kombination mit RT bei 3 Monaten und bei

Cetuximab Monotherapie bei 2,5 Monaten (Preneau et al., 2014). Es ist jedoch zu beachten, dass die Studie mit einem kleinen Patientenkollektiv von 20 Personen durchgeführt wurde, was die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt. Diese kleine Kollektivgröße zeigt zwar einen ähnlichen Trend wie diese Arbeit, ist aber statistisch weniger aussagekräftig. Zusätzlich wurden einige Patienten in dieser Studie zuvor entweder gar nicht oder nur mit lokalen Therapieansätzen behandelt. Ein weiterer Einschränkungsfaktor ist das Fehlen von Informationen über die Tumorcharakteristika der Patienten, was die Relevanz und Übertragbarkeit der Ergebnisse weiter einschränkt. Dementsprechend ist ein Vergleich mit dieser Arbeit nur begrenzt möglich und sinnvoll.

Hillen et al. veröffentlichten in ihrer Publikation 2018, dass die Ansprechdauer bei der Therapie mit EGFR-Inhibitoren und/oder zytotoxischer Chemotherapie von kurzer Dauer ist: Cetuximab: 7 Monate; Cisplatin/5-Fluorouracil: 9 Monate; Cetuximab/Cisplatin/5-Fluorouracil: 5 Monate. Die mediane Ansprechdauer betrug nur 5 Monate und die Gesamtansprechrate 26%. Zu beachten ist außerdem die Toxizität der Chemotherapie bei älteren Patienten, die meist mit Komorbiditäten belastet sind (Hillen et al., 2018).

#### **4.5.5 Immuntherapie vs. andere Systemtherapien**

Im gesamten Therapieverlauf erhielten 20 Patienten eine Immuntherapie und 37 Patienten andere Systemtherapien. Dies zeigte mit  $p = 0,034$  einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten, die Immuntherapie erhielten. Die mediane Überlebenszeit wurde bei Immuntherapie nicht erreicht und zeigt eine Verbesserung des Überlebens, bei anderen Systemtherapien betrug sie 22 Monate (95% KI: 10,8 – 33,2).

Seit Dezember 2022 gibt es eine Therapieempfehlung für das fortgeschrittene PEK in dem Leitlinienprogramm Onkologie, jedoch noch keine einheitliche Definition (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022, Stratigos et al., 2020a, Stratigos et al., 2020b). Seit 2019 ist der Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab von der EMA als Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem PEK (lokoregionär oder metastasierend) zugelassen. In dieser Untersuchung war das Gesamtüberleben der Patienten, die durch Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt worden sind,

länger als bei anderen Systemtherapien (mOS noch nicht erreicht, siehe Tabelle 26). Ebenfalls gute Überlebenszeiten zeigte die Kombination von Chemotherapie mit Cetuximab (mOS = 42 Monaten). Allerdings blieb der Vergleich von Chemotherapie und Cetuximab, bzw. die Kombination von beiden mit  $p = 0,0641$  ohne statistisch signifikanten Einfluss auf das OS.

Die Vermutung, dass das kutane PEK gut auf Immuntherapie ansprechen könnte, kann einerseits durch eine hohe Mutationslast und PD-L1-Expression begründet werden, bei der, wie Pickering et al. und Jiao et al. zeigten, ein Ansprechen auf PD1-Inhibitoren bei anderen Tumorarten bekannt ist; und andererseits dadurch, dass besonders immunsupprimierte Patienten ein hohes Krankheitsrisiko haben, wie Euvrard et al. 2003 publizierten (Pickering et al., 2014, Euvrard et al., 2003, Jiao et al., 2017).

Migden et al. veröffentlichten 2018 eine Phase I und II Studie mit Cemiplimab, die Ansprechraten von 47 – 50% verzeichnete, von denen nach medianer Nachbeobachtungszeit von 7,9 Monaten noch 82% der Remissionen erhalten waren. Der Altersmedian ihres Patientenkollektivs lag bei 73 (Phase I) und 71 Jahren (Phase II). Das mOS wurde nicht erreicht, die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 81% (95% KI: 68 – 89) (Migden et al., 2018). Eine neuere Phase II Studie mit Cemiplimab von Migden et al. von 2020 zeigte ein Patientenkollektiv mit medianem Alter von 74 Jahren und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,3 Monaten (IQR: [5,1; 15,7]). Das mOS wurde noch nicht erreicht, die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten lag bei 93% (95% KI: 84 – 97). Auch Maubec et al. veröffentlichten 2020 Ergebnisse, die einen Überlebensvorteil für inoperable Patienten mit acSCC durch die Therapie mit Cemiplimab zeigten. Das Patientenkollektiv hatte mit 79 Jahren älteren Altersmedian. Das mOS lag bei 25,3 Monaten (95% KI: 14,2 – nicht bestimmbar) und das 6- und 12-Monats-Überleben lag bei 81,3% (95% KI: 69,7- 94,8) und 75,5% (95% KI: 62,7 – 90,8%) (Maubec et al., 2020).

Wie die oben genannten Studien zeigt auch diese Untersuchung einen Überlebensvorteil durch Immuntherapie (mOS noch nicht erreicht; Ein-Jahres-Überleben: 84% (95% KI: 67,5 – 100); Zwei-Jahres-Überleben: 75,7% (54,1 – 96,9)).

Die Patientenkollektive sind vergleichbar, wobei das mediane Alter in dieser Untersuchung mit 80 Jahren (IQR [73; 86] am höchsten ist.

Auch die Übersichtsarbeit von Lee et al. von 2020 zeigt, dass die Behandlung des acSCC mit Cemiplimab positive Ergebnisse erzielt – mit einer hohen Ansprechrate und geringen Anzahl von unerwünschten Wirkungen. Es ist wichtig zu beachten, dass weitere Studien erforderlich sind, um die Bedeutung der PD-L1-Expression für die Therapie mit Cemiplimab bei acSCC genauer zu bestimmen. Ebenso bei sei die klinische Entscheidung über die Verwendung von Cemiplimab auf der Grundlage einer umfassenden klinischen Bewertung und Berücksichtigung anderer relevanter Faktoren zu treffen (Lee et al., 2020).

Die Therapie mit anti-PD-1-Antikörpern wird von der Europäischen Leitlinie und der deutschen S3-Leitlinie als Erstlinientherapie für das fortgeschrittene PEK empfohlen, bei dem keine kurative Chirurgie oder RT möglich ist (Stratigos et al., 2020a, Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Falls eine anti-PD1-Gabe nicht möglich ist, wird die Therapie mit Anti-EGFR und Chemotherapie (ggf. durch RT ergänzt) empfohlen (Stratigos et al., 2020a, Leitlinienprogramm Onkologie, 2022). Dieser Handlungsempfehlung entspricht auch die Deutung der Ergebnisse dieser Untersuchung.

#### **4.6 Überleben und Versterben am PEK**

In dieser Arbeit wurde vor allem das Gesamtüberleben analysiert, da ein tumorspezifisches Überleben für das hier vorliegende Patientenkollektiv aufgrund des fortgeschrittenen Alters, Multimorbiditäten und erschwerter Nachverfolgung schwer zu ermitteln war. Eigentler et al. konnten zudem in ihrer Veröffentlichung zeigen, dass nur 2,8% der PEK-Patienten tumorspezifisch verstarben (Eigentler et al., 2017). Aus diesem Grund werden in dieser Arbeit die Überlebensanalysen bezogen auf das Gesamtüberleben ausgewertet. Das Gesamtüberleben gibt einen umfassenderen Blick darauf, wie gut Patienten mit PEK überleben, und berücksichtigt verschiedene Faktoren (wie etwa Begleiterkrankungen oder Behandlungen), die zum Tod führen könnten.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit dieses Patientenkollektivs war 42 Monate (95% KI: 22,8 – 61,2), die Ein-Jahres-Überlebensrate 72,9% (95% KI: 66 – 79,8),

nach drei Jahren 51,8% (95% KI: 42,4 – 61,2) und nach fünf Jahren 39,1% (95% KI: 20 – 58,1). Die Patienten in der Untersuchung von Hillen et al. erreichten mit 48 Monaten (95% KI: 32 – 71) ein ähnliches mOS. Die Ein- und Drei-Jahres-Überlebensraten waren mit 87% (95% KI: 81 – 91) und 55% (95% KI: 46 – 64) ebenfalls vergleichbar (Hillen et al., 2018).

35% der Patienten (n = 24) dieses untersuchten Kollektivs starben am acSCC. In der vorliegenden Untersuchung ist der Anteil der Patienten, die an einem PEK verstarben, mit fast einem Drittel im Vergleich zu anderen Studien wie der von Eigentler et al. relativ hoch (Eigentler et al., 2017). Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz wären unterschiedlichen Definitionen für den PEK-bedingten Tod, die den jeweiligen Studien jeweils zugrunde liegen. In der vorliegenden Arbeit wurde der Tod eines Patienten dem PEK zugeschrieben, sofern bis zu seinem Ableben PEK-spezifische Therapien durchgeführt wurden. Es ist hier jedoch möglich, dass auch Todesfälle eingeschlossen wurden, bei denen zwar bis zuletzt eine PEK-spezifische Therapie angewandt wurde, aber dennoch andere Ursachen vorlagen. Im Gegensatz dazu definieren Eigentler et al. den Tod durch PEK als Folge eines kontinuierlichen Tumorwachstums, entweder in der Kopfgregion, durch regionale Infiltration der Hals-Lymphknoten oder aufgrund von Fernmetastasen (Eigentler et al., 2017).

Das tumorspezifische Ein-Jahres-Überleben dieses Kollektivs lag bei 88,1% (95% KI: 82,6 – 93,6), das Zwei-Jahres-Überleben bei 81,8 % (95% KI: 74,5 – 89,1). Das mOS wurde nicht erreicht, da am Ende des Beobachtungszeitraumes noch über 50% der Patienten am Leben waren. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten bezüglich des tumorspezifischen Überlebens liegen beim fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinom deutlich höher als beim Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass die betroffenen Patienten häufig älter und multimorbide sind, was neben der altersbedingten Mortalität das allgemeine Gesamtüberleben beeinträchtigt. Therapiebedingte Nebenwirkungen, insbesondere bei einer Polychemotherapie, können ebenfalls zu einer verkürzten Lebensdauer beitragen, selbst wenn die Tumorbehandlung an sich erfolgreich ist. Zudem führt die Behandlung des acSCC mit Systemtherapien, wie beispielsweise der Immuntherapie, dazu, dass diese

Patientengruppe regelmäßig medizinische Betreuung erhält und somit engmaschig überwacht wird. Dies verbessert nicht nur die Möglichkeit der Tumorkontrolle, sondern ermöglicht auch eine umfassendere Betreuung, die potenziell zu einem längeren tumorspezifischen Überleben beiträgt. Allerdings kann die regelmäßige medizinische Betreuung und engmaschige Überwachung auch dazu führen, dass andere gesundheitliche Probleme früher erkannt und behandelt werden, was wiederum die allgemeine Überlebensdauer beeinflusst. Daher kann das tumorspezifische Überleben höher sein als das Gesamtüberleben, da letzteres von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird, die über den Tumor selbst hinausgehen.

Schmidt et al. veröffentlichten 2015 Ergebnisse ihrer Untersuchung eines Patientenkollektivs mit 113 Personen, die dem hier untersuchten Kollektiv gleichen: Das tumorspezifische Überleben lag nach zwei Jahren bei 86% (KI wurde nicht angegeben). Diese Patienten wurden chirurgisch, radiotherapeutisch und teilweise ergänzend mit Chemotherapie therapiert (Schmidt et al., 2015).

Die Daten der Untersuchung zeigen jedoch auch wie Eigentler et al. von 2017, dass die meisten Patienten nicht am acSCC versterben, sondern eines natürlichen Todes oder aufgrund anderer Komorbiditäten. Das tumorspezifische Überleben lag bei Eigentler et al. nach einem Jahr bei 99,6% und nach zwei Jahren bei 97,9% (Eigentler et al., 2017). Die höhere tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit als in der vorliegenden Arbeit kann dadurch begründet werden, dass in der genannten Untersuchung von Eigentler et al. beispielsweise auch viele Tumore (24%) mit Dicken  $\leq 2$  mm berücksichtigt wurden (Eigentler et al., 2017), was in dieser Arbeit jedoch nicht der Fall war.

Eine Vergleichbarkeit der Studien bezüglich des tumorspezifischen Überlebens ist aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientenkollektive und deren Tumormerkmale kaum möglich. Die Anzahl der Patienten mit Komorbiditäten bzw. deren Ausprägung, die Tumormerkmale und die Art bzw. der Zeitpunkt der vorausgegangenen Therapien und deren Kombinationen können alleamt Einfluss auf das Überleben der Patienten ausüben.

## 5 Zusammenfassung

Das kutane Plattenepithelkarzinom, der zweithäufigste Hauttumor bei Menschen mit heller Haut, hat in Deutschland in den letzten 30 Jahren seine Inzidenz vervierfacht. Aufgrund der Haupt-Risikofaktoren kumulative UV-Strahlung, Alter und Immunsuppression sind vor allem ältere Bevölkerungsgruppen betroffen. Während die meisten dieser Karzinome früh erkannt und lokal behandelt werden können, stellen fortgeschrittene Fälle größere Herausforderungen dar und erfordern oft eine Systemtherapie.

In dieser Studie wurden 195 Patienten analysiert, die von 2011 bis 2018 an der Universitäts-Hautklinik Tübingen mit fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom behandelt wurden. Die Daten wurden aus Tumorkonferenzprotokollen, Patientenakten und Anfragen bei Behörden und Ärzten gesammelt. Die Nachbeobachtungszeit entsprach der Zeit zwischen Diagnose und letztem Kontakt oder Tod. Überlebenszeiten wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven analysiert, wobei für das Gesamtüberleben alle Todesursachen berücksichtigt und statistische Vergleiche mit dem Log-Rank-Test durchgeführt wurden.

Die Arbeit zeigt ein typisches Profil für Patienten mit fortgeschrittenem PEK, einschließlich hohem Altersdurchschnitt, Geschlechterverteilung, Tumorcharakteristika und Metastasierungsmuster. Das Kollektiv besteht mehrheitlich aus Männern (72,3%). Das mediane Alter der Patienten lag bei 80 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose des acSCC. Eine Minderheit von 23,6% (n = 46) der Patienten war immunsupprimiert, meist auf hämatologische oder onkologische Erkrankungen zurückzuführen (60,9%).

Die Primärtumorlokalisation lag mehrheitlich (62,6%) im Gesichtsbereich. Die Tumordicke betrug im Median 6 mm (IQR = [4, 9]) und lag bei 33,8% der Patienten bei > 6 mm. Primärläsionen waren bei 17,9% der Patienten desmoplastisch. Überdies zeigten 7,2% eine perineurale Invasion. Operabel waren fast Dreiviertel (74,4%) der Primärläsionen. Bei 39,5% der Patienten war das fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom ein Rezidiv der Primärläsion. Lymphknotenmetastasen hatten fast Zweidrittel (65,6%) der Patienten, Fernmetastasen 16,4%, wobei in diesen Fällen die Lunge am häufigsten (46,9%) betroffen war.

Im Verlauf der Erkrankung wurden insgesamt 29,2% der Patienten (n = 57) mit Systemtherapie behandelt. Die Erstbehandlung mit systemischer Therapie erfolgte meist (42,1%; n = 24) durch Chemotherapie, gegebenenfalls ergänzt durch lokale Therapien (Radiotherapie, Chirurgie). Eine Monotherapie mit Cetuximab sowie eine Kombination mit Chemotherapie wurde jeweils bei 21,1% (jeweils n = 12) der Patienten durchgeführt. Hingegen erhielten 15,8% (n = 9) dieser Patienten Immuntherapie als Erstbehandlung. Systemtherapien zeigten ein verbessertes Überleben als Radiotherapie ( $p = 0,083$ ). Patienten, die eine Immuntherapie erhielten, hatten die vielversprechendsten Überlebensdaten: nach einem Jahr eine Überlebenschance von 84% (95% KI: 67,5 – 100) und nach zwei Jahren von 75,7% (95% KI: 54,1 – 96,9). Die mediane Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht. Bei den restlichen Patienten (138 Patienten ohne Systemtherapie) zeigte die Versorgung durch weitere Chirurgie sowie gegebenenfalls ergänzt durch Bestrahlung ein verbessertes Überleben mit einem mOS von 59 Monaten (95% KI: 19,6 – 98,4).

Die Überlebensanalysen bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten (IQR= [10, 21]) zeigten, dass das Alter ( $p = 0,003$ ), die Tumordicke ( $p = 0,02$ ), die Operabilität des Primärtumors ( $p < 0,001$ ) und vorhandene Fernmetastasen ( $p = 0,05$ ) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben haben. Besonders die Operabilität des Tumors ergab einen erheblichen Überlebensvorteil: Es konnte ein medianes Überleben von 59 Monaten erreicht werden, welches bei inoperablen Tumoren bei nur 19 Monaten lag. Eine Immuntherapie zeigte im Vergleich zur Systemtherapie mit Cetuximab und/oder einer Chemotherapie ein signifikant besseres Gesamtüberleben ( $p = 0,034$ ). Die mediane Gesamtüberlebenszeit des Patientenkollektivs betrug 42 Monate (95% KI: 22,8 – 61,2), die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug 72,9% (95% KI: 66 – 79,8), nach zwei Jahren 58,2% (95% KI: 49,6 – 66,8) und nach fünf Jahren 39,1% (95% KI: 20 – 58,1). Das mediane tumorspezifische Überleben wurde hingegen noch nicht erreicht. Das Ein-Jahres-Überleben lag bei 88,1% (95% KI: 82,6 – 93,6), das Zwei-Jahres-Überleben bei 81,8 % (95% KI: 74,5 – 89,1) und damit deutlich höher als bei der Gesamtüberlebenszeit.

Diese Analyse zeigt, dass ältere, überwiegend männliche Patienten ein höheres Risiko für ein PEK aufweisen, wobei die Tumore meist im Gesichtsbereich vorkommen und regional metastasieren. Die chirurgische Resektion ist die bevorzugte Therapie, gefolgt von Immuntherapie bei inoperablen Fällen. Ein besseres tumorspezifisches Überleben im Vergleich zum Gesamtüberleben deutet auf eine effektive Behandlung hin. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Alter und begleitende Krankheiten ebenfalls das Gesamtüberleben beeinflussen. Für zukünftige Studien wäre es sinnvoll, sowohl größere Patientengruppen zu erfassen als auch längere Beobachtungszeiträume zu berücksichtigen, um die Aussagekraft zu erhöhen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Ahmed, M. M., Moore, B. A. & Schmalbach, C. E. 2014. Utility of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma sentinel node biopsy: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 150, 180-7.
- Ahmed, S. R., Petersen, E., Patel, R. & Migden, M. R. 2019. Cemiplimab-rwlc as first and only treatment for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 12, 947-951.
- Altman, D. G. 1999. *Practical statistics for medical research*, Boca Raton, Fla. u.a., Chapman & Hall/CRC.
- Amaral, T., Osewold, M., Presser, D., Meiwes, A., Garbe, C. & Leiter, U. 2019. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real world data of patient profiles and treatment patterns. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33 Suppl 8, 44-51.
- American Joint Committee on Cancer 2017. *AJCC cancer staging manual*.
- Armstrong, B. K. & Kricger, A. 2001. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*, 63, 8-18.
- Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D. M., Cohen, R. B., Jones, C. U., Sur, R., Raben, D., Jassem, J., Ove, R., Kies, M. S., Baselga, J., Youssoufian, H., Amellal, N., Rowinsky, E. K. & Ang, K. K. 2006. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 354, 567-78.
- Brancaccio, G., Briatico, G., Pellegrini, C., Rocco, T., Moscarella, E. & Fargnoli, M. C. 2021. Risk Factors and Diagnosis of Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Pract Concept*, 11, e2021166S.
- Brantsch, K. D., Meisner, C., Schonfisch, B., Trilling, B., Wehner-Caroli, J., Rocken, M. & Breuninger, H. 2008. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*, 9, 713-20.
- Breuninger, H., Eigentler, T., Bootz, F., Hauschild, A., Kortmann, R.-D., Wolff, K., Stockfleth, E., Szeimies, R.-M., Rompel, R., Garbe, C. & Grabbe, S. 2013. Brief S2k guidelines – Cutaneous squamous cell carcinoma. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 11, 37-45.
- Breuninger, H., Schaumburg-Lever, G., Holzschuh, J. & Horny, H. P. 1997. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer*, 79, 915-9.
- Breuninger, H., Sebastian, G., Kortmann, R.-D., Wolff, K., Bootz, F. & Garbe, C. 2005. Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider. *Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren*.
- Brodland, D. G. & Zitelli, J. A. 1992. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 27, 241-8.
- Brougham, N. D., Dennett, E. R., Cameron, R. & Tan, S. T. 2012. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*, 106, 811-5.

- Burton, K. A., Ashack, K. A. & Khachemoune, A. 2016. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol*, 17, 491-508.
- Cassarino, D. S., Derienzo, D. P. & Barr, R. J. 2006a. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification: Part One. *J Cutan Pathol*, 33, 191-206.
- Cassarino, D. S., Derienzo, D. P. & Barr, R. J. 2006b. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification: Part Two. *J Cutan Pathol*, 33, 261-79.
- Casswell, G., Cavanagh, K., Ravi Kumar, A. S., Giddings, C. & Mcdowell, L. 2019. Setting the stage: Contemporary staging of non-melanomatous skin cancer and implementation of the new American Joint Committee on cancer eighth edition staging manual. *Oral Oncol*, 98, 102-108.
- Civantos, F. J., Moffat, F. L. & Goodwin, W. J. 2006. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope*, 112, 1-15.
- Clayman, G. L., Lee, J. J., Holsinger, F. C., Zhou, X., Duvic, M., El-Naggar, A. K., Prieto, V. G., Altamirano, E., Tucker, S. L., Strom, S. S., Kripke, M. L. & Lippman, S. M. 2005. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol*, 23, 759-65.
- Dacosta Byfield, S., Chen, D., Yim, Y. M. & Reyes, C. 2013. Age distribution of patients with advanced non-melanoma skin cancer in the United States. *Arch Dermatol Res*, 305, 845-50.
- Deilhaes, F., Boulinguez, S., Pagès, C., Paul, C. & Meyer, N. 2019. Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Is Associated with Suboptimal Initial Management in a Cohort of 109 Patients. *Dermatology*, 235, 516-521.
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. o.J. *DGUV BK-Info BK 5103* [Online]. Available: [https://www.dguv.de/bk-info/icd-10-kapitel/kapitel\\_12/bk5103/index.jsp](https://www.dguv.de/bk-info/icd-10-kapitel/kapitel_12/bk5103/index.jsp) [Accessed 14.06.2022].
- Donaldson, M. R. & Coldiron, B. M. 2011. No end in sight: the skin cancer epidemic continues. *Semin Cutan Med Surg*, 30, 3-5.
- Eigentler, T. K., Leiter, U., Hafner, H. M., Garbe, C., Rocken, M. & Breuninger, H. 2017. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol*, 137, 2309-2315.
- Elghouche, A. N., Pflum, Z. E. & Schmalbach, C. E. 2019. Immunosuppression Impact on Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review with Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 160, 439-446.
- European Medicines Agency. 2009. *Erbix. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels* [Online]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_de.pdf). [Accessed 15.10.2022].
- European Medicines Agency. 2019. *Libtayo. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels* [Online].

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_de.pdf). [Accessed 11.10.2022].
- Euvrard, S., Kanitakis, J. & Claudy, A. 2003. Skin Cancers after Organ Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 348, 1681-1691.
- Fang, Q. G., Shi, S., Zhang, X., Li, Z. N., Liu, F. Y. & Sun, C. F. 2014. Upper extremity morbidity after radial forearm flap harvest: a prospective study. *J Int Med Res*, 42, 231-5.
- Garbe, C., Keim, U., Gandini, S., Amaral, T., Katalinic, A., Hollezcek, B., Martus, P., Flatz, L., Leiter, U. & Whiteman, D. 2021. Epidemiology of cutaneous melanoma and keratinocyte cancer in white populations 1943-2036. *Eur J Cancer*, 152, 18-25.
- Hillen, U., Leiter, U., Haase, S., Kaufmann, R., Becker, J., Gutzmer, R., Terheyden, P., Krause-Bergmann, A., Schulze, H.-J., Hassel, J., Lahner, N., Wollina, U., Ziller, F., Utikal, J., Hafner, C., Ulrich, J., Machens, H.-G., Weishaupt, C., Hauschild, A., Mohr, P., Pföhler, C., Maurer, J., Wolff, P., Windemuth-Kieselbach, C., Schadendorf, D. & Livingstone, E. 2018. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—Results of a non-interventional study of the DeCOG. *European Journal of Cancer*, 96, 34-43.
- Huerta-Brogeras, M., Olmos, O., Borbujo, J., Hernández-Núñez, A., Castaño, E., Romero-Maté, A., Martínez-Sánchez, D. & Martínez-Morán, C. 2012. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol*, 148, 1159-64.
- Ibm Spss Statistics 2021. Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. 28.0.0 ed.
- Jiao, Q., Liu, C., Li, W., Li, W., Fang, F., Qian, Q. & Zhang, X. 2017. Programmed death-1 ligands 1 and 2 expression in cutaneous squamous cell carcinoma and their relationship with tumour-infiltrating dendritic cells. *Clin Exp Immunol*, 188, 420-429.
- Kim, J. Y. S., Kozlow, J. H., Mittal, B., Moyer, J., Olenecki, T. & Rodgers, P. 2018. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 78, 560-578.
- Kyrgidis, A., Tzellos, T. G., Kechagias, N., Patrikidou, A., Xirou, P., Kitikidou, K., Bourlidou, E., Vahtsevanos, K. & Antoniadou, K. 2010. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: risk factors of overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer*, 46, 1563-72.
- Lansbury, L., Bath-Hextall, F., Perkins, W., Stanton, W. & Leonardi-Bee, J. 2013. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ*, 347, f6153.
- Lee, A., Duggan, S. & Deeks, E. D. 2020. Cemiplimab: A Review in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Drugs*, 80, 813-819.
- Leiter, U., Eigentler, T. & Garbe, C. 2014. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol*, 810, 120-40.
- Leiter, U., Gutzmer, R., Alter, M., Ulrich, C., Lonsdorf, A. S., Sachse, M. M. & Hillen, U. 2016. Kutanes Plattenepithelkarzinom. *Hautarzt*, 67, 857-866.

- Leiter, U., Keim, U., Eigentler, T., Katalinic, A., Holleczek, B., Martus, P. & Garbe, C. 2017. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol*, 137, 1860-1867.
- Leitlinienprogramm Onkologie 2022. S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 2.0. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien.
- Leus, A. J. G., Haisma, M. S., Terra, J. B., Diercks, G. F. H., Van Kester, M. S., Halmos, G. B., Rácz, E., Van Dijk, B. a. C. & Plaat, B. E. C. 2022. Age-related Differences in Tumour Characteristics and Prognostic Factors for Disease Progression in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Acta Derm Venereol*, 102, adv00652.
- Levine, D. E., Karia, P. S. & Schmults, C. D. 2015. Outcomes of Patients With Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: A 10-Year Single-Institution Cohort Study. *JAMA Dermatol*, 151, 1220-5.
- Liu, J., Ebrahimi, A., Low, T. H., Gao, K., Palme, C. E., Sydney, C., Ashford, B. G., Iyer, N. G., Clark, J. R. & Gupta, R. 2018. Predictive value of the 8th edition American Joint Commission Cancer (AJCC) nodal staging system for patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Surg Oncol*, 117, 765-772.
- Lomas, A., Leonardi-Bee, J. & Bath-Hextall, F. 2012. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*, 166, 1069-80.
- Madan, V., Lear, J. T. & Szeimies, R. M. 2010. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*, 375, 673-85.
- Manyam, B. V., Gastman, B., Zhang, A. Y., Reddy, C. A., Burkey, B. B., Scharpf, J., Alam, D. S., Fritz, M. A., Vidimos, A. T. & Koyfman, S. A. 2015. Inferior outcomes in immunosuppressed patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*, 73, 221-7.
- Martinez, J. C. & Cook, J. L. 2007. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma without palpable lymphadenopathy: is there a therapeutic role for elective neck dissection? *Dermatol Surg*, 33, 410-20.
- Maubec, E., Boubaya, M., Petrow, P., Beylot-Barry, M., Basset-Seguin, N., Deschamps, L., Grob, J. J., Dreno, B., Scheer-Senarich, I., Bloch-Queyrat, C., Leccia, M. T., Stefan, A., Saiag, P., Grange, F., Meyer, N., De Quatrebarbes, J., Dinulescu, M., Legoupil, D., Machet, L., Dereure, O., Zehou, O., Montaudie, H., Wierzbicka-Hainaut, E., Le Corre, Y., Mansard, S., Guegan, S., Arnault, J. P., Dalac, S., Aubin, F., Alloux, C., Lopez, I., Cherbal, S., Tibi, A., Levy, V. & Groupe De Cancerologie, C. 2020. Phase II Study of Pembrolizumab As First-Line, Single-Drug Therapy for Patients With Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. *J Clin Oncol*, 38, 3051-3061.
- Maubec, E., Duvillard, P., Velasco, V., Crickx, B. & Avril, M. F. 2005. Immunohistochemical analysis of EGFR and HER-2 in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Anticancer Res*, 25, 1205-10.

- Maubec, E., Petrow, P., Scheer-Senyarich, I., Duvillard, P., Lacroix, L., Gelly, J., Certain, A., Duval, X., Crickx, B., Buffard, V., Basset-Seguin, N., Saez, P., Duval-Modeste, A. B., Adamski, H., Mansard, S., Grange, F., Domp Martin, A., Faivre, S., Mentré, F. & Avril, M. F. 2011. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*, 29, 3419-26.
- Migden, M. R., Rischin, D., Schmults, C. D., Guminski, A., Hauschild, A., Lewis, K. D., Chung, C. H., Hernandez-Aya, L., Lim, A. M., Chang, A. L. S., Rabinowits, G., Thai, A. A., Dunn, L. A., Hughes, B. G. M., Khushalani, N. I., Modi, B., Schadendorf, D., Gao, B., Seebach, F., Li, S., Li, J., Mathias, M., Booth, J., Mohan, K., Stankevich, E., Babiker, H. M., Brana, I., Gil-Martin, M., Homsí, J., Johnson, M. L., Moreno, V., Niu, J., Owonikoko, T. K., Papadopoulos, K. P., Yancopoulos, G. D., Lowy, I. & Fury, M. G. 2018. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 379, 341-351.
- Moehrle, M., Breuninger, H. & Röcken, M. 2007. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 21, 591-595.
- Motaparthy, K., Kapil, J. P. & Velazquez, E. F. 2017. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv Anat Pathol*, 24, 171-194.
- Motley, R., Kersey, P. & Lawrence, C. 2002. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 146, 18-25.
- Nottage, M. K., Lin, C., Hughes, B. G., Kenny, L., Smith, D. D., Houston, K. & Francesconi, A. 2017. Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin. *Head Neck*, 39, 679-683.
- O'hara, J., Ferlito, A., Takes, R. P., Rinaldo, A., Stojan, P., Shaha, A. R., Rodrigo, J. P. & Paleri, V. 2011. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck metastasizing to the parotid gland--a review of current recommendations. *Head Neck*, 33, 1789-95.
- Pickering, C. R., Zhou, J. H., Lee, J. J., Drummond, J. A., Peng, S. A., Saade, R. E., Tsai, K. Y., Curry, J. L., Tetzlaff, M. T., Lai, S. Y., Yu, J., Muzny, D. M., Doddapaneni, H., Shinbrot, E., Covington, K. R., Zhang, J., Seth, S., Caulin, C., Clayman, G. L., El-Naggar, A. K., Gibbs, R. A., Weber, R. S., Myers, J. N., Wheeler, D. A. & Frederick, M. J. 2014. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 20, 6582-92.
- Preneau, S., Rio, E., Brocard, A., Peuvrel, L., Nguyen, J. M., Quéreux, G. & Dreno, B. 2014. Efficacy of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma. *J Dermatolog Treat*, 25, 424-7.
- Rich, J. T., Neely, J. G., Paniello, R. C., Voelker, C. C., Nussenbaum, B. & Wang, E. W. 2010. A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 143, 331-6.

- Rotman, A., Kerr, S. J. & Giddings, C. E. B. 2019. Elective neck dissection in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid gland: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*, 41, 1131-1139.
- Sahovaler, A., Krishnan, R. J., Yeh, D. H., Zhou, Q., Palma, D., Fung, K., Yoo, J., Nichols, A. & Macneil, S. D. 2019. Outcomes of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck Region With Regional Lymph Node Metastasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 145, 352-360.
- Sanz Rubiales, A., Sanchez-Gutierrez, M. E., Flores Perez, L. A. & Del Valle Rivero, M. L. 2020. How is best supportive care provided in clinical trials for patients with advanced cancer? A review of registered protocols of clinical trials. *Curr Oncol*, 27, e100-e105.
- Schmidt, C., Martin, J. M., Khoo, E., Plank, A. & Grigg, R. 2015. Outcomes of nodal metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated in a regional center. *Head Neck*, 37, 1808-15.
- Schmults, C. D., Karia, P. S., Carter, J. B., Han, J. & Qureshi, A. A. 2013. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*, 149, 541-7.
- Siddik, Z. H. 2003. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*, 22, 7265-79.
- Smith, J. A., Virk, S., Palme, C. E., Low, T. H., Ch'ng, S., Gupta, R., Gao, K. & Clark, J. 2018. Age is not a predictor of prognosis in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *ANZ J Surg*, 88, E273-e277.
- Sood, A., Wykes, J., Roshan, D., Wang, L. Y., Mcguinness, J., Fowler, A. & Ebrahimi, A. 2019. A critical analysis of the prognostic performance of the 8th edition American Joint Committee on Cancer staging for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 41, 1591-1596.
- Stang, A., Khil, L., Kajüter, H., Pandeya, N., Schmults, C. D., Ruiz, E. S., Karia, P. S. & Green, A. C. 2019. Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma: comparison across three continents. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33 Suppl 8, 6-10.
- Stratigos, A. J., Garbe, C., Dessinioti, C., Lebbe, C., Bataille, V., Bastholt, L., Dreno, B., Concetta Fargnoli, M., Forsea, A. M., Frenard, C., Harwood, C. A., Hauschild, A., Hoeller, C., Kandolf-Sekulovic, L., Kaufmann, R., Kelleners-Smeets, N. W. J., Malvey, J., Del Marmol, V., Middleton, M. R., Moreno-Ramirez, D., Pelleciani, G., Peris, K., Saiag, P., Van Den Beuken-Van Everdingen, M. H. J., Vieira, R., Zalaudek, I., Eggermont, A. M. M. & Grob, J. J. 2020a. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*, 128, 83-102.
- Stratigos, A. J., Garbe, C., Dessinioti, C., Lebbe, C., Bataille, V., Bastholt, L., Dreno, B., Fargnoli, M. C., Forsea, A. M., Frenard, C., Harwood, C., Hauschild, A., Hoeller, C., Kandolf-Sekulovic, L., Kaufmann, R., Kelleners-Smeets, N. W., Malvey, J., Del Marmol, V., Middleton, M. R., Moreno-Ramirez, D., Pelleciani, G., Peris, K., Saiag, P., Van Den

- Beuken-Van Everdingen, M. H. J., Vieira, R., Zalaudek, I., Eggermont, A. M. M. & Grob, J. J. 2020b. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*, 128, 60-82.
- Sun, L., Chin, R.-I., Gastman, B., Thorstad, W., Yom, S. S., Reddy, C. A., Nussenbaum, B., Wang, S. J., Knackstedt, T., Vidimos, A. T., Koyfman, S. A. & Manyam, B. V. 2019. Association of Disease Recurrence With Survival Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Multimodality Therapy. *JAMA Dermatology*, 155, 442-447.
- Tan, B., Seth, I., Fischer, O., Hewitt, L., Melville, G., Bulloch, G. & Ashford, B. 2022. Sex Disparity for Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*, 14.
- Tanese, K., Nakamura, Y., Hirai, I. & Funakoshi, T. 2019. Updates on the Systemic Treatment of Advanced Non-melanoma Skin Cancer. *Front Med (Lausanne)*, 6, 160.
- Tanvetyanon, T., Padhya, T., Mccaffrey, J., Kish, J. A., Deconti, R. C., Trotti, A. & Rao, N. G. 2015. Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 37, 840-5.
- Thompson, A. K., Kelley, B. F., Prokop, L. J., Murad, M. H. & Baum, C. L. 2016. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 152, 419-28.
- Trodello, C., Pepper, J. P., Wong, M. & Wysong, A. 2017. Cisplatin and Cetuximab Treatment for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Dermatol Surg*, 43, 40-49.
- Union for International Cancer Control 2017. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Wiley-Blackwell.
- Uribe, P. & Gonzalez, S. 2011. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and squamous cell carcinoma of the skin: molecular bases for EGFR-targeted therapy. *Pathol Res Pract*, 207, 337-42.
- Van Lee, C. B., Roorda, B. M., Wakkee, M., Voorham, Q., Mooyaart, A. L., De Vijlder, H. C., Nijsten, T. & Van Den Bos, R. R. 2019. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*, 181, 338-343.
- William M. Lydiatt, S. G. P., John A. Ridge, & Brian O'sullivan, A. J. P. S. 2017. Staging Head and Neck Cancers. *AJCC cancer staging manual*. Eighth edition, corrected at 3rd printing ed. Chicago, IL.
- Wiser, I., Scope, A., Azriel, D., Zloczower, E., Carmel, N. N. & Shalom, A. 2016. Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Clinicopathological Risk Factors according to Age and Gender: A Population-based Study. *Isr Med Assoc J*, 18, 275-8.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Universitätshautklinik des UKTs unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. C. Garbe durchgeführt.

Die Konzeption und Planung dieser Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. C. Garbe, Leitung der Sektion Dermatologische Onkologie, Frau Prof. Dr. U. Leiter-Stöppke, Leitung der Ambulanz für epitheliale und seltene Hauttumore, und Frau Dr. Teresa Amaral, Leitung des Studienzentrums Onkologie.

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Teresa Amaral und Daniel Presser. Die statistische Auswertung wurde durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Teresa Amaral und nach Beratung durch Dr. Ulrike Keim und Dr. Detlef Axmann durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

## **8 Veröffentlichungen**

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert:

Amaral, T., Osewold, M., Presser, D., Meiwes, A., Garbe, C. & Leiter, U. 2019. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real world data of patient profiles and treatment patterns. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33 Suppl 8, 44-51.

## **9 Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. C. Garbe, für seine geduldige Betreuung und die Hilfestellungen bei der Ausarbeitung dieser Arbeit. Ohne seine kontinuierliche Unterstützung wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Teresa Amaral, die mir stets motivierend und kritisch beratend zur Seite stand – vielen Dank dafür!

Danke auch an Herrn Dr. Daniel Presser, der zusammen mit Frau Prof. Dr. U. Leiter-Stöppke wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr. Ulrike Keim und Herrn Dr. Detlef Axmann, die immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Last but not least – Danke an meine Liebsten für Eure unendliche Unterstützung!