

Aus der
Universitäts-Hautklinik Tübingen
Sektion Dermatookologie

**Analyse zu Behandlungsarten bei lokal
fortgeschrittenem oder metastasiertem kutanem
Plattenepithelkarzinom von 2007-2017 anhand eines
Datensatzes der Universitätshautklinik Tübingen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Kramb, Felix Paul

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. U. Leiter-Stöppke

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Rainer Salih

Tag der Disputation: 10.07.2023

Meinen Eltern
Annette und Roland

Inhaltsverzeichnis

I.	Abbildungsverzeichnis	7
II.	Tabellenverzeichnis	8
III.	Abkürzungsverzeichnis	9
1	Einleitung	12
1.1	Epidemiologie	12
1.2	Ätiologie, Risikofaktoren und prognostische Faktoren	13
1.2.1	Ätiologie	13
1.2.2	Allgemeine Risikofaktoren für Aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome 15	
1.2.2.1	Ultraviolette Strahlung	15
1.2.2.2	Alter	15
1.2.2.3	Immunsuppression	16
1.2.2.4	Sonstige Risikofaktoren	16
1.2.3	Prognostische Faktoren des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms	17
1.3	Diagnostik und Staging	18
1.3.1	Körperliche Untersuchung und Diagnosesicherung	18
1.3.2	Ausbreitungsdiagnostik	19
1.3.3	Stadieneinteilung	19
1.4	Therapie des Plattenepithelkarzinoms	23
1.4.1	Lokaltherapie	24
1.4.1.1	Chirurgische Verfahren	24
1.4.1.2	Radiotherapie	25
1.4.1.3	Elektrochemotherapie	26
1.4.2	Systemtherapie	26
1.4.2.1	Chemotherapie	27
1.4.2.2	EGFR-Inhibitoren	27

1.4.2.3	Immuncheckpoint-Inhibitoren	28
1.4.3	Best Supportive Care	29
1.5	Nachsorge und Prävention	29
1.6	Zielsetzung und Fragestellung	31
2	Material und Methoden	32
2.1	Analyseplan	32
2.2	Patientenkollektiv	32
2.3	Erfassung der Patienten- und Tumorcharakteristika	33
2.4	Erfassung der Therapien	34
2.5	Definition des Therapieansprechens	35
2.5.1	RECIST 1.1-Kriterien.....	35
2.5.2	Ansprechraten	36
2.6	Definition der Überlebensanalysen.....	37
2.7	Statistische Analyse.....	38
3	Ergebnisse	39
3.1	Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs	39
3.1.1	Gesamtkollektiv (n=291).....	41
3.1.2	Studienkollektiv (n=59).....	47
3.2	Beschreibung der Systemtherapien	51
3.3	Therapieansprechen	53
3.3.1	Lokal fortgeschrittene vs. metastasierte Plattenepithelkarzinome.....	53
3.3.2	Chemotherapie vs. Cetuximab vs. Chemotherapie+Cetuximab	53
3.3.3	Ohne vs. mit Radiotherapie.....	54
3.4	Überlebensanalysen	55
3.4.1	Lokal fortgeschrittene vs. metastasierte Plattenepithelkarzinome.....	55

3.4.2	Chemotherapie vs. Cetuximab vs. Chemotherapie+Cetuximab	56
3.4.3	Ohne vs. mit Radiotherapie	56
3.5	Subgruppenvergleich mit oder ohne Radiotherapie mittels univariater Analyse der Patienten- und Tumorcharakteristika	62
4	Diskussion.....	63
4.1	Patientenkollektive, Tumor- und Therapiecharakteristika	63
4.1.1	Patientenkollektive	63
4.1.2	Tumorcharakteristika	64
4.1.3	Therapiecharakteristika	66
4.2	Lokaltherapien	66
4.3	Systemtherapien	66
4.4	Therapieansprechen und Überlebensanalysen.....	68
4.4.1	Lokal fortgeschrittene vs. metastasierte Plattenepithelkarzinome	68
4.4.2	Therapiemodalitäten des Studienkollektivs	69
4.4.2.1	Chemotherapie	70
4.4.2.2	Cetuximab.....	71
4.4.2.3	Chemotherapie + Cetuximab.....	71
4.4.3	Radiotherapie	72
4.4.4	Immuncheckpointinhibitoren.....	73
4.5	Limitationen.....	75
4.6	Schlussfolgerung	76
5	Zusammenfassung.....	78
6	Literaturverzeichnis	80
7	Erklärungen zum Eigenanteil	91
8	Veröffentlichung	92
9	Danksagung	93

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese des CSCC durch UVB-Strahlung.....	14
Abbildung 2: Anwendung der RECIST1.1-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens.....	36
Abbildung 3: Zeitlicher Rahmen der Studie	37
Abbildung 4: Zusammensetzung des Studienkollektivs.....	40
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (n=59)	58
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse des Progressionsfreien Überlebens (n=59)	58
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens von mCSCC und laCSCC	59
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse des Progressionsfreien Überlebens von mCSCC und laCSCC (n=59)	59
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens von Chemotherapie, Cetuximab und Kombinationstherapie (n=59).....	60
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse des Progressionsfreien Überlebens von Chemotherapie, Cetuximab und Kombinationstherapie (n=59).....	60
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens mit und ohne Radiotherapie (n=59).....	61
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse des Progressionsfreien Überlebens mit und ohne Radiotherapie (n=59)	61

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Kategorie für Kopf-Hals-Tumoren nach AJCC/UICC.....	20
Tabelle 2: klinische N-Kategorie für Kopf-Hals-Tumoren nach AJCC/UICC	21
Tabelle 3: pathologische N-Kategorie für Kopf-Hals-Tumoren nach AJCC/UICC	22
Tabelle 4: M-Kategorie für Kopf-Hals-Tumoren nach AJCC/UICC	23
Tabelle 5: Stadieneinteilung für Kopf-Hals-Tumoren nach AJCC/UICC.....	23
Tabelle 6: Risikoadaptiertes Nachsorgeschema nach Leitlinienempfehlung ...	30
Tabelle 7: Patienten-, Tumor-, und Therapiecharakteristika des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Primärdiagnose (n=291)	41
Tabelle 8: Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika des Gesamtkollektivs ab aCSCC-Diagnose, bis Ende des Beobachtungszeitraums (n=291).....	46
Tabelle 9: Patienten- und Tumorcharakteristika des Studienkollektivs (n=59)	48
Tabelle 10: Tumorcharakteristika zum Zeitpunkt der aCSCC-Diagnose (n=59)	50
Tabelle 11: Tumorcharakteristika zu Beginn der Erstlinien-Systemtherapie (n=59).....	51
Tabelle 12: Verteilung der Systemtherapien innerhalb der Erstlinien- Systemtherapie (n=59).....	52
Tabelle 13: Daten von 56/59 Patienten, bei denen Informationen zum Tumoransprechen vorlagen (n=56)	54
Tabelle 14: Überlebensanalysen der Patienten mit Erstlinien-Systemtherapie (n=59).....	56
Tabelle 15: Univariate Analyse der Patienten- und Tumorcharakteristika (mit oder ohne RT) mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson (n=59).....	62

III. Abkürzungsverzeichnis

aCSCC	Fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (advanced cutaneous squamous cell carcinoma)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Aktinische Keratose(n)
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
CCC	Comprehensive Cancer Center
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CR	Komplettremission (Complete response)
CSCC	Kutanes Plattenepithelkarzinom (Cutaneous squamous cell carcinoma)
CT	Computertomografie
CTx	Chemotherapie
DCR	Krankheitsstabilisierungsrate (Disease control rate)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DOR	Ansprechdauer (Duration of response)
DOT	Behandlungsdauer (Duration of treatment)
EGFR	Epithelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (epithelial growth factor receptor)
ESOPE	European Standard Operating Procedures on Electrochemotherapy
FDG	Fluordesoxyglucose
FU	Follow-up
Gy	Gray
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard Ratio
HRas	Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog

IQR	Interquartilabstand (Interquartile range)
laCSCC	Lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (Locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma)
LN	Lymphknoten (Lymph node)
M	Fernmetastase(n)
mCSCC	Metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom (Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma)
mm	Millimeter
Mb	Megabase(n)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
mTOR	Mammalian target of rapamycin
N	Lymphknoten (Nodus)
n	Anzahl
ng	Nanogramm
NMSC	Nichtmelanozytäre Hauttumoren (Non-melanoma skin cancer)
Non-TL	Nicht-Zielläsion(en) (Non-targeted lesion(s))
OR(R)	Gesamtansprechen/Gesamtansprechrage (Overall response (rate))
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
p	Pathologisch
PD	Progress (Progressive disease)
PD1	Programmed Cell Death Receptor 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PET	Positronenemissionstomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PNI	Perineurale Infiltration
PR	Teilansprechen (Partial response)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
p=	p-Wert

RECIST1.1	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1
RTx	Radiotherapie
s.	siehe
SD	Stabile Erkrankung (Stable disease),
SD(A)	Standardabweichung (Standard deviation)
SLNB	Sentinellymphknotenbiopsie (Sentinel lymph node biopsy)
T	Tumor
TD	(vertikale) Tumordicke
TL	Zielläsion(en) (Targeted lesion(s))
TUK	Tumorkonferenz
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UVA/UVB	Ultraviolette Strahlung Spektrum A/Spektrum B
v.a.	vor allem
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach
z.B.	zum Beispiel
1L	Erstlinien-Systemtherapie
3D	Dreidimensional
5-FU	5-Fluoruracil

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Nichtmelanozytäre Hauttumoren (NMSC) stellen die häufigste Tumorentität der hellhäutigen Weltbevölkerung dar (Leiter, Eigentler, and Garbe 2014). Sie betreffen vorrangig die hellhäutige Weltbevölkerung und sonnenexponierte Hautareale (Rogers et al. 2010; Salasche 2000). Das kutane Plattenepithelkarzinom (CSCC, spinozelluläres Karzinom, Spindelzellkarzinom, Spinaliom) ist, mit einem Anteil von etwa 20%, der zweithäufigste aller Hauttumore nach dem Basalzellkarzinom (Leiter et al. 2017). Gemäß Angaben des Robert-Koch-Instituts erkrankten in Deutschland im Jahr 2014 etwa 29.300 Männer und 20.100 Frauen erstmals am Plattenepithelkarzinom (Togsverd-Bo et al. 2015). Laut Hochrechnungen anhand von Fallzahlen aus den Jahren 2010-2014 betrug die deutschlandweite Inzidenz aller Altersklassen und beider Geschlechter 26,9/100.000 Einwohner. Ältere Menschen und Männer waren deutlich häufiger betroffen (Leiter, Heppt, et al. 2020).

Im Gegensatz zum malignen Melanom werden nicht alle Plattenepithelkarzinome in Krebsregistern erfasst, weswegen von einer hohen Dunkelziffer auszugehen ist (Rudolph et al. 2015). Plattenepithelkarzinome treten häufig multipel auf, jedoch wird meist nur der initiale Tumor in Krebsregistern erfasst und weitere derselben Entität als Rezidiv gewertet (Leiter et al. 2017; Stang 2007). Es gibt Hinweise darauf, dass etwa die Hälfte der Patienten weitere Tumoren entwickeln, meist sogar innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung des Ersttumors (Keim et al. 2015). Das Risiko für einen nichtmelanozytären Zweittumor ist im Vergleich zur Normalbevölkerung um ein 10-faches erhöht (Marcil and Stern 2000).

Allein die Inzidenz in Deutschland hat sich in den vergangenen 30 Jahren schätzungsweise vervierfacht (Leiter et al. 2017; Leiter and Garbe 2008; Katalinic, Kunze, and Schäfer 2003). Die steigenden Inzidenzzahlen sind auf den demografischen Wandel und die damit einhergehende alternde Bevölkerung zurückzuführen (Schaefer et al. 2014).

Das Plattenepithelkarzinom ist eine Erkrankung, die vor allem die ältere Bevölkerung betrifft. Das Erkrankungsalter liegt durchschnittlich bei 70 Jahren

(Leiter, Heppt, et al. 2020; Leiter, Keim, and Garbe 2020). Die Inzidenz höherer Altersgruppen (60-79, jedoch vor allem ≥ 80 Jahre) wird erwartungsgemäß bis 2030 kontinuierlich ansteigen (Leiter et al. 2017). Vor allem die ältere Bevölkerung ist aufgrund von zunehmenden Komorbiditäten von Therapielimitationen betroffen (Leiter et al. 2017).

Aufgrund des Anstiegs der Inzidenzzahlen für nichtmelanozytäre Hauttumoren in Europa und den USA wurde der Begriff „Hautkrebsepidemie“ geprägt (Donaldson and Coldiron 2011). Die Mortalität des Plattenepithelkarzinoms wird auf 1,5% bis 2,1% geschätzt (Thompson et al. 2016; Schmults et al. 2013). Die Mortalität der NMSC in Deutschland ist in den vergangenen Jahren auf niedrig stabilem Niveau geblieben (Rudolph et al. 2015). Ein Anstieg der Mortalitätsraten ist nicht zu erwarten, jedoch führt die steigende krankheitsbedingte Morbidität zur Belastung des Gesundheitssystems (Leiter et al. 2017).

Zur Verbesserung der Qualität in der Patientenversorgung wurde, in Zusammenarbeit des Leitlinienprogramms Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), eine S3-Leitlinie für Aktinische Keratosen und das Plattenepithelkarzinom der Haut erarbeitet (Leiter, Heppt, et al. 2020; Heppt et al. 2020).

1.2 Ätiologie, Risikofaktoren und prognostische Faktoren

1.2.1 Ätiologie

Die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms ist multifaktoriell und kann durch verschiedene pathogenetische Faktoren begünstigt werden. Kommt es zu deren Exposition, so führt dies zur malignen Entartung von Keratinozyten der Haut oder Hautanhangsgebilde, welche sich im Stratum spinosum der Epidermis befinden. UVB führt als wichtigster Risikofaktor zur Punktmutation des p53-Tumorsuppressorgens, welches die Apoptose von Zellen induziert. Dabei entsteht Thymidin anstelle von Cytidin, was zu einer geringeren Produktion von p53 führt und dazu, dass Zellproliferation vermehrt stattfinden kann. Weiter wird angenommen, dass UV-Strahlung eine Mutation des HRas-Gens im Kodon 12

induziert und so eine Aktivierung des Signalwegs auslöst (Strunk and Szeimies 2014).

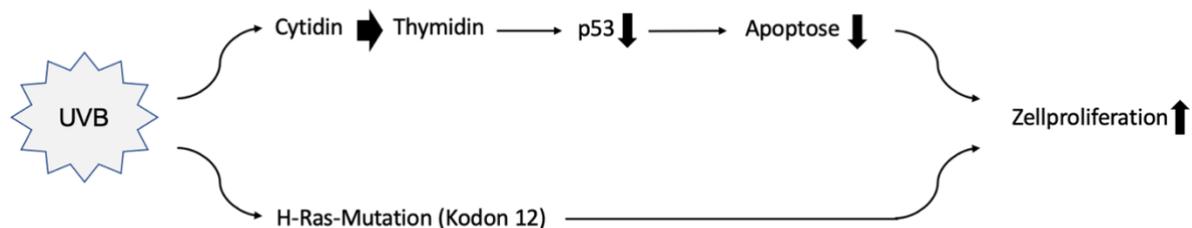


Abbildung 1: Pathogenese des CSCC durch UVB-Strahlung

Folglich kommt es zur ungehinderten Proliferation dysplastischer Zellen und zur Entstehung von Aktinischen Keratosen (AK), welche eine Krebsvorstufe des kutanen Plattenepithelkarzinoms darstellen. Es handelt sich dabei um ein nicht invasives Karzinom (Carcinoma in situ), also atypische Keratinozyten, welche die Basalmembran noch nicht durchbrochen haben (Strunk and Szeimies 2014). Aktinische Keratosen zeigen sich häufig großflächig auf sonnenexponierten Hautarealen. Erstrecken sich diese Areale über mindestens 4cm², so wird dies als Feldkanzerisierung bezeichnet. Treten innerhalb eines Jahres >5 Läsionen auf, so spricht man von multiplen Aktinischen Keratosen (Diepgen et al. 2014; Nashan, Meiss, and Müller 2013). Zwischen 6-10% der AK gehen in ein Plattenepithelkarzinom über (Strunk and Szeimies 2014). Der Morbus Bowen stellt ebenfalls eine Präkanzerose des CSCC dar und führt bei invasivem Wachstum meist zur Entstehung von niedrig differenzierten pleomorphen Karzinomen (Heppt et al. 2020). Kommt es zur proliferativen Überschreitung der nicht traumatisierten Basalmembran, so spricht man von einem invasiven Karzinom (Heppt et al. 2020).

Verglichen mit dem Melanom weist das Plattenepithelkarzinom eine vielfach höhere Mutationslast auf (61 Mutationen/Mb vs. 13 Mutationen/Mb (Pickering et al. 2014)). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal in der Tumorgenese besteht in der Art der Sonneneinstrahlung. Während Plattenepithelkarzinome vor allem aufgrund von kumulativer Sonneneinstrahlung entstehen (Milon et al. 2014), liegt der Genese des Melanoms eher intermittierend starke Sonneneinstrahlung (v.a.

starke Sonnenbrände in der Kindheit oder Jugend) zugrunde (Karagas 2006; Dennis et al. 2008; Gordon et al. 2015).

1.2.2 Allgemeine Risikofaktoren für Aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome

1.2.2.1 Ultraviolette Strahlung

Ultraviolette Strahlung (UV) stellt den wichtigsten Faktor in der Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms und aller anderen Hauttumoren dar. Vor allem ein heller Hauttyp (I und II nach Fitzpatrick) und geringe melanozytäre Pigmentierung sind mit einer höheren Lichtempfindlichkeit und erhöhtem Hautkrebsrisiko assoziiert (Karagas 2006; Ratushny et al. 2012).

Zusammenhänge zwischen kumulativer UV-Strahlung und malignen Erkrankungen der Haut konnten mehrfach nachgewiesen werden (Schmitt et al. 2011).

Etwa 90-95% aller Hauttumoren der hellhäutigen Bevölkerung entstehen durch UV-Strahlung (Armstrong and Kricger 1993).

Arbeit im Freien mit Sonnenexposition erhöht das Risiko für das Auftreten von Aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen. Aus diesem Grund wurde das Plattenepithelkarzinom vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales zum 01.01.2015 als Berufserkrankung (BK 5103) anerkannt (Diepgen et al. 2014).

Auch die Nutzung von Solarien bringt eine höhere UV-Exposition mit sich als Tageslicht und erhöht signifikant das Risiko für nichtmelanozytäre Hauttumoren (El Ghissassi et al. 2009; Wehner et al. 2012; Gerber et al. 2002; Tierney et al. 2013).

1.2.2.2 Alter

Das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Im Jahr 2016 wurde bei 20% der über 65-jährigen bereits die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms gestellt, bei über 70-jährigen waren 52% betroffen (Leiter et al. 2017; Strunk and Szeimies 2014). Etwa 80%

der Patienten mit NMSC sind Menschen im Alter von mindestens 60 Jahren (Madan, Lear, and Szeimies 2010).

1.2.2.3 Immunsuppression

Eine Immunsuppression, z.B. nach Organtransplantation, bei hämatologischer Grunderkrankung oder HIV-Infektion, erhöht das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, um das 65- bis 250-fache (Hartevelt et al. 1990; Jensen et al. 1999; Lindelöf et al. 2000). Darüber hinaus konnte bei immunsupprimierten Patienten ein aggressiveres Tumorwachstum mit früherer Progression und höherer Mortalität beobachtet werden (Ulrich et al. 2003; Ulrich et al. 2014; Wheless et al. 2014; Tessari and Girolomoni 2012; Cooper and Brown 2006; Euvrard, Kanitakis, and Claudy 2003; Collins, Quinn, and Stasko 2019; Berg and Otley 2002; Eigentler et al. 2017).

Die Entwicklung von NMSC ist eine typische Langzeitkomplikation jahrelanger Immunsuppression und die häufigste Tumorentität nach Organtransplantation (Berg and Otley 2002; Leiter, Heppt, et al. 2020). Außerdem steigt das Risiko für die Entwicklung von Aktinischen Keratosen mit den Jahren der Immunsuppression an. (Ulrich et al. 2003).

1.2.2.4 Sonstige Risikofaktoren

Neben ultravioletter Strahlung können Plattenepithelkarzinome durch Exposition gegenüber Arbeitsstoffen wie Arsen, polyzyklischen Kohlenwasserstoffen, Teer, Rohparaffin, aber auch durch ionisierende Strahlung oder aus Narben entstehen (Diepgen 2016).

Die Entstehung von Aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen aufgrund von Infektionen mit humanen Papillomaviren wird ebenfalls vermutet (Euvrard, Kanitakis, and Claudy 2003)

Außerdem erhöhen genetische Erkrankungen wie z.B. das Xeroderma pigmentosum oder der okulokutane Albinismus das Risiko an nichtmelanozytären Hauttumoren zu erkranken (Nikolaou, Stratigos, and Tsao 2012).

CSCC können ebenfalls aus chronischen Wunden oder Entzündungen entstehen (Heppt et al. 2020).

Die meisten CSCC (ca. 60%) gehen jedoch aus Aktinischen Keratosen hervor (Marks, Rennie, and Selwood 1988).

1.2.3 Prognostische Faktoren des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms

Ein CSCC kann, vor allem bei Vorliegen von Risikofaktoren, lokal rezidivieren und zu Lymphknoten- oder Fernmetastasierung führen.

Das Risiko für ein Lokalrezidiv liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 3-4,6% (Brantsch et al. 2008; Schmults et al. 2013).

Die lokoregionäre Lymphknotenmetastasierung ist mit ungefähr 85% der Fälle die häufigste Art der Metastasierung (Eigentler et al. 2017; Stratigos et al. 2015).

Das Risiko der Lymphknotenmetastasierung liegt bei 3,7 bis 5,2% in der Normalbevölkerung und kann in Subgruppen auf bis auf 20% erhöht sein (Thompson et al. 2016; Leiter, Heppt, et al. 2020).

Fernmetastasen des CSCC manifestieren sich in Lunge, Leber, Gehirn, Haut und Knochen (Stratigos et al. 2015). Nach Fernmetastasierung ist die Diagnose schlecht und die mediane Überlebenszeit beträgt weniger als 2 Jahre (Brantsch et al. 2008).

Unabhängige prognostische Faktoren für die Entstehung eines lokal rezidivierenden oder metastasierenden Karzinoms sind:

- Geringe Differenzierung (>Grad 3, entsprechend >75% undifferenzierte Zellen)
- desmoplastisches Wachstum
- vertikale Tumordicke >6mm
- horizontale Tumorausdehnung von ≥ 2 cm
- perineurale Infiltration
- Immunsuppression
- Lokalisation an Unterlippe oder Ohr

(Leiter, Heppt, et al. 2020)

Bei immunsupprimierten Patienten sind im Vergleich zur Normalbevölkerung sowohl das Metastasierungsrisiko (5-8%) als auch die Lokalrezidivrate (bis 13,4%) erhöht (Euvrard, Kanitakis, and Claudy 2003).

Bedeutendster Risikofaktor für Lokalrezidive oder Metastasierung ist eine hohe vertikale Tumordicke (Thompson et al. 2016; Leiter, Heppt, et al. 2020).

In einer prospektiven Studie mit über 600 Patienten entwickelten 4% mit einer vertikalen Tumordicke von 2,1-6mm Metastasen. Bei einer Tumordicke von >6mm metastasierten die Tumoren in 16% der Fälle. Bei Patienten mit einer vertikalen Tumordicke von bis zu 2mm traten keine Metastasen auf (Thompson et al. 2016; Leiter, Heppt, et al. 2020; Brantsch et al. 2008).

Bei desmoplastischem Wachstum kommen Lokalrezidive 20-fach häufiger vor als beim gewöhnlichen Typ (Heppt et al. 2020).

Das Gesamtüberleben wird vorrangig durch eine niedrige Differenzierung limitiert (Schmults et al. 2013; Ch'ng et al. 2013; Brinkman et al. 2015).

Clayman et al. konnten zeigen, dass das krankheitsspezifische 3-Jahresüberleben bei Vorliegen von mindestens einem histologischen Risikofaktor (vertikale Tumordicke >4mm, PNI, Tiefeninvasion über das subkutane Fettgewebe hinaus) im Vergleich zu Patienten ohne Risikofaktor von 100% auf 70% reduziert ist (Clayman et al. 2005).

1.3 Diagnostik und Staging

1.3.1 Körperliche Untersuchung und Diagnosesicherung

Die Diagnose des Plattenepithelkarzinoms wird meist als Zufallsbefund im Rahmen eines Hautscreenings gestellt. Das klinische Erscheinungsbild des Plattenepithelkarzinoms ist vielfältig und kann sich in Form von hyperkeratotischen Plaques, Knoten, mit oder ohne Ulzeration zeigen. Besteht der Verdacht auf einen Hauttumor, so sollte eine Ganzkörperinspektion der Haut durchgeführt werden und eine histopathologische Untersuchung erfolgen. Bei der nichtinvasiven Diagnostik können die Dermatoskopie sowie die optische Kohärenztomografie wegweisend sein. Eine sichere Unterscheidung zwischen AK und CSCC ist jedoch in manchen Fällen nur histologisch möglich. Die

histologische Diagnosesicherung kann mittels vorausgegangener Probebiopsie, Shaveexzision oder Totalexzision des Plattenepithelkarzinoms erfolgen. Die histologische Beschreibung sollte Informationen zum histologischen Tumortyp, zur Differenzierung, zur vertikalen Tumordicke in Millimeter und der betroffenen Hautschicht (Clark-Level), des Resektionsstatus (R₀, R₁, R₂) und zum Vorliegen von perineuraler Invasion, Desmoplasie oder Gefäßinvasion enthalten (Heppt et al. 2020).

1.3.2 Ausbreitungsdiagnostik

Besteht der Verdacht auf eine lokoregionäre Ausbreitung oder liegen histologische Risikofaktoren wie z.B. eine hohe Tumordicke vor, so sollte eine sonografische Untersuchung der lokoregionären Lymphknoten durchgeführt werden. Gemäß der Leitlinienempfehlung sollte bei klinisch oder sonografischem Metastasenverdacht, lokal fortgeschrittener Erkrankung oder Vorliegen von Immunsuppression oder histologischen Risikofaktoren eine Schnittbilddiagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen. Hierzu stehen CT, MRT und PET-CT zur Verfügung (Heppt et al. 2020). Finden sich sonografisch suspekter Lymphknoten intraparotideal, so wird eine Feinnadelzytologie der betroffenen Lymphknoten, eine CT-Bildgebung von Hals und Thorax, sowie eine MRT-Untersuchung empfohlen (Yoon et al. 2009). Eine Untersuchung mittels FDG-PET/CT ist besonders zur Diagnostik von Fernmetastasen geeignet und kann diese mit hoher Sensitivität (100%) und Spezifität (81%) erkennen (Fujiwara et al. 2016).

1.3.3 Stadieneinteilung

Die aktuelle Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms erfolgt anhand der TNM-Klassifikation nach der 8. Auflage des American Joint Committee on Cancer (AJCC) oder der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) aus dem Jahr 2017.

Exemplarisch wird im Folgenden nur auf das Staging der Kopf-Hals-Tumoren eingegangen.

Eine separate Einteilung für die Lippenhaut (ohne Lippenrot), den Körperstamm, die obere Extremität mit Schulter, die untere Extremität mit Hüfte, sowie des Skrotums erfolgt entsprechend. Bei beiden Klassifikationen definiert der horizontale Tumordurchmesser Stadium I ($T_1: \leq 2\text{cm}$, low risk) und Stadium II ($T_2: >2\text{cm}$, high risk), jeweils ohne tiefe Invasion oder Metastasierung.

In der AJCC-Klassifikation werden im Gegensatz zur UICC-Klassifikation in der T1-Kategorie 6 histologische Kriterien (Tumordicke $>6\text{mm}$, Clark-Level IV, Grading $>\text{Grad } 3$, Desmoplasie, perineurale Infiltration, Lokalisation an Ohr oder Lippe) berücksichtigt.

Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Klassifikationen besteht in der differenzierteren Beschreibung der N-Kategorie Kopf-Hals-Tumoren des AJCC. Dabei führt die kontra- oder bilaterale Metastasierung zum Upstaging. Jedoch ist zu bedenken, dass bei Kopf-Hals-Tumoren in 7% ein bilateraler Lymphabfluss vorhanden ist.

Die UICC bezieht Mikrometastasen in die Klassifikation ein. Nodales kapselüberschreitendes Wachstum wird allerdings nicht berücksichtigt (Heppt et al. 2020).

Die folgenden Tabellen (1.1-1.3) sind Auszüge aus Kapitel 4 der „S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“. Beschrieben ist die TNM-Klassifikation des CSCC des Kopf-Hals-Bereichs nach der 8. Auflage von 2017 nach AJCC / UICC (Heppt et al. 2020).

Tabelle 1: T-Kategorie für Kopf-Hals-Tumoren nach AJCC/UICC

T-Kategorie	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2cm, aber nicht mehr als 4cm in größter Ausdehnung

T3	Tumor mehr als 4cm in größter Ausdehnung oder oberflächliche Knocheninvasion oder perineurale Invasion oder tiefe Invasion*
T4a	Tumor mit makroskopischer Knocheninvasion/Knochenmarksinvasion
T4b	Tumor mit Invasion des Achsenskeletts eingeschlossen Foramina und/oder Beteiligung des vertebrealen Foramens bis zum Epiduralraum

* "tiefe Invasion" ist definiert als Invasion jenseits des subkutanen Fettgewebes oder >6mm (gemessen vom Stratum granulosum der benachbarten Epidermis bis zur Basis des Tumors). Eine perineurale Invasion als Kriterium für T3 ist definiert als klinische oder radiologische Beteiligung benannter Nerven ohne Beteiligung der Foramina oder der Schädelbasis.

Tabelle 2: klinische N-Kategorie für Kopf-Hals-Tumoren nach AJCC/UICC

N-Kategorie (klinisch)	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, 3cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3cm, aber nicht mehr als 6cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastasen multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr

	als 6cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch in extranodaler Ausbreitung*

*Das Vorhandensein einer Beteiligung (Invasion) der Haut oder der Weichteile oder klinische Zeichen einer Nervenbeteiligung wird als klinische extranodale Ausbreitung angesehen.

Tabelle 3: pathologische N-Kategorie für Kopf-Hals-Tumoren nach AJCC/UICC

N-Kategorie (pathologisch)	
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
pN2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3cm oder weniger in größter Ausdehnung, mit extranodaler Ausbreitung oder mehr als 3cm aber nicht mehr als 6cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr

	als 6cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN3b	Metastase(n) in einem Lymphknoten mehr als 3cm in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung oder in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung

Tabelle 4: M-Kategorie für Kopf-Hals-Tumoren nach AJCC/UICC

M-Kategorie	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 5: Stadieneinteilung für Kopf-Hals-Tumoren nach AJCC/UICC

Stadieneinteilung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

1.4 Therapie des Plattenepithelkarzinoms

Neben der medizinischen Therapieindikation ist die Einleitung einer Therapie von einer Vielzahl an Faktoren abhängig. Neben dem Patientenwillen sind das Patientenalter, die kumulative Sonnenexposition, Medikation, Komorbiditäten,

Immunsuppression, patienteneigene Infrastruktur und die Compliance zu berücksichtigen. Die Therapieentscheidung hängt ebenfalls von den Tumorcharakteristika (z.B. Lokalisation, Größe oder Metastasierung) und den Therapiemodalitäten (z.B. Dauer, Nebenwirkungen oder Kosten) ab (Leiter, Heppt, et al. 2020; Dirschka et al. 2017).

1.4.1 Lokaltherapie

1.4.1.1 Chirurgische Verfahren

Goldstandard der Therapie des Plattenepithelkarzinoms ist die mikrografisch kontrollierte Exzision mit dem Ziel der R₀-Resektion. Die anschließende histologische Aufarbeitung erfolgt mittels 3D-Histologie, Mohs-Chirurgie, Brotlaibtechnik oder Kombination der Verfahren. Befinden sich noch schnittrandbildende oder basale Tumorzellen im Präparat, so kann an dieser Stelle selektiv nachgeschnitten werden. Dies hat zum einen den Vorteil, dass nicht mehr Gewebe als nötig entfernt werden muss und bietet zum anderen große Sicherheit zur vollständigen Resektion. Jedoch können mehrfache Nachexzisionen nötig sein. In jedem Fall sollte kein Wundverschluss (insbesondere keine Verschiebelappenplastiken) erfolgen, bevor eine Tumorfreiheit der Schnittränder gegeben ist. Anderenfalls können die Zuordnung der Schnittränder und die selektive Nachexzision erschwert sein.

Wird anstelle einer Schnittrandkontrolle lediglich eine konventionelle histologisch Untersuchung durchgeführt, so kann bei Vorliegen von Risikofaktoren (z.B. PNI) ein Sicherheitsabstand von bis zu 10mm nötig sein.

Alternativ kann bei kleinen Tumoren (<1cm) eine tiefe Shaveexzision durchgeführt werden. Ist ein inoperabler Befund gegeben, so können in der Tumorkonferenz andere Therapiemodalitäten diskutiert werden (Leiter, Heppt, et al. 2020).

Zu den prognostischen und diagnostischen Vorteilen der minimalinvasiven Wächterlymphknotendiagnostik liegen keine ausreichend validen Daten vor, weswegen bisher keine generelle Empfehlung für eine Sentinel-

Lymphknotenbiopsie (SLNB) ausgesprochen wurde. Darüber hinaus kann besonders bei Kopf-Hals-Tumoren die Detektion der Wächterlymphknoten durch komplexe Lymphabflusswege erschwert sein. Nach Nachweis einer lokoregionären Lymphknotenmetastase sollte eine therapeutische Lymphadenektomie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle durchgeführt werden. Auch bei Auftreten eines Lokalrezidivs ist die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie Therapie und Diagnostik der Wahl (Leiter, Heppt, et al. 2020)

1.4.1.2 Radiotherapie

Radiotherapien können bei fehlender Voraussetzung für eine kurative chirurgische Therapie, im Rahmen einer adjuvanten Therapie oder in palliativem Setting Anwendung finden (Stratigos et al. 2015).

In der S3-Leitlinie werden folgende Voraussetzungen für die Empfehlung einer postoperativen bzw. adjuvanten Radiotherapie genannt:

- Inoperables Resttumorgewebe (R₁- oder R₂-Status)
- Lymphknotenbefall mit
 - Beteiligung >1 Lymphknoten
 - Durchmesser >3cm
 - Kapselüberschreitung
- Intraparotidealer Tumorbefall
- Knapper Resektionsrand (<2mm) mit fehlender Möglichkeit der Nachresektion
- Ausgedehnte Perineuralscheideninfiltration

Eine retrospektive Studie an 122 Patienten mit nodal metastasiertem HNSCC konnte zeigen, dass eine postoperative Radiotherapie das Auftreten von Lokalrezidiven reduziert und sowohl das krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben als auch das Gesamtüberleben verbessert (Wang et al. 2012). Je Bestrahlung wird eine Strahlendosis von 2-2,5 Gray (Gy) empfohlen. Die Gesamtdosis nach Abschluss aller Zyklen beträgt meist zwischen 45-60Gy (Stratigos et al. 2015; Leiter, Heppt, et al. 2020).

Als kurzfristige Nebenwirkung kann, abhängig von Strahlendosis, bestrahltem Areal, Tumorgröße, usw., eine akute Strahlendermatitis auftreten. Atrophische Hautveränderungen, Haarverlust, Pigmentveränderungen, Fibrose, Lymphödem und Teleangiectasien sind typische längerfristige Nebenwirkungen (Stratigos et al. 2015).

Eine seltene jedoch schwerwiegende Komplikation ist das Auftreten von Zweitmalignomen, welche durch die radioaktive Strahlung entstehen (Cuperus et al. 2013).

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass sowohl Outcome als auch Ansprechen einer zielgerichteten oder Chemotherapie durch eine zusätzliche Radiatio verbessert werden können (Leiter, Heppt, et al. 2020; Nottage et al. 2017; Tanvetyanon et al. 2015).

1.4.1.3 Elektrochemotherapie

Liegt bei lokal fortgeschrittenen CSCC eine inoperable Situation mit fehlender Möglichkeit der Bestrahlung vor, so kann eine Elektrochemotherapie durchgeführt werden. Dabei wird ein Chemotherapeutikum (meist Bleomycin oder Cisplatin), unter Applikation von elektrischen Impulsen, lokal oder systemisch appliziert. Dadurch können ein Fortschreiten der Tumorerkrankung verlangsamt und Schmerzen sowie Blutungskomplikationen reduziert werden. Mittels Elektrochemotherapie ist eine lokale Tumorkontrolle zwischen 20-70% beschrieben (Stratigos et al. 2015; Testori et al. 2010).

1.4.2 Systemtherapie

Besteht eine fortgeschrittene Tumorerkrankung, so sollte die Vorstellung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen. Dabei kann die Empfehlung zu einer systemischen Therapie ausgesprochen werden.

Bisher gibt es kaum Evidenz für die Systemtherapie von inoperablen, lokoregionär fortgeschrittenen oder metastasierten CSCC. Vor Zulassung der Immuncheckpointinhibitoren standen in der Literatur keine Phase-III-Studien, nur wenige kleine Phase-I-Studien, Fallberichte und retrospektive Studien zur

Verfügung. Eine systemische Therapie sollte deshalb, wenn möglich, im Rahmen einer Studie eingeleitet werden. Wegen geringer Evidenz erfolgt in vielen Fällen die Orientierung an den Therapieschemata von Kopf-Hals-Tumoren, welche jedoch grundsätzlich andere Eigenschaften besitzen (Leiter, Heppt, et al. 2020; Hillen et al. 2018).

Besonders bei älteren Menschen sind aggressive Therapiemodalitäten mit hoher Toxizität, aufgrund von Komorbiditäten, nicht anwendbar. Dies führt zu deutlichen Einschränkungen der Therapieoptionen bei einer Vielzahl von Patienten (Leiter et al. 2017; Amaral et al. 2019).

Die S3-Leitlinie empfiehlt daher eine Vorstellung im Tumorboard und eine individuelle Therapieempfehlung (Leiter, Heppt, et al. 2020; Hillen et al. 2018).

1.4.2.1 Chemotherapie

Für die zytotoxische Chemotherapie des aCSCC steht eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung. Beispielsweise können Platinderivate (Cis- oder Carboplatin), Taxane (Paclitaxel), das Pyrimidinanalogon 5-Fluoruracil und sein Prodrug Capecitabin, das Cytidinanalogon Gemcitabin oder das Anthracyclin Doxorubicin verabreicht werden. Eine Kombination mit Cis-Retinsäure oder alpha-Interferon ist ebenfalls möglich.

Das CSCC wird in der Literatur mit Ansprechraten von über 50% bei platinbasierter Therapie als chemosensitiv beschrieben, jedoch ist die Ansprechdauer unklar und ein möglicher Publikationsbias zu berücksichtigen (Leiter, Heppt, et al. 2020; Guthrie et al. 1990; Sadek et al. 1990; Khansur and Kennedy 1991; Nottage et al. 2017). Therapieregime mit mehreren Chemotherapeutika zeigen höhere Ansprechraten als Monotherapien (Leiter, Heppt, et al. 2020).

1.4.2.2 EGFR-Inhibitoren

Für die zielgerichtete Therapie gegen den epithelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) sind sowohl monoklonale Antikörper (Cetuximab oder

Panitumumab), als auch sogenannte Small molecules (z.B. Erlotinib, Gefitinib oder Dasatinib) entwickelt worden (Stratigos et al. 2015).

Studien mit einer Monotherapie eines EGFR-Inhibitors konnten Ansprechraten zwischen 25-53% zeigen (Maubec et al. 2011; Foote et al. 2014; Lewis et al. 2012; Jenni et al. 2016; Montaudié et al. 2020).

1.4.2.3 Immuncheckpoint-Inhibitoren

Bisher sind mit Cemiplimab, Pembrolizumab und Nivolumab drei Checkpointinhibitoren zur systemischen Therapie des Plattenepithelkarzinoms in Deutschland zugelassen. Alle drei Antikörper richten sich gegen den Programmed death receptor 1 (PD1) (Zander et al. 2020).

Cemiplimab war als erster Anti-PD1-Antikörper für die Therapie des aCSCC außerhalb von Studien verfügbar. In den Phase I- und Phase II-Studien, die zur Zulassung führten, wurden Ansprechraten von 47-50% erreicht (Migden et al. 2018; Migden et al. 2020; Rischin et al. 2020).

Die Therapie mit Anti-PD-1-Antikörpern ist meist gut verträglich. Typische Nebenwirkungen der Therapie sind Autoimmunphänomene wie beispielsweise eine Colitis, Pneumonitis, Hepatitis oder Hypophysitis, die sich bis zu drittgradigen Nebenwirkungen meist mit Gabe systemischer Steroide kontrollieren lassen (Brahmer et al. 2018; Schneider et al. 2021)

Als prädiktiver Marker für das Therapieansprechen von PD-1-Inhibitoren kann durch eine immunhistochemische Analyse des Tumors die Expression des Programmed death ligand 1 (PD-L1) untersucht werden. Die Bestimmung des Status ist von mehreren Faktoren (u.a. Genetik und T-Zell-Infiltration) abhängig und ist im Hinblick auf die Vorhersage des Therapieansprechens mit etlichen Unsicherheiten behaftet (Ribas and Hu-Lieskovan 2016; Arand 2017; Petersen et al. 2019).

In der Literatur ist bei 20-70% der CSCC die Expression von PD-L1 beschrieben (Goto, Sugita, and Yamamoto 2020). Jedoch wurde der Cutoff zur Unterscheidung zwischen PD-L1-positiven und -negativen CSCC sehr variabel gewählt. Der Anteil PD-L1-positiver CSCC scheint bei Tumoren an sonnenexponierten Arealen bzw. an Hals und Kopf höher zu sein als an der Haut

mit geringer Sonnenexposition. Der positive PD-L1-Status wurde von Goto et al. anhand von mindestens 1% PD-L1-exprimierender Zellen definiert. Einschränkend ist zu beachten, dass sich die beiden Subgruppen teilweise deutlich hinsichtlich des Alters und Geschlechts unterscheiden. (Goto, Sugita, and Yamamoto 2020).

Der Nachweis PD-L1-exprimierender Zellen gilt als Risikofaktor für eine Metastasierung (García-Pedrero et al. 2017; Slater and Googe 2016).

1.4.3 Best Supportive Care

Best Supportive Care (BSC) umfasst Maßnahmen, die auf eine Reduktion der Krankheitssymptome abzielen und eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen sollen. Mögliche Therapieoptionen sind beispielsweise die Gabe von Analgetika oder Antiemetika, antibiotisch wirksamen Therapien, Transfusionen sowie eine psychoonkologische Begleitung der Patienten. Ziel ist es, die optimale interdisziplinäre therapeutische Anbindung mit strukturierter Versorgung für Patienten zu gewährleisten (Sanz Rubiales et al. 2020).

In diesem Kollektiv wurden ausschließlich Patienten der Gruppe des BSC zugeordnet, wenn diese weder eine Radiatio noch eine Elektrochemotherapie oder Systemtherapie erhalten haben.

1.5 Nachsorge und Prävention

Die Tumornachsorge soll im Wesentlichen zwei Zwecken dienen: Es sollen sowohl Rezidive (Lokalrezidiv oder Metastasierung) eines bereits behandelten Hauttumors, als auch neue Hautmalignome möglichst frühzeitig erkannt werden. Die Nachsorge erfolgt deshalb unter Berücksichtigung von Risikofaktoren für ein aCSCC. Die alleinige Orientierung an den Tumorstadien ist nicht ausreichend. Da die meisten Rezidive in den ersten 2 Jahren nach Primärdiagnose auftreten, werden in dieser Zeit engmaschigere Untersuchungen durchgeführt (Leiter, Heppt, et al. 2020) (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Risikoadaptiertes Nachsorgeschema nach Leitlinienempfehlung

(Leiter, Heppt, et al. 2020)

Risikoadaptiertes Nachsorgeschema gemäß S3-Leitlinienempfehlung für das Plattenepithelkarzinom nach R ₀ -Resektion			
	Jahr 1-2	Jahr 3-5	Jahr 6-10
Geringes bis mittleres Risiko	6-monatlich	jährlich	-
Hohes Risiko	3-monatlich	6-monatlich	jährlich

Eine Ganzkörperuntersuchung der Haut mit expliziter Begutachtung von Primärtumorlokalisierung, Intransitstrecke und regionären Lymphknoten im Rahmen der Nachsorgetermine ist obligat. Eine Lymphknotenultraschalluntersuchung sollte zusätzlich bei Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko oder unklarem Tastbefund durchgeführt werden.

In der Leitlinie wird keine generelle Anwendung von Schnittbilddiagnostik empfohlen. Diese sollte nur zur Abklärung suspekter Befunde in der Sonografie, oder bei sonstigem Verdacht auf Metastasen oder ein Rezidiv erfolgen. Dabei können beispielsweise CT, MRT sowie funktionelle Untersuchungen wie FDG-PET/CT oder PET/MRT zur Anwendung kommen.

Darüber hinaus sind die Anleitung zur Selbstuntersuchung und eine psychoonkologische Begleitung essenzielle Bestandteile der Nachsorge (Leiter, Heppt, et al. 2020).

Die wichtigste Maßnahme der Primärprävention besteht in der Reduktion der UV-Exposition. Dies kann durch Vermeidung von Sonnenbaden, Solarien, Arbeit oder Freizeitgestaltung bei direkter Sonneneinstrahlung, sowie durch das Tragen schützender Kleidung, oder Anwendung von Sonnencremes mit hohem Lichtschutzfaktor erreicht werden. Lichtschutz allgemein reduziert das Risiko von zu hoher UV-Exposition bei Aktivität im Freien (Watson, Holman, and Maguire-Eisen 2016).

Die konsequente Anwendung von lichtschützenden Maßnahmen kann auch bei Risikogruppen, wie organtransplantierten Patienten, das Auftreten von AK und Plattenepithelkarzinomen reduzieren (Ulrich et al. 2009).

Zur Vermeidung der Exposition mit sonstigen Kanzerogenen (s.1.2.2) sollten geeignete Maßnahmen zum Arbeitsschutz erfolgen.

Ein wesentlicher Bestandteil der Prävention von Hauttumoren ist das dermatologische Hautscreening, wie es seit 2008 als gesetzliche Kassenleistung ab einem Alter von 35 Jahren angeboten wird (Bundesausschuss 2007). So können Hauttumoren erkannt und Diagnosestellung sowie Therapieeinleitung, besonders im Hinblick auf das Metastasierungsrisiko, frühzeitig erfolgen (Brantsch et al. 2008; Leiter, Heppt, et al. 2020).

Ebenfalls gelten lokale Behandlungen von Aktinischen Keratosen als präventive Maßnahmen zur Reduktion von CSCC (Leiter, Heppt, et al. 2020).

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Primärziele waren

- Beschreibung von **systemischen Therapien**, die Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom verabreicht wurden
- Entsprechend der verabreichten Therapielinie: **Anzahl der Zyklen, Dosis, Start- und Enddatum, sowie Dauer** des Zyklus
- Erhebung der **Gesamttherapiedauer** entsprechend den Therapielinien (DOT)
- Analyse des **Gesamtüberlebens** (OS)

Sekundärziele waren:

- Bestimmung der **Ansprechrate** anhand der RECIST 1.1-Kriterien (ORR)
- Ermittlung der **Ansprechdauer** (DOR)
- Analyse des **Progressionsfreies Überlebens** (PFS)
- Beschreibung **demographischer Merkmale** des Patientenkollektivs
- Identifikation **prognostischer Faktoren**

2 Material und Methoden

2.1 Analyseplan

Die Erstellung des Datensatzes und dessen Auswertung erfolgten anhand eines Analyseplans. Dieser wurde von 2017 bis 2019 durch Prof. Dr. Leiter-Stöppke und Mitarbeitern von Merck Sharp & Dohme, Kenilworth erarbeitet. Er bildete die Grundlage für die Zusammensetzung des Patientenkollektivs, die Dokumentation von Patienten- und Tumorcharakteristika, Therapie, Nachbeobachtung, die Festsetzung von Primär- und Sekundärzielen, sowie die Festlegung der statistischen Analyse (s.2.2-2.7). Die Studie lag der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Tübingen vor und wurde nach Prüfung genehmigt (067/2019BO2 vom 12.03.2019).

2.2 Patientenkollektiv

Von Januar 2007 bis Dezember 2017 wurde in der Universitätshautklinik Tübingen bei 291 Patienten ein fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Die Einstufung zum fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom erfolgte in der Tumorkonferenz (TUK) der Universitätshautklinik und des Comprehensive Cancer Centers (CCC) Tübingen. Patienten mit fortgeschrittenen oder komplizierten Tumorerkrankungen werden dort interdisziplinär von Dermatoonkologen, Dermatochirurgen, internistischen Onkologen, Allgemein-, Mund-Kiefer-Gesichts- und Plastischen Chirurgen, Hals-Nasen-Ohren-Ärzten, Radiologen und Radioonkologen diskutiert sowie eine individuelle Therapieempfehlungen erarbeitet.

Aufgrund von Ein- und Ausschlusskriterien reduzierte sich das Gesamtkollektiv auf das Studienkollektiv (n=59, s. Abbildung 3).

Die **Einschlusskriterien** lauteten wie folgt:

- **Histologisch gesicherte Diagnose eines fortgeschrittenen (lokalen oder metastasierten) Plattenepithelkarzinoms** und
- **Systemische Erstlinientherapie** zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2017

Ausschlusskriterien waren:

- **Immunsuppressive Therapie:** Meist wegen Autoimmunerkrankung oder Z.n. Transplantation (ausgenommen waren Dosen bis 10mg Prednisolonäquivalent/Tag)
- **Hämatookologische Erkrankungen:** Ausgenommen waren nicht behandlungsbedürftige Erkrankungen (v.a. Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL))
- **Simultane Tumorerkrankungen** bis 3 Jahre vor aCSCC-Diagnose: Ausgenommen waren Prostatakarzinome im Frühstadium (T1c/T2a, Gleason Score <6, PSA <10ng/ml, kurative Therapie oder Krankheitsstabilität bis 1 Jahr vor aCSCC-Diagnose), Basalzellkarzinome, geheilte Tumorerkrankungen und Carcinomata in situ
- **Organ- oder Knochenmarktransplantation**
- **Infektionserkrankung** mit HIV oder viraler Hepatitis (B oder C)
- **Hirnmetastasierung**
- **Therapie mit Anti-PD1-Inhibitor**
- Teilnahme an einer **Studie mit systemischer Tumortherapie**
- Alter **unter 18 Jahren**

2.3 Erfassung der Patienten- und Tumorcharakteristika

Die Datenerfassung erfolgte anhand des bestehenden Analyseplans.

Die gesammelten Daten wurden der digitalen Patientenakte entnommen. In der Patientenakte sind sowohl Protokolle der Tumorkonferenz enthalten als auch hausinterne Befunde, sowie Berichte von externen Behandlern. Da die Universitätshautklinik ein überregionales Tumorzentrum darstellt, reisen viele Patienten für Diagnostik und Therapieempfehlung nach Tübingen. Während die initiale Therapie meist am Uniklinikum erfolgt, werden die weiterführenden Therapien und Kontrolluntersuchungen oft heimatnah durchgeführt. Dies führt dazu, dass manche Informationen nicht bei allen Patienten zugänglich waren.

In der digitalen Patientenakte werden folgende Merkmale gespeichert: Name, Alter, Geschlecht, Primärdiagnose mit Datum und Stadium, relevante Begleiterkrankungen, histologische Kriterien, Immunsuppression, Stadium des

aCSCC und Diagnosedatum, Metastasierung, Operabilität, lokale und systemische Therapien, Therapiedauer und -ansprechen und Tod oder letztes Kontaktdaten. Zeiträume wurden in Wochen angegeben, da einige erfasste Zeitspannen weniger als einen Monat betragen und so genauer abgebildet werden konnten. In der Diskussion wurden zur besseren Vergleichbarkeit die Zeitangaben zusätzlich in Monaten angegeben.

Die Stadieneinteilung erfolgte bei allen Patienten retrospektiv anhand der 8. Auflage der AJCC-Klassifikation, die 2017 veröffentlicht wurde. Dies ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit aller Patienten. Der EGFR-Status wurde im untersuchten Kollektiv nicht bestimmt.

Entsprechende Variablen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 26.0 erfasst. Der Datensatz entspricht dem Stand Dezember 2019.

2.4 Erfassung der Therapien

Durchgeführte Operationen wurden sowohl für den Zeitraum vor als auch nach der aCSCC-Diagnose dokumentiert. Radiotherapien wurden mit Start-, Enddatum und Gesamtstrahlendosis (Einheit: Gray/Gy) tabellarisch erfasst.

Zu allen systemischen Erstlinientherapien wurden Art der Therapie (CTx, Cetuximab, Kombination, mit oder ohne begleitende RTx), Name des verabreichten Wirkstoffes, Datum von Start und Ende der Therapie dokumentiert. Wenn vorhanden, wurden das erste Ansprechen, bestes Ansprechen, erster Progress nach Einleitung der Tumortherapie und Grund für verfrühtes Abbrechen der Therapie ebenfalls erfasst.

Die Elektrochemotherapie wurde wie bei Amaral et al. entsprechend der European Standard Operating Procedures on Electrochemotherapy (ESOPE)-Leitlinie in die Analysen der Chemotherapien einbezogen, da die Applikation von Bleomycin, insbesondere in Tübingen, intravenös erfolgt (Gehl et al. 2018; Amaral et al. 2019).

Falls Patienten keine Lokal- oder Systemtherapie erhalten haben, sondern lediglich symptomorientierte Maßnahmen, so wurde dies als Best Supportive Care dokumentiert. Diese Maßnahmen dienen jedoch nur der Symptomlinderung

und Verbesserung der Lebensqualität und sind deshalb von Therapien mit kurativer Absicht abzugrenzen.

2.5 Definition des Therapieansprechens

2.5.1 RECIST 1.1-Kriterien

Das Therapieansprechen wurde anhand der Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 bemessen. Dies ist ein etabliertes Verfahren, welches im Verlauf eine objektive Einschätzung zur Wachstumstendenz von soliden Tumorerkrankungen ermöglicht. Verfahren der Wahl sind CT, PET-CT und MRT. Weitere bildgebende Verfahren, wie z.B. Röntgen oder Sonografie, können hinzugezogen werden, falls CT oder MRT nicht unbedingt erforderlich, nicht verfügbar oder seitens des Patienten nicht gewünscht sind. Dabei werden nach der ersten Bildgebung, die möglichst vor Therapieeinleitung durchgeführt wird, Gewebevermehrungen in Zielläsionen (Targeted lesions (TL)) und Nicht-Zielläsionen (Non-targeted lesions (non-TL)) eingeteilt. Dabei werden die größten Läsionen, jedoch höchstens 2 Zielläsionen je Organ und maximal 5 insgesamt, gezählt. Alle weiteren, kleineren Läsionen werden als non-TL klassifiziert.

Aus dem jeweils längsten Durchmesser (bei Lymphknoten kürzester Achsendurchmesser) der einzelnen Zielläsionen wird eine Summe gebildet und daraus vereinfacht auf die relevante Gesamttumormasse geschlossen. Bei weiteren Staginguntersuchungen kann erneut eine Summe gebildet und mit dem initialen Gesamtdurchmesser verglichen werden. Zur optimalen Vergleichbarkeit sollte dasselbe Bildgebungsverfahren verwendet werden. Nimmt diese Summe im Verlauf um mindestens 20% zu, so spricht man von einem Progress (Progressive disease (PD)). Eine Zunahme um weniger als 20% oder Abnahme um weniger als 30% wird als stabile Erkrankung (Stable disease (SD)) bezeichnet. Eine Reduktion der Gesamttumormasse um mindestens 30% kann als Teilremission (Partial response (PR)) gewertet werden. Nach Verschwinden aller Zielläsionen (bei Lymphknoten reicht eine Verkleinerung des kurzen Achsdurchmessers auf 10mm) und Nicht-Zielläsionen gilt eine

Komplettremission (Complete response (CR)) als erreicht (siehe Abbildung 2) (Eisenhauer et al. 2009).

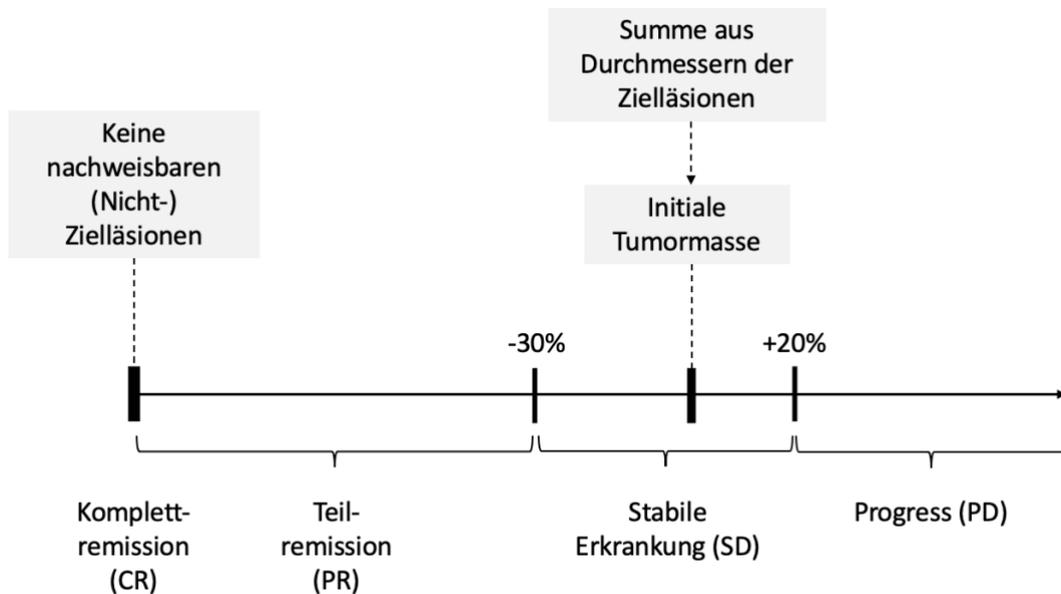


Abbildung 2: Anwendung der RECIST1.1-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens

2.5.2 Ansprechraten

Verfahren der Wahl zur Beurteilung des Therapieansprechens sind die oben genannten RECIST1.1-Kriterien.

In manchen Fällen konnte das Ansprechen jedoch auch klinisch durch die Behandler beurteilt werden, sofern die Dynamik der Tumorentwicklung eindeutig war (v.a. bei Progress, z.B. bei neu aufgetretener kutaner Metastasierung).

Für die systemische Erstlinientherapie wurde das beste Ansprechen mit Datum und wenn vorhanden auch das Datum eines Progresses dokumentiert. Wie bereits unter 2.5.1 beschrieben, wurde bei einem guten Ansprechen mit Rückgang der gesamten Tumormasse eine Komplettremission festgestellt. Verbleibt auch nach erfolgreicher Therapie Resttumorgewebe, welches mindestens um 30% zurückgegangen ist, so spricht man von einer Teilremission. Komplettremission und Teilremission können als ein Ansprechen der Therapie zusammengefasst werden (Overall response (OR)). Die Krankheitskontrollrate (Disease control rate (DCR)) ergibt sich aus dem prozentualen Anteil der

Patienten am Studienkollektiv, die durch die Erstlinie eine Komplett-, Teilremission oder Stabilisierung ihrer Erkrankung erreicht haben.

2.6 Definition der Überlebensanalysen

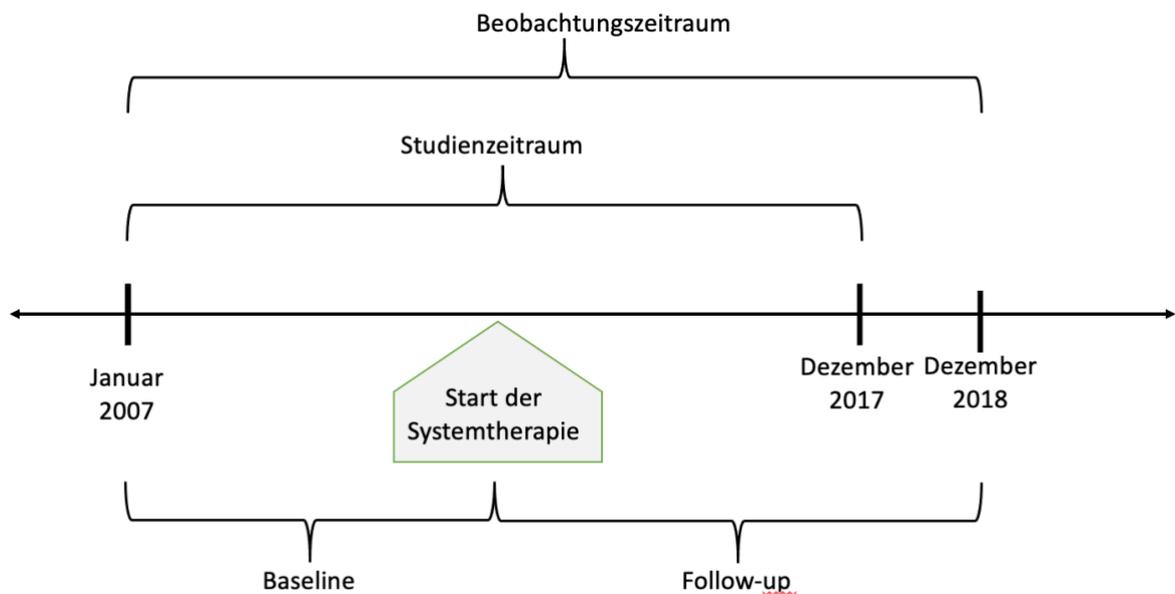


Abbildung 3: Zeitlicher Rahmen der Studie

Auszug aus dem Analyseplan (s. 2.1)

Die Baseline begann mit der Diagnose des Primärtumors und endete mit dem Start der Erstlinientherapie. Follow-up (FU) und Gesamtüberleben (Overall survival (OS)) waren definiert als Zeitspanne zwischen Beginn der Systemtherapie bis zum Datum des Todes, des letzten Kontakts oder Ende des Beobachtungszeitraums (31.12.2018: Ende des Studienzeitraums + 1Jahr Nachbeobachtungszeit) (s. Abbildung 3).

Patienten, die nach Ende des Beobachtungszeitraumes verstorben sind, wurden unabhängig von der Todesursache für die statistische Analyse zensiert.

Die Ansprechdauer (Duration of response (DOR)) wurde für alle Patienten mit Komplett- oder Teilremission erhoben. Dabei wurde die Zeit von erstem Ansprechen (PR oder CR) bis zum ersten Progress berechnet.

Als Progressionsfreies Überleben wird die Zeit bezeichnet, die zwischen erster Krankheitsstabilisierung oder Remission und erstem Progress, Tod (unabhängig von der Ursache) oder Ende des Beobachtungszeitraums liegt. OS, PFS, DOR und DOT wurden in Wochen angegeben.

2.7 Statistische Analyse

Alle Analysen wurden unter Verwendung von IBM SPSS Statistics Version 26.0 (IBM, Chicago, Illinois) durchgeführt. Die Darstellung der Abbildungen 5-12 erfolgte mit Hilfe von Stata Version 15 (Stata Corporation, College Station, Texas).

Numerische, normalverteilte Variablen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung, nicht normalverteilte, numerische Variablen mit Median und Quartilen angegeben.

Für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben wurden Wahrscheinlichkeiten nach 6, 12 und 18 Monaten und unter Angabe des 95%-Konfidenzintervalls geschätzt. Dafür wurden Kaplan-Meier-Analysen verwendet und diese mit dem Log-Rank-Test verglichen. Zusätzlich wurden Hazard Ratios (HR) zum Vergleich der Gruppen berechnet.

Univariate Analysen wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt.

Eine multivariate Analyse wurde aufgrund der geringen Probandenzahl und den daraus resultierenden kleinen Subgruppen nicht in die Arbeit aufgenommen.

Bei allen Analysen wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p=0.05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden von Januar 2007 bis Dezember 2017 291 Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom in der Tumorkonferenz der Universitätshautklinik Tübingen vorgestellt.

209 Patienten erhielten ausschließlich eine Lokalthherapie (n=181) oder Maßnahmen im Sinne des Best Supportive Care (n=28). 82 Patienten unterzogen sich einer systemischen Tumorthherapie. 9 Patienten wurden aufgrund von Immunsuppression, 1 Patient aufgrund einer Virushepatitis, 2 wegen systemischer Therapie einer anderen Tumorentität und 1 weiterer wegen eines Plattenepithelkarzinoms mit Schleimhautbeteiligung aus der Analyse ausgeschlossen. 10 weitere Patienten erhielten Anti-PD-1-Inhibitoren als Erstlinientherapie (5 Cemiplimab, 4 Pembrolizumab, 1 Nivolumab) und wurden deshalb ebenfalls nicht zur Analyse zugelassen (siehe Abbildung 4).

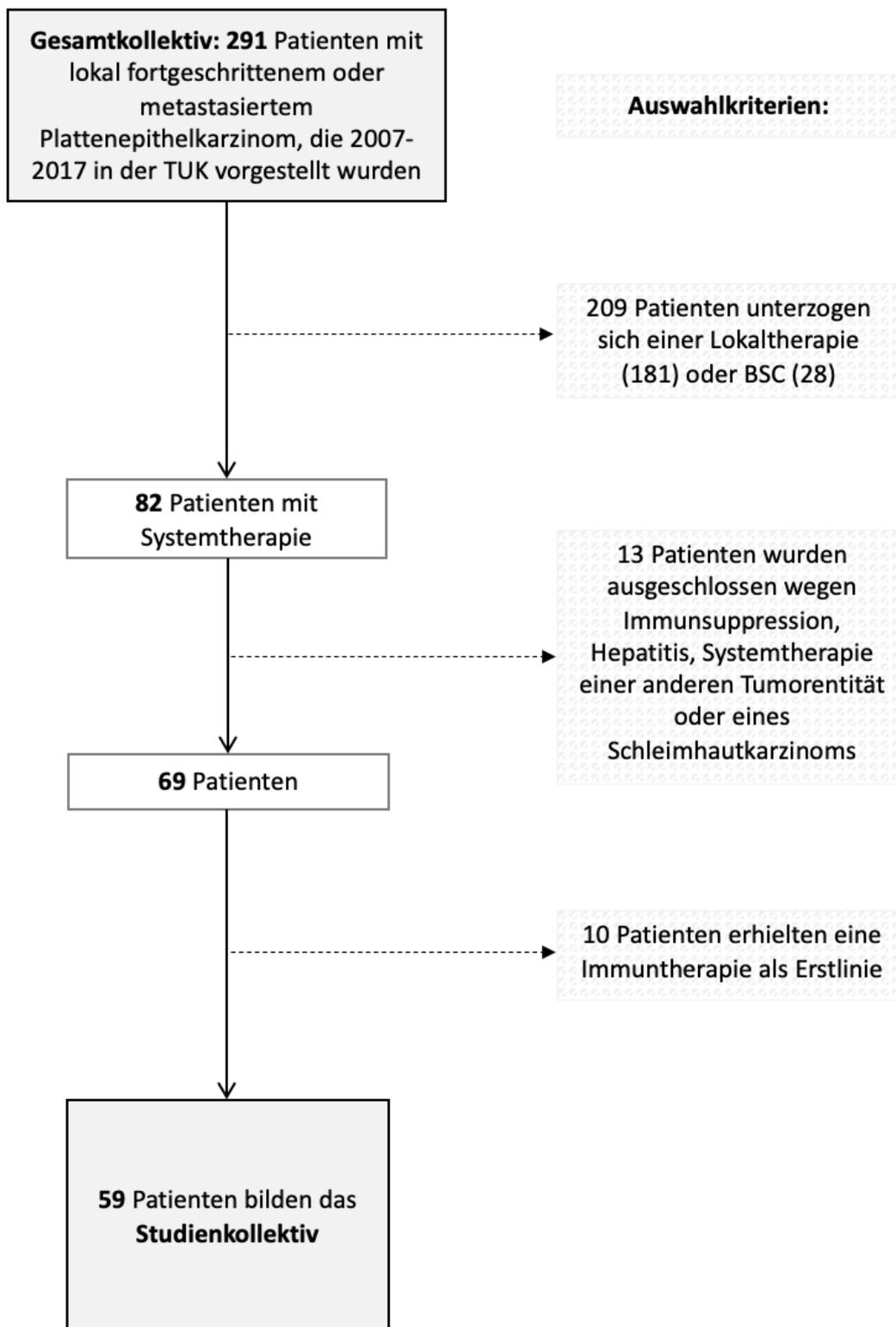


Abbildung 4: Zusammensetzung des Studienkollektivs

(Kramb et al. 2021)

3.1.1 Gesamtkollektiv (n=291)

Das Gesamtkollektiv, das die Diagnose eines aCSCC in der Tumorkonferenz erhalten hat, bestand zu 71,5% aus Männern und hatte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein medianes Alter von 79 Jahren. 79,7% waren über 70 Jahre alt. 20,3% waren immunsupprimiert, die meisten davon aufgrund einer hämatologischen Grunderkrankung (12,7%), gefolgt von sonstigen iatrogenen Gründen (4,8%), wie z.B. einer medikamentösen Therapie bei einer Autoimmunerkrankung. Eine medikamentöse Immunsuppression nach Transplantation erhielten 2,7% der Patienten.

Begleitende Tumorerkrankungen wiesen 23,0% der Patienten auf. 8,2% erhielten deshalb eine Systemtherapie.

Die meisten Tumoren befanden sich am Kopf oder Hals (88,0%). Im Gesicht fanden sich 40,5% der Plattenepithelkarzinome, gefolgt von 17,9% auf der Kopfhaut und 10,0% am Ohr. Daten zur vertikalen Tumordicke waren bei etwa 2/3 der Patienten verfügbar und lagen im Median bei 6,0mm.

Zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose wiesen 41,2% der Patienten Tumoren des Stadiums I oder II auf und 58,7% Tumoren im Stadium III oder IV. Bei der histologischen Aufarbeitung des Tumorgewebes fanden sich in 20,3% ein desmoplastisches Wachstum und in 7,9% eine Infiltration der Perineuralscheide. Eine Sentinellymphknotenbiopsie wurde in 37 Fällen (12,7%) durchgeführt. Hierbei zeigte sich bei 6 (2,1%) eine Mikrometastasierung.

Vor Diagnose des aCSCC wurden 68,4% der Patienten bereits operiert, 1% der Patienten haben eine Radiotherapie erhalten (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Patienten-, Tumor-, und Therapiecharakteristika des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Primärdiagnose (n=291)

Patientencharakteristika	n (%)
Geschlecht	
Männlich	208 (71,5%)
Weiblich	83 (28,5%)

Alter (zum Zeitpunkt der aCSCC-Diagnose)	
Mittelwert (\pm SD(A))	77,24 (+-10,7)
Median [IQR]	79,00 [72; 85]
\leq 70 Jahre	59 (20,3%)
71-80 Jahre	111 (38,1%)
81-90 Jahre	99 (34,0%)
> 90 Jahre	22 (7,6%)
Immunsuppression	
Ja	59 (20,3%)
Nein	232 (79,7%)
Art der Immunsuppression	
Hämatologische Erkrankung	37 (12,7%)
Sonstiger iatrogener Grund	14 (4,8%)
Transplantation	8 (2,7%)
Sonstige (invasive) Tumorerkrankung	
Ja	67 (23,0%)
Nein	224 (77,0%)
Systemtherapie einer sonstigen Tumorerkrankung	
Ja	24 (8,2%)
Nein	267 (91,8%)

Tumorcharakteristika	
Lokalisation	
Obere Extremität	17 (5,8%)
Untere Extremität	16 (5,5%)
Stamm	18 (6,2%)
Kopfhaut	52 (17,9%)
Lippe	25 (8,6%)
Ohr	29 (10,0%)
Lid	5 (1,7%)
Hals	2 (0,7%)
Gesicht	118 (40,5%)
Anogenital	9 (3,1%)
Lokalisation, gruppiert	
Kopf/Hals	256 (88,0%)
Stamm/Extremitäten	35 (12,0%)
Tumordicke	
Mittelwert (\pm SD(A))	7,4 (+-6,4)
Median [IQR]	6,0 [4,0; 9,0]
\leq 6.00 mm	117 (40,2%)
> 6.00mm	110 (37,8%)
Unbekannt	64 (22,0%)
AJCC-Stadium (zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose)	
I/II	120 (41,2%)
III	131 (45,0%)
IV	40 (13,7%)

Desmoplasie	
Ja	59 (20,3%)
Nein	227 (78,0%)
Unbekannt	5 (1,7%)
PNI	
Ja	23 (7,9%)
Nein	261 (89,7%)
Unbekannt	7 (2,4%)
SLNB	
Ja	37 (12,7%)
Nein	254 (87,3%)
Mikrometastasierung in SLNB (n=37)	
Ja	6 (2,1%)
Nein	31 (10,7%)
Therapie vor Diagnose des aCSCC	
Operabler Primärtumor	
Ja	199 (68,4%)
Nein	92 (31,6%)
Adjuvante RTx	
Ja	3 (1%)
Nein	288 (99%)

Zum Zeitpunkt der aCSCC-Diagnose befanden sich 50,2% der Patienten in Stadium III und 49,8% in Stadium IV. 58,8% der Tumoren waren lokal fortgeschritten und 41,2% metastasiert. Tumoren, die sowohl lokal fortgeschritten als auch metastasiert waren, wurden bei der Datenauswertung ausschließlich als metastasierte Plattenepithelkarzinome gezählt. 37,5% des Gesamtkollektivs metastasierten in regionale Lymphknoten oder in Form von Satelliten- oder Intransitmetastasen, 11 Patienten (3,8%) wiesen Fernmetastasen auf. Bis zum

Ende des Beobachtungszeitraums entwickelten sich bei insgesamt 49 Patienten (16,8%) Fernmetastasen.

Nach Vorstellung in der Tumorkonferenz unterzogen sich 75,6% der Patienten einer Operation und 49,8% einer Strahlentherapie. Gründe gegen einen operativen Eingriff waren inoperable Befunde (14,4%), Wunsch des Patienten (4,1%), sonstige (3,1%) oder Komorbiditäten (2,7%).

82 (28,2%) Patienten erhielten eine systemische Erstlinientherapie und 28 Patienten (9,6%) wurden im Sinne des Best Supportive Care behandelt (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Tumor- und Therapiecharakteristika des Gesamtkollektivs ab aCSCC-Diagnose, bis Ende des Beobachtungszeitraums (n=291)

Tumorcharakteristika		n (%)
AJCC-Stadium		
III		146 (50,2%)
IV		145 (49,8%)
Gruppe bei Diagnose des aCSCC		
laCSCC		171 (58,8%)
mCSCC		120 (41,2%)
Art der Metastasierung		
lokoregionär inkl. LN		109 (37,5%)
Fernmetastasierung		11 (3,8%)
Fernmetastasierung		
Bei aCSCC-Diagnose		11 (3,8%)
Bis Ende des Beobachtungszeitraums		49 (16,8%)
Therapie nach aCSCC-Diagnose**		
Operation		
Ja		220 (75,6%)
Nein		71 (24,4%)
Grund gegen Operation		
Inoperabler Tumor		42 (14,4%)
Patientenwille		12 (4,1%)
Sonstige		9 (3,1%)
Komorbiditäten		8 (2,7%)
RTx		
Ja		145 (49,8%)
Nein		146 (50,2%)

Systemtherapie	
Ja	82 (28,2%)
Nein	209 (71,8%)
BSC	
Ja	28 (9,6%)
Nein	263 (90,4%)

** inklusive der Patienten mit multimodalen Therapiekonzepten

3.1.2 Studienkollektiv (n=59)

Letztlich bildeten 59 Patienten, die entweder mit Chemotherapeutika, Cetuximab oder der Kombination aus beiden behandelt wurden, das endgültige Studienkollektiv.

Diese Gruppe bestand zu 83.1% aus Männern und zu 16.9% aus Frauen. Das mediane Alter bei Diagnose des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms war 76 Jahre (IQR=[71; 80]). 78% waren zu diesem Zeitpunkt älter als 70 Jahre. Die meisten Tumoren befanden sich an Hals oder Kopf (78.0%), deutlich weniger an Stamm oder Extremitäten (22,0%). Die häufigste Tumorlokalisation stellte das Gesicht dar (n=23, 39.0%). Die mediane Tumordicke betrug 6.1mm (IQR=[3.8; 10.0]). Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose befanden sich 27.1% der Patienten in Stadium I oder II, 47.5% in Stadium III und 25.4% in Stadium IV. Desmoplastisches Wachstum konnte in 27.1% der Primärtumoren nachgewiesen werden und 11.9% wiesen Merkmale einer Perineuralscheideninfiltration auf. Bei 3 Patienten (5.1%) wurde mindestens ein Sentinellymphknoten biopsiert, dabei fand sich in einem Fall (1.7%) eine Mikrometastase.

Vor Beginn der Systemtherapie waren 96.6% der Patienten voroperiert und 50.8% wurden bereits bestrahlt (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Patienten- und Tumorcharakteristika des Studienkollektivs (n=59)

(Kramb et al. 2021)

Patientencharakteristika		n (%)
Geschlecht		
Männlich		49 (83,1%)
Weiblich		10 (16,9%)
Alter (bei aCSCC-Diagnose)		
Mittelwert (\pm SD(A))		74 (+-9,8)
Median [IQR]		76 [71; 80]
\leq 70 Jahre		13 (22%)
71-80 Jahre		33 (56%)
81-90 Jahre		13 (22%)
Tumorcharakteristika		
Lokalisation		
Obere Extremität		4 (6,8%)
Untere Extremität		3 (5,1%)
Stamm		3 (5,1%)
Kopfhaut		13 (22%)
Lippe		6 (10,2%)
Ohr		3 (5,1%)
Hals		1 (1,7%)
Gesicht		23 (39,0%)
Anogenital		3 (5,1%)
Lokalisation, gruppiert		
Kopf/Hals		46 (78,0%)
Stamm/Extremitäten		13 (22,0%)

Tumordicke	
Median [IQR]	6,1 [3,8; 10,0]
≤ 6.00 mm	19 (32,2%)
> 6.00mm	20 (33,9%)
Unbekannt	20 (33,9%)
AJCC-Stadium des Primärtumors	
I/II	16 (27,1%)
III	28 (47,5%)
IV	15 (25,4%)
Desmoplasie	16 (27,1%)
PNI	7 (11,9%)
SLNB	3 (5,1%)
Mikrometastasierung	1 (1,7%)
Therapie vor Systemtherapie	
Operation	
ja	57 (96,6%)
Nein	2 (3,4%)
RTx	
Ja	30 (50,8%)
Nein	29 (49,2%)

Bei Vorstellung im Tumorboard waren 13 (22%) der Patienten im Stadium III und 46 (78%) im Stadium IV. 28 (47,5%) hatten lokal fortgeschrittene Tumorerkrankungen, 8 (13,6%) wurden als operabel eingestuft. 31 (52,6%) wiesen bereits lokoregionäre, Lymphknoten-, oder Fernmetastasierung auf, wovon 6 (10,2%) Patienten als noch operabel eingestuft wurden.

Bei 5 (8,5%) der 31 Patienten wurden bereits Fernmetastasen diagnostiziert (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Tumorcharakteristika zum Zeitpunkt der aCSCC-Diagnose (n=59)

(Kramb et al. 2021)

Tumorcharakteristika	n (%)
AJCC- Stadium	
III	13 (22%)
IV	46 (78%)
Art des aCSCC	
laCSCC	28 (47,5%)
Operabel	8 (13,6%)
Inoperabel	20 (33,9%)
mCSCC	31 (52,6%)
Operabel	6 (10,2%)
Inoperabel	25 (42,4%)
Art der Metastasierung	
LN oder lokoregionär	26 (44,1%)
Fernmetastasierung*	5 (8,5%)

*Patienten mit LN/lokoregionärer und Fernmetastasierung wurden ausschließlich zur Gruppe der Fernmetastasierung gezählt

Die mediane Dauer zwischen Diagnose des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms bis zur Einleitung der Systemtherapie betrug 28 Wochen (IQR=[14; 65]).

Zu Beginn der Systemtherapie befanden sich 2 Patienten (3.4%) im Stadium III, die restlichen 57 Patienten (96.6%) im Stadium IV.

In 16 Fällen (27.1%) waren die Tumoren lokal fortgeschritten, bei 43 Patienten (72.9%) wurden Metastasen nachgewiesen. 26 (44.1%) hatten lokoregionäre oder Lymphknotenmetastasen. 17 (28.8%) entwickelten bis dato Fernmetastasen, 12 (20.3%) davon viszeral (Lunge, Leber, Knochen) und 5 (8.5%) in Weichgewebe (Muskel, Haut oder ferne Lymphknoten). Zu diesem Zeitpunkt war kein Tumor mehr kurativ operabel (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Tumorcharakteristika zu Beginn der Erstlinien-Systemtherapie (n=59)

(Kramb et al. 2021)

Tumorcharakteristika	n (%)
Mediane Zeit von aCSCC-Diagnose bis zum Beginn der 1L (in Wochen)	28 [14;65]
AJCC-Stadium	
III	2 (3,4%)
IV	57 (96,6%)
Art des aCSCC	
laCSCC	
Operabel	-
Inoperabel	16 (27,1%)
mCSCC	
Operabel	-
Inoperabel	43 (72,9%)
Art der Metastasierung	
LN oder lokoregionär	26 (44,1%)
Fernmetastasierung	17 (28,8%)
Viszeral	12 (20,3%)
Weichgewebe	5 (8,5%)

3.2 Beschreibung der Systemtherapien

Insgesamt erhielten 23 von 59 Patienten (39,0%) eine Chemotherapie-basierte Behandlung, 20 Patienten (33,9%) eine Systemtherapie mit dem EGFR-Inhibitor Cetuximab und 16 weitere (27,1%) eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Cetuximab. Cetuximab wurde als einziger EGFR-Inhibitor verabreicht.

Patienten, die sich einer zusätzlichen Radiotherapie unterzogen haben (n=13, 22,0%) erhielten diese meist in Form einer Radiochemotherapie (n=11, 18,6%). Die Kombination von Bestrahlung mit Cetuximab oder mit der Kombinationstherapie (jeweils n=1, 0,02%) war selten.

Im Rahmen der Systemtherapien ohne zusätzliche Bestrahlung (n=46, 78,0%) wurde Cetuximab am häufigsten verabreicht (n=19, 32,2%), gefolgt von Kombinationstherapie (n=15, 25,4%) und zytotoxischer Chemotherapie (n=12, 20,3%).

Alle verabreichten Therapeutika wurden in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Verteilung der Systemtherapien innerhalb der Erstlinien-Systemtherapie (n=59)

(Kramb et al. 2021)

	n=59	%
CTx	23	39,0%
Cetuximab	20	33,9%
CTx +Cetuximab	16	27,1%
Ohne RTx:	n=46	
Cetuximab	19	32,2%
Bleomycin	3	5,1%
Capecitabin	4	6,8%
Carboplatin + Gemcitabin	1	1,7%
Cisplatin + 5-FU	1	1,7%
Cisplatin + Doxorubicin	1	1,7%
Cisplatin + 5-FU + Paclitaxel	1	1,7%
Paclitaxel	1	1,7%
Carbo-/Cisplatin + Cetuximab	9	15,3%
Cisplatin + 5-FU + Cetuximab	2	3,4%
Paclitaxel + Cetuximab	4	6,8%
Mit RTx:	n=13	
5-FU + Mitomycin	2	3,4%
Cisplatin	8	13,6%
Cisplatin + 5-FU	1	1,7%
Cetuximab	1	1,7%
Carboplatin + Cetuximab	1	1,7%

3.3 Therapieansprechen

Daten zum Therapieansprechen fehlten bei 3 von 59 Patienten. Sämtliche erhobenen Ansprechraten beziehen sich somit auf eine Kollektivgröße von n=56. Bei 47/56 (83,9%) Patienten erfolgte die Beurteilung des Ansprechens anhand bildgebender Verfahren und RECIST1.1, bei 9/56 durch die Behandler anhand klinischer Kriterien.

Das Follow-up für diese Population lag bei 52,0 Wochen (IQR=[27,0; 97,0]), die mediane Therapiedauer bei 8,0 Wochen (IQR=[5,0; 16,0]).

Bei 8 Patienten (14,3%) konnte durch die Systemtherapie eine Teil- oder Komplettremission erreicht werden. Insgesamt 30 (53,6%) erreichten durch die Therapie mindestens eine Stabilisierung ihrer Erkrankung. Bei 26 Patienten (46,4%) konnte ein Tumorprogress nicht verhindert werden (s. Tabelle 13).

Für die weiteren Analysen wurden Subgruppen gebildet und diese miteinander verglichen:

3.3.1 Lokal fortgeschrittene vs. metastasierte Plattenepithelkarzinome

Lokal fortgeschrittene Karzinome wurden mit metastasierten Tumoren verglichen. Hier ergaben sich beim Therapieansprechen keine wesentlichen Unterschiede. Lediglich eine höhere DCR (57,1% versus 42,9%) und niedrigere PD (42,9% versus 57,1%) zugunsten der metastasierten Tumoren war zu beobachten.

3.3.2 Chemotherapie vs. Cetuximab vs. Chemotherapie+Cetuximab

Ebenfalls verglichen wurden die 3 Therapiekonzepte Chemotherapie, EGFR-Inhibitoren und Kombinationstherapie aus beiden. Die Ansprechraten unterschieden sich am stärksten zwischen der CTx- und der Cetuximab-Gruppe. Während ORR und DCR mit einer Chemotherapie bei 17,4% und 60,9% lagen, konnte die Cetuximab-Gruppe nur eine ORR von 10,5% und eine DCR von 42,1% aufweisen. Die Anzahl der Patienten mit Progress unter Therapie mit EGFR-Inhibitor war entsprechend höher (57,9%) als bei der CTx-Gruppe (39,1%).

3.3.3 Ohne vs. mit Radiotherapie

Weiter wurden Patienten mit begleitender Radiotherapie mit denen verglichen, die ausschließlich mit einer Systemtherapie behandelt wurden. Die Subgruppe ohne Bestrahlung wies eine bessere Komplett- oder Teilremission auf (ORR 16.3% versus 7.7%), jedoch zeigten die bestrahlten Patienten eine deutlich bessere Krankheitsstabilisierungsrate (DCR 76.9% vs. 46.5%). Ohne RTx war ein Progress häufiger (53,5%) als mit RTx (23,1%).

Tabelle 13: Daten von 56/59 Patienten, bei denen Informationen zum Tumoransprechen vorlagen (n=56)

(Kramb et al. 2021)

	n=56*	%
Medianes FU [IQR], in Wochen	52,0 [27,0; 97,0]	-
Mediane DOT [IQR], in Wochen	8.0 [5.0; 16.0]	-
Gesamtes Studienkollektiv	56	
ORR (CR/PR)	8	14,3%
DCR (CR/PR/SD)	30	53,6%
PD (PD)	26	46,4%
laCSCC	14	
ORR	2	14,3%
DCR	6	42,9%
PD	8	57,1%
mCSCC	42	
ORR	6	14,3%
DCR	24	57,1%
PD	18	42,9%
CTx	23	
ORR	4	17,4%
DCR	14	60,9%
PD	9	39,1%
Cetuximab	19	
ORR	2	10,5%
DCR	8	42,1%
PD	11	57,9%

CTx + Cetuximab	14	
ORR	2	14,3%
DCR	8	57,1%
PD	6	42,9%
1L mit RTx	13	
ORR	1	7,7%
DCR	10	76,9%
PD	3	23,1%
1L ohne RTx	43	
ORR	7	16,3%
DCR	20	46,5%
PD	23	53,5%

* n=3/59 Patienten ohne Daten zum Therapieansprechen wurden ausgeschlossen.

3.4 Überlebensanalysen

Das mediane Gesamtüberleben aller 59 Patienten lag bei 52.0 (IQR=[27.0; 97.0]), das Progressionsfreie Überleben bei 15.0 (IQR=[8.0; 42.0]) Wochen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 8.0 (IQR=[5.0; 16.0]) Wochen (s. Abbildung 5 und 6). Nach 6, 12 und 18 Monaten waren jeweils noch 71,7% (95% CI: 59,9-83,5), 49,4% (95% CI: 36,1-62,7) und 37,8% (95% CI: 24,9-50,7) am Leben. Ein Progressionsfreies Überleben zeigte sich bei 40,6% (95% CI: 27,9-53,3) nach 6, bei 17,7% (95% CI: 7,7-27,7) nach 12 und bei 10,6% (95% CI: 2,6-18,6) nach 18 Monaten (s. Tabelle 14).

Auch die Überlebensanalysen wurden für die einzelnen Subgruppen separat durchgeführt:

3.4.1 Lokal fortgeschrittene vs. metastasierte Plattenepithelkarzinome

Im medianen Gesamtüberleben ergab sich zwischen mCSCC und laCSCC kein signifikanter Unterschied (52.0 (IQR= [28.0; 124.0]) vs. 45.0 (IQR= [23.0; 94.0]), p=0.402, HR 0.76) (s. Abbildung 7).

Auch im Progressionsfreien Überleben unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (15.0 (IQR= [9.0; 48.0]) versus 14.0 (IQR= [7.0; 30.0]), p=0.185, HR 0.70, s. Abbildung 7 und 8) (s. Abbildung 8).

3.4.2 Chemotherapie vs. Cetuximab vs. Chemotherapie+Cetuximab

Bei den Überlebensanalysen zeigte sich der größte Unterschied zwischen Patienten mit Chemotherapie und derer, die mit Cetuximab behandelt wurden, wobei die CTx-Patienten das längste OS und PFS aufwiesen. Weder im OS ($p=0.059$, HR 0.46), noch im PFS ($p=0.059$, HR 0.49) gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (s. Abbildung 9 und 10).

3.4.3 Ohne vs. mit Radiotherapie

Eine zusätzliche Radiotherapie führte zu einem signifikanten Unterscheid im Gesamtüberleben (124.0 (IQR=[37; -]) versus 49 (IQR=[23.0; 87.0]) Wochen, $p=0.014$, HR 0.41) und Progressionsfreien Überleben (35 (IQR=[16.0; 130.0]) versus 14 (IQR=[14.0; 39.0]) Wochen, $p=0.009$, HR 0.42) (s Abbildung 11 und 12).

Tabelle 14: Überlebensanalysen der Patienten mit Erstlinien-Systemtherapie (n=59)

(Kramb et al. 2021)

(n=59)	OS	PFS	DOT
Median, Wochen [IQR]	52.0 [27.0; 97.0]	15.0 [8.0; 42.0]	8.0 [5.0; 16.0]
6 Monate, % (95% CI)	71,7 (59,9-83,5)	40,6 (27,9-53,3)	
12 Monate, % (95% CI)	49,4 (36,1-62,7)	17,7 (7,7-27,7)	
18 Monate, % (95% CI)	37,8 (24,9-50,7)	10,6 (2,6-18,6)	

mCSCC (n=43)			
Median, Wochen [IQR]	52.0 [28.0; 124.0]	15.0 [9.0; 48.0]	8.0 [5.0; 16.0]
laCSCC (n=16)			
Median, Wochen [IQR]	45.0 [23.0; 94.0]	14.0 [7.0; 30.0]	6.0 [4.0; 16.0]
1L mit RTx (n=13)			
Median, Wochen [IQR]	124.0 [37; -]	35 [16.0; 130.0]	6.0 [5.0; 6.0]
1L ohne RTx (n=46)			
Median, Wochen [IQR]	49 [23.0; 87.0]	14 [14.0; 39.0]	11.0 [5.0; 17.0]
CTx (n=23)			
Median, Wochen [IQR]	65.0 [32.0; 143.0]	37.0 [11.0; 70.0]	6.0 [4.0; 9.0]
Cetuximab (n=20, inkl. n=1 mit RTx)			
Median, Wochen [IQR]	24.0 [11.0; 80.0]	14 [8.0; 23.0]	12.5 [6.25; 19.75]
CTx + Cetuximab (n=16)			
Median, Wochen [IQR]	78.0 [45.0; 93.0]	15.0 [9.0; 34.0]	10.5 [4.0; 20.75]

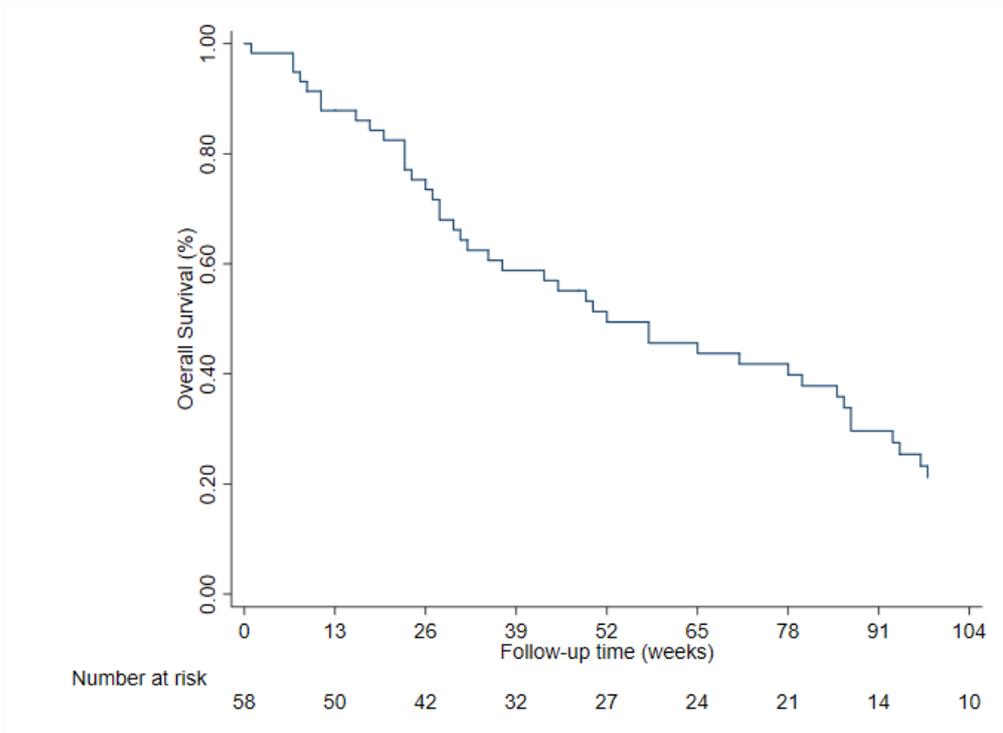


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (n=59)

(Kramb et al. 2021)

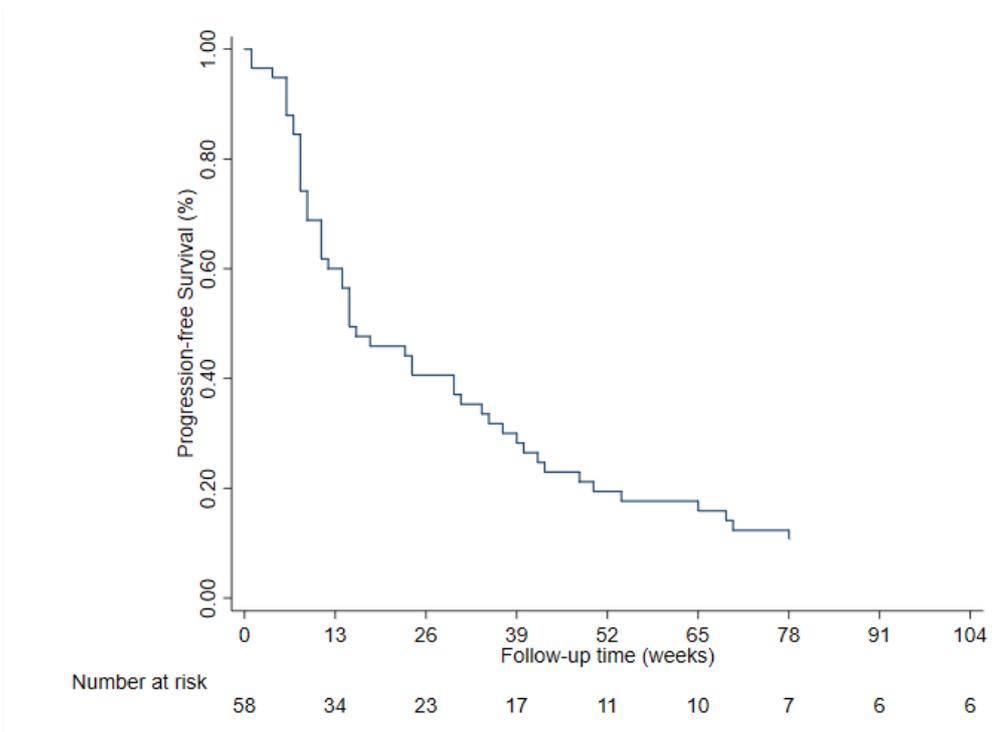


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse des Progressionsfreien Überlebens (n=59)

(Kramb et al. 2021)

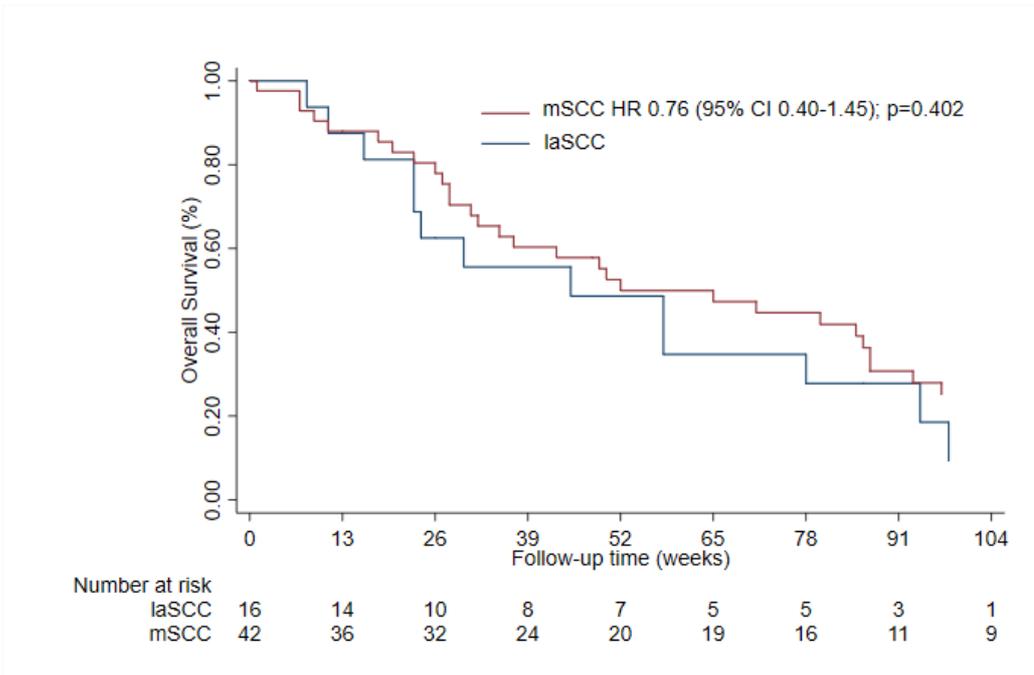


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens von mCSCC und laCSCC

(Kramb et al. 2021)

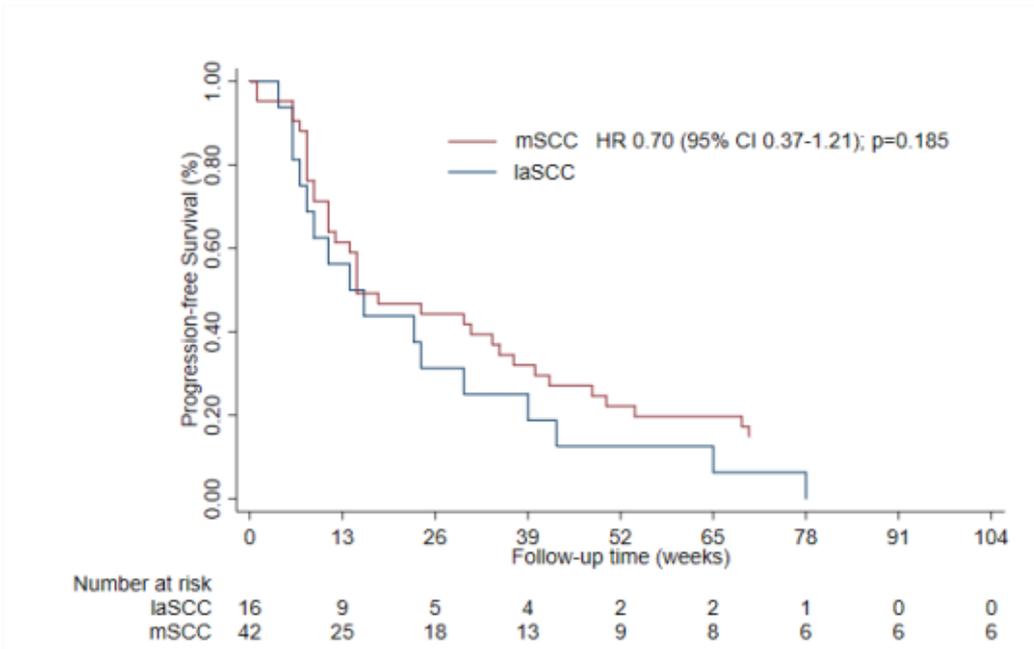


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse des Progressionsfreien Überlebens von mCSCC und laCSCC (n=59)

(Kramb et al. 2021)

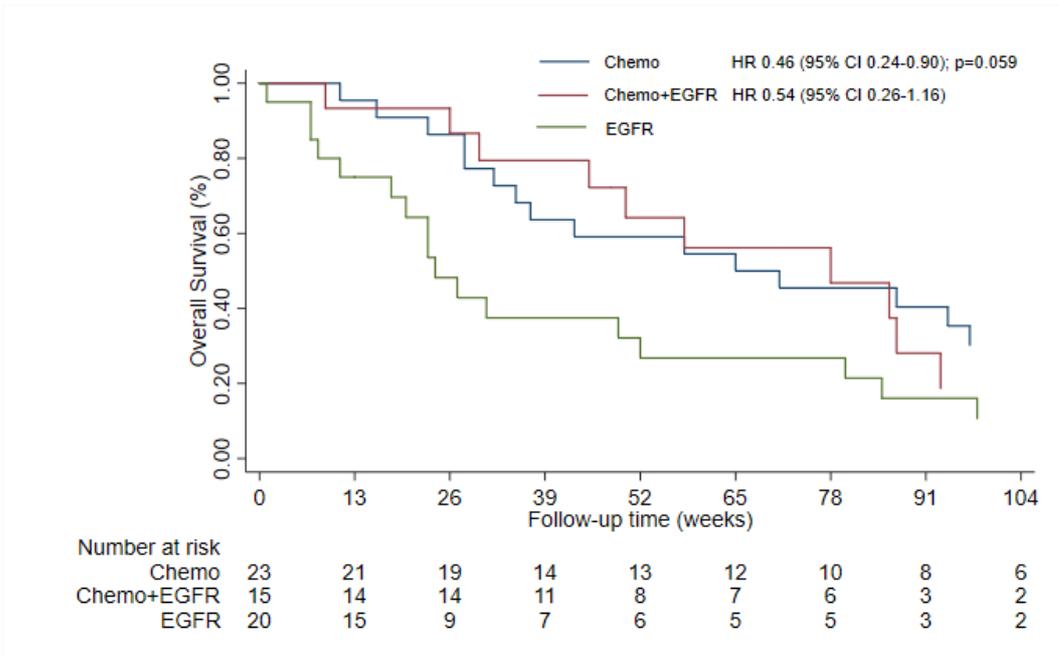


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens von Chemotherapie, Cetuximab und Kombinationstherapie (n=59)

(Kramb et al. 2021)

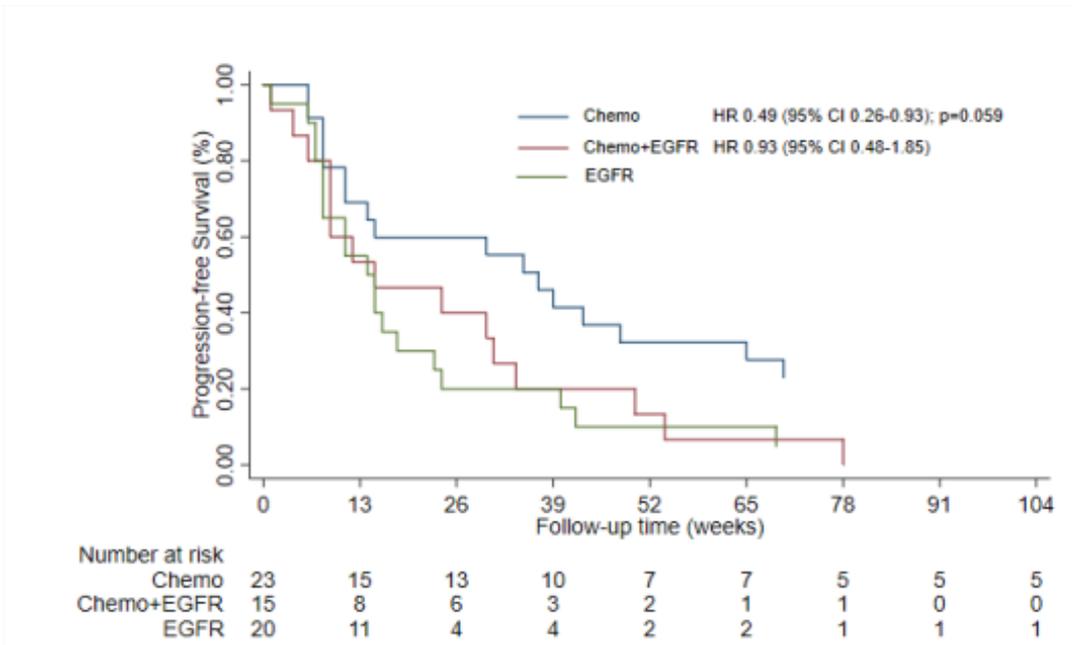


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse des Progressionsfreien Überlebens von Chemotherapie, Cetuximab und Kombinationstherapie (n=59)

(Kramb et al. 2021)

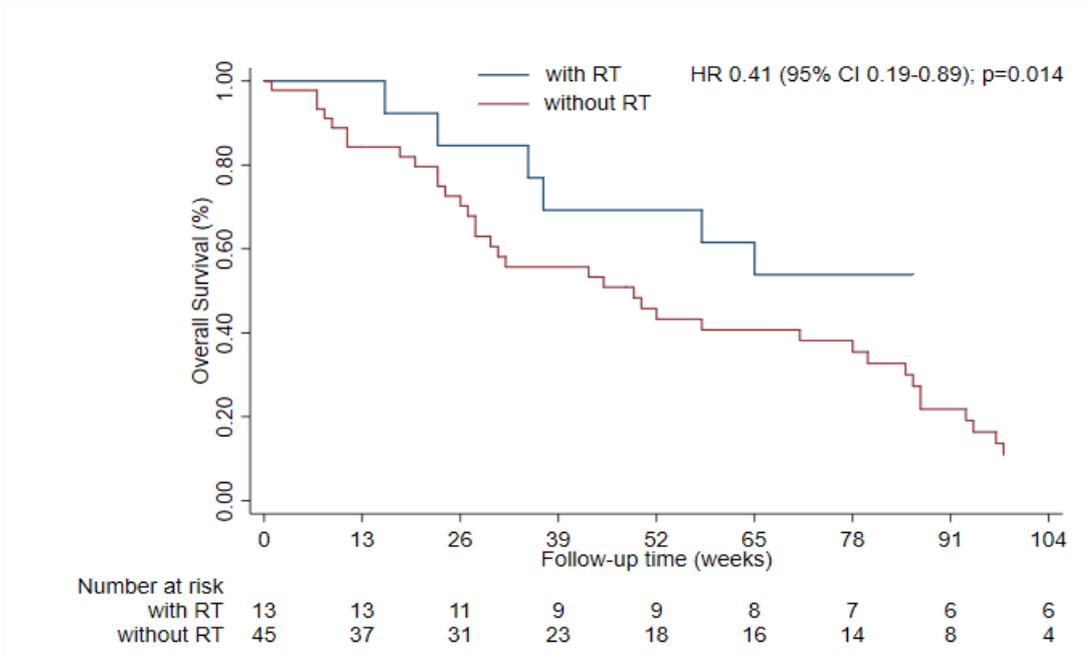


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens mit und ohne Radiotherapie (n=59)

(Kramb et al. 2021)

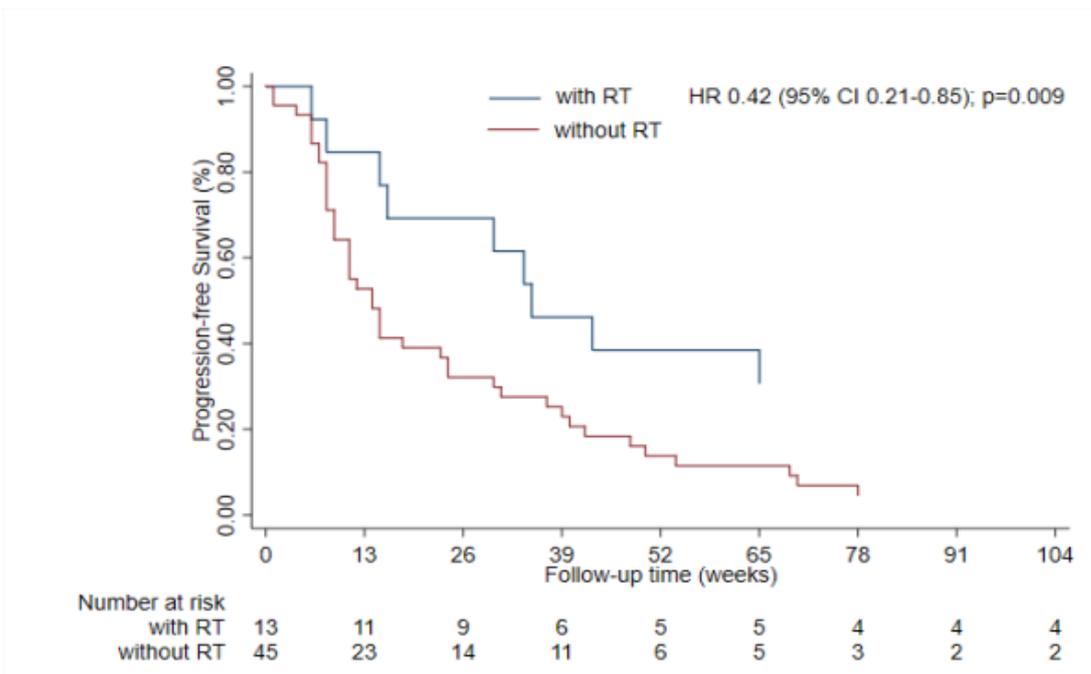


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse des Progressionsfreien Überlebens mit und ohne Radiotherapie (n=59)

(Kramb et al. 2021)

3.5 Subgruppenvergleich mit oder ohne Radiotherapie mittels univariater Analyse der Patienten- und Tumorcharakteristika

Aufgrund des signifikanten Unterschiedes im OS und PFS der Patienten mit bzw. ohne Radiotherapie wurde zur Untersuchung von möglichen Confoundern eine univariate Subgruppenanalyse durchgeführt.

In beiden Gruppen wurden Geschlecht, Alter, Lokalisation, vertikale Tumordicke, Desmoplasie, perineurale Infiltration und Tumorstadium verglichen.

Im Vergleich der beiden Patientengruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied bei der Tumordicke ($p=0.269$), desmoplastischem Wachstum ($p=0.710$), perineuraler Infiltration ($p=0.657$), Lokalisation ($p=0,584$), Geschlecht ($p=0.865$), oder dem Tumorstadium ($p=0.982$).

Jedoch unterschieden sich die Gruppen signifikant hinsichtlich ihrer Altersverteilung ($p=0.044$) (s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Univariate Analyse der Patienten- und Tumorcharakteristika (mit oder ohne RT) mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($n=59$)

Untersuchtes Merkmal	Verglichene Gruppen	p-Wert
Vertikale Tumordicke	$\leq / > 6\text{mm}$	$p=0.269$
Desmoplasie	Ja/nein	$p=0.710$
Perineurale Infiltration	Ja/nein	$p=0.657$
Lokalisation	Ja/nein	$p=0.584$
Geschlecht	männlich/weiblich	$p=0.865$
Altersgruppe	≤ 70 vs. 71-80 vs. 81-90	$p=0.044$
Stadium	III vs. IV	$p=0.982$

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 291 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom untersucht, von denen 82 im Verlauf eine systemische Therapie erhielten. Nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden 59 Patienten in die abschließende Analyse einbezogen. Vorrangiges Ziel dieser Arbeit ist die Beschreibung der Systemtherapien, welche Patienten vor Zulassung der Immuncheckpoint-Inhibitoren zwischen 2007-2017 in der Universitätsklinik Tübingen erhalten haben.

4.1 Patientenkollektive, Tumor- und Therapiecharakteristika

4.1.1 Patientenkollektive

Das mediane Alter von Gesamt- und Studienkollektiv (79 und 76 Jahre) entspricht etwa dem Altersdurchschnitt ähnlicher Kollektive (Cowe et al. 2020; Hillen et al. 2018; Amaral et al. 2019). Das Durchschnittsalter von 70 Jahren bei Erstmanifestation wurde erwartungsgemäß überschritten, da in dieser Arbeit Patienten mit bereits fortgeschrittenen CSCC dokumentiert wurden und anzunehmen ist, dass bei einigen Patienten die Erstdiagnose bereits zu einem früheren Zeitpunkt gestellt wurde (Leiter, Heppt, et al. 2020; Leiter, Keim, and Garbe 2020).

Männer waren in beiden Kollektiven (71,5% und 83,1%) deutlich häufiger betroffen als Frauen, was ebenfalls in der Literatur beschrieben wurde (Leiter, Heppt, et al. 2020).

Mit 20,3% des Gesamtkollektivs war ein erheblicher Anteil der Patienten aus unterschiedlichen Gründen immunsupprimiert. Besonders diese Patienten sind aufgrund ungünstigerer Verläufe mit aggressivem Wachstum und früher Progression auf eine wirksame Systemtherapie in fortgeschrittenen Stadien angewiesen. Nach Organtransplantation und bei Autoimmunerkrankung, die einer immunsuppressiven Therapie bedarf, ist eine Immuntherapie hinsichtlich des Abstoßungsrisikos bzw. der Verschlechterung der Autoimmunerkrankung sorgfältig mit dem Patienten gemeinsam abzuwägen. Das Risiko einer

Transplantatabstoßung kann, durch Immunsuppression mittels mTOR-Inhibitor, sowie einer dreifachen Immunsuppression, gesenkt werden. Trotz Abstoßungsrisiko ist ein längeres Gesamtüberleben mit Immuncheckpointblockade beobachtet worden (Murakami et al. 2021; Rzeniewicz et al. 2021; Tsung, Worden, and Fontana 2021).

Ebenfalls mit erheblichem Anteil von 23,0% wiesen Patienten zusätzlich andere Tumorerkrankungen auf. Dies ist vermutlich auf das hohe Lebensalter und das damit steigende allgemeine Lebenszeitrisiko für maligne Erkrankungen zurückzuführen. Nur ein geringer Anteil (8,2%) erhielt deshalb eine Systemtherapie. Grund dafür können eine suffiziente Therapie durch lokale Maßnahmen, der Patientenwille, oder altersbedingte Therapielimitationen sein.

4.1.2 Tumorcharakteristika

Die Verteilung der CSCC in Gesamt- und Studienkollektiv unterschieden sich nicht wesentlich. Am häufigsten fanden sich in beiden Gruppen Tumoren im Gesicht und an der Kopfhaut (40,5% und 17,9% vs. 39,0% und 22,0%). Eine Manifestation an Hals oder Kopf war wesentlich häufiger als am sonstigen Integument (88,0% vs. 78,0%) und konnte ähnlich in anderen Kollektiven beobachtet werden (Amaral et al. 2019; Hillen et al. 2018). Dies ist vor allem auf die höhere Sonnenexposition und den geringeren Textilschutz als an Stamm und Extremitäten zurückzuführen.

Mit 37,8% und 33,9% wiesen Gesamt- und Studienkollektiv eine vertikale Tumordicke von über 6mm auf, welche als unabhängiger prognostischer Faktor für ein aCSCC gilt (Leiter, Heppt, et al. 2020). Es ist anzunehmen, dass der tatsächliche prozentuale Anteil an Patienten mit hoher Tumordicke größer ist, da bei jeweils 22,0% und 33,9% diesbezüglich keine Daten vorlagen.

Im Vergleich der Primärtumorstadien zeigte sich eine ungünstigere Verteilung im Studienkollektiv. Während anteilig annähernd gleich viele Patienten bei Erstdiagnose einen Tumor im Stadium III aufwiesen, wurden bei 27,1% ein CSCC im Stadium I/II (41,2% im Gesamtkollektiv), jedoch bei 25,4% im Stadium IV (13,7% im Gesamtkollektiv) diagnostiziert. Eine ungünstigere Verteilung der

Tumorstadien im Studienkollektiv war bei späterer Notwendigkeit einer systemischen Therapie zu erwarten.

Auch das Vorliegen weiterer histologischer Risikofaktoren wie einer Desmoplasie (27,1% vs. 20,3% im Gesamtkollektiv) oder PNI (11,9% vs. 7,9% im Gesamtkollektiv) war im Studienkollektiv erwartungsgemäß häufiger.

Die Biopsie der Sentinellymphknoten erfolgte bei einem geringeren Anteil des Studienkollektivs im Vergleich zum Gesamtkollektiv (5,1% vs. 12,7%), jedoch zeigten sich dabei häufiger Mikrometastasen (1,7% vs. 2,1%). Aufgrund der wenigen und uneinheitlichen Daten zur SLNB beim CSCC wird die SLNB bisher nicht regelhaft empfohlen oder durchgeführt. Der Anteil der Patienten, die vor Vorstellung in der Tumorkonferenz operiert oder bestrahlt wurden, war im Studienkollektiv jeweils größer (Operation: 96,6% vs. 68,4%; Radiatio: 50,8% vs. 49,2%) und macht deutlich, dass vor Beginn einer Systemtherapie vorerst lokale Maßnahmen ausgeschöpft werden. Innerhalb des Studienkollektivs zeigte sich bei den neu diagnostizierten aCSCC eine ungünstigere Verteilung der Tumorstadien (Stadium IV: 78% vs. 49%). Ebenfalls wies ein größerer Anteil der Patienten bereits Metastasen auf (52,6% vs. 41,2%). Eine Fernmetastasierung zeigte sich ebenfalls häufiger (8,5% vs. 3,8%). Im Studienkollektiv galten 76,3% der Patienten zu diesem Zeitpunkt als inoperabel, im Gesamtkollektiv war dieser Anteil mit 24,4% deutlich geringer. Circa die Hälfte (49,8%) des Gesamtkollektivs erhielt im weiteren Verlauf eine Radiotherapie. Diese Daten zeigen, dass ungünstige Tumorcharakteristika im Studienkollektiv, verglichen mit dem Gesamtkollektiv, überrepräsentiert und diese Patienten später auf eine Systemtherapie angewiesen sind.

Zum Zeitpunkt der systemischen Therapieeinleitung war erwartungsgemäß kein Patient mehr operabel. Der Anteil der Patienten im Stadium IV (von 78% auf 96,6%) und derer mit Fernmetastasen (von 8,5% auf 28,8%) nahm stark zu.

4.1.3 Therapiecharakteristika

4.2 Lokaltherapien

Therapie der ersten Wahl, sowohl von Tumoren im Frühstadium als auch bei aCSCC, ist die chirurgische Exzision. Auch bei fortgeschrittenen Tumoren kann die alleinige operative Therapie noch zur Heilung führen. Falls dadurch keine Tumorfreiheit erzielt werden kann, so führt dies zumindest zur Senkung der Tumorlast. Aufgrund dessen unterzogen sich zunächst 96,6% der Studienpatienten einer operativen Therapie, etwa die Hälfte der Patienten erhielt eine Radiotherapie. Ähnliche Ergebnisse konnten von Hillen et al. beobachtet werden. In deren Studienkollektiv waren 92% der Patienten operiert. 10% erhielten eine Radiatio (Hillen et al. 2018). Amaral et al. berichteten, dass 74,4% der Patienten in der Tumorkonferenz als operabel eingestuft worden waren (Amaral et al. 2019). Die Durchführung einer Operation oder einer Radiotherapie ist meist auch bei älteren Patienten möglich, die aufgrund von Komorbiditäten nicht in der Lage sind, sich einer nebenwirkungsreicheren Systemtherapie zu unterziehen. Dies dient der Ausschöpfung von Therapien zur lokalen Tumorkontrolle bei fehlenden wirksamen systemischen Therapieoptionen (Kramb et al. 2021).

Ein weiterer Vorteil der lokalen chirurgischen Therapie ist, dass diese in der Regel in Tumeszenz-Lokalanästhesie durchgeführt werden kann. Folglich können Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil oder anderen Komorbiditäten ohne Notwendigkeit einer potenziell komplikationsreichen Allgemeinanästhesie operiert werden.

4.3 Systemtherapien

Auffallend ist die Vielzahl an unterschiedlichen Therapieschemata, die bei diesem Studienkollektiv zur Anwendung kamen. Dadurch wird deutlich, dass zu dieser Zeit kein einheitliches Therapiekonzept zur Verfügung stand, sondern verschiedene individuelle Modalitäten Anwendung fanden. Vergleichbare Beobachtungen konnten bereits mehrfach in anderen Studien gemacht werden

(Hillen et al. 2018; Amaral et al. 2019; Cowey et al. 2020; Chapalain et al. 2020; Jarkowski et al. 2016).

Wegen geringer Evidenz bezüglich der Systemtherapie des CSCC erfolgte teilweise die Orientierung an den Systemtherapien der Schleimhautkarzinome an Kopf und Hals (HNSCC) (Machiels et al. 2020). Jedoch bestehen sowohl zwischen den Patientenkollektiven als auch in der Pathogenese der beiden Tumorentitäten wesentliche Unterschiede. Die Patienten mit HNSCC sind meist deutlich jünger und aufgrund des meist besseren Allgemeinzustands und weniger Komorbiditäten eher in der Lage, aggressivere Therapien zu erhalten (Kramb et al. 2021). HNSCC entstehen im Gegensatz zu CSCC vor allem durch Noxen wie Alkohol oder Tabak, durch Infektionen (z.B. HPV), sowie aufgrund von ernährungsbezogenen Faktoren (Kumar et al. 2016).

Bisher existieren keine randomisierten, prospektiven Studien zur Anwendung von Chemotherapie und zielgerichteter Therapie mit EGFR-Inhibitoren am CSCC. Studien liegen nur von eher kleineren Kollektiven vor. Bei steigender Probandenzahl steigt die Diversität der Therapieschemata und lässt nur eine geringe Vergleichbarkeit, auch innerhalb einer Kohorte, zu.

Chemotherapien waren vor Zulassung der Immuncheckpointinhibitoren mit 39% erste Wahl für die Erstlinientherapie und wurden zum Teil zur Verbesserung des Ansprechens mit Cetuximab kombiniert (33,9%).

Meist erhielten die Patienten zunächst eine platinbasierte Chemotherapie, teilweise in Kombination mit anderen Wirkstoffklassen, wie Taxanen oder 5-FU. Bestehende Komorbiditäten und altersbedingte Veränderungen von Pharmakokinetik und -dynamik können eine Kontraindikation für die Verabreichung einer solchen Chemotherapie darstellen. So nimmt beispielsweise die Nierenfunktion durch Alterung physiologisch ab. Liegt initial bereits eine Niereninsuffizienz vor, so darf keine platinbasierte Systemtherapie gegeben werden, da diese zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion oder Verstärkung anderer Nebenwirkungen führen kann (Iqbal et al. 2018; Ahn et al. 2016; Fasano et al. 2022).

Szturz et al. berichteten, dass 40% der Patienten, die sich wegen eines HNSCC einer platinhaltigen Therapie unterzogen haben, die geplante Therapie wegen inakzeptabler Nebenwirkungen abbrechen mussten (Szturz et al. 2017).

Bei schlechter Verträglichkeit kann entweder eine Dosisreduktion von Cisplatin unter Zunahme eines anderen Chemotherapeutikums oder eine generelle Umstellung von Cisplatin auf das meist besser verträgliche, jedoch weniger wirksame, Carboplatin erfolgen (Ho, Woodward, and Coward 2016; Lokich and Anderson 1998).

Bestand weiterhin eine schlechte Verträglichkeit oder bereits zu Beginn eine Kontraindikation für eine Chemotherapie, so wurde eine Therapie mit Cetuximab eingeleitet (33,9%).

Bisher gibt es keinen nachgewiesenen Zusatznutzen einer Chemotherapie als Ergänzung zu einer Strahlentherapie bei kutanen Plattenepithelkarzinomen (Porceddu et al. 2018; Goyal et al. 2017; Hermann and Christiansen 2018).

Die Kombination aus Cetuximab und Radiatio wurde nur bei einem einzigen Patienten angewendet, da bei dieser Kombination ein erhöhtes Risiko für Hauttoxizität besteht (Bonomo et al. 2017).

Therapieoptionen und Studienlage haben sich durch Zulassung der Anti-PD1-Antikörper verbessert, jedoch werden weitere Therapien benötigt, da es Patienten gibt, die keine Immuncheckpoint-Inhibitoren erhalten können oder kein Therapieansprechen zeigen (Kramb et al. 2021).

4.4 Therapieansprechen und Überlebensanalysen

4.4.1 Lokal fortgeschrittene vs. metastasierte Plattenepithelkarzinome

Patienten mit laCSCC zeigten im Vergleich zu mCSCC ein geringfügig schlechteres Ansprechen, worunter eine Stabilisierung der Erkrankung weniger häufig gelang. Allerdings unterschied sich die Gruppengröße wesentlich (14 vs. 42 Patienten), weswegen der hier beobachtete Effekt nicht überbewertet werden sollte. Fortschreitendes Tumorwachstum wäre eher bei bereits erfolgter Metastasierung zu erwarten, weil es dabei zur Ausbreitung von malignen Zellen

kam und auch mit weiteren peripher verbreiteten Tumorzellen gerechnet werden muss.

In Bezug auf Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden.

4.4.2 Therapiemodalitäten des Studienkollektivs

Der größte Unterschied der Ansprechraten konnte zwischen den Subgruppen mit Chemotherapie und Cetuximab-Monotherapie beobachtet werden. Demnach zeigten die mit Chemotherapeutika behandelten Tumoren eine bessere ORR (17,4% vs. 10,5%) und DCR (60,9% vs. 42,1%), sowie weniger progressive Tumoren (39,1% vs. 57,9%).

Diese Ergebnisse sind nachvollziehbar, da eine Chemotherapie zu diesem Zeitpunkt die beste Effektivität aufwies, was wiederum ein Therapieansprechen wahrscheinlicher macht. Cetuximab als Monotherapie hingegen erhielten vorwiegend Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten keine Chemotherapie erhalten konnten. Wenn aufgrund der Komorbiditäten nur eine Monochemotherapie möglich war, wurde eine Kombination mit Cetuximab geprüft. Ein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben und Progressionsfreien Überleben zwischen den Subgruppen konnte nicht nachgewiesen werden.

Die in diesem Studienkollektiv beobachteten Ansprechraten und die Überlebensdauer waren geringer als in anderen Studien.

Das Follow-Up des Studienkollektivs betrug 13,3 Monate, die mediane Therapiedauer 1,8 Monate. Die ORR war mit 14,3% gering, etwa die Hälfte (53,6%) der Patienten erreichten durch eine Systemtherapie eine Stabilisierung ihrer Erkrankung.

Hillen et al. berichteten von einer Ansprechrate von 26% (vs. 10,5% im Studienkollektiv) für alle untersuchten Patienten (Hillen et al. 2018).

Cowey et al. konnten anhand klinischer Kriterien ein Therapieansprechen bei 18,3% der Patienten beobachten (Cowey et al. 2020).

Das Ansprechen unterschied sich nicht wesentlich zwischen diesen drei Studienpopulationen, in denen aber jeweils unterschiedliche systemische Therapiemodalitäten in kleinen Fallzahlgruppen zur Anwendung kamen.

Ein Review über 28 Studien mit insgesamt 119 Patienten, welche wegen eines nicht metastasierten, fortgeschrittenen CSCC eine Systemtherapie mit Chemotherapeutika oder zielgerichteter Therapie erhalten hatten, zeigte ein Gesamtansprechen von 72%. Jedoch enthielten die Kollektive nur wenige Patienten, es wurden nur nicht-kontrollierte Studien einbezogen und es ist von falsch hohen Ansprechraten aufgrund eines Publikationsbias auszugehen (Behshad, Garcia-Zuazaga, and Bordeaux 2011; Stratigos et al. 2015).

Das Studienkollektiv erreichte lediglich ein Gesamtüberleben von 12 Monaten und ein Progressionsfreies Überleben von 3,5 Monaten.

Das OS war bei den Patienten von Hillen et al. mit 48 Monaten etwa viermal so lang, die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 87% (vs. 49,4%). Sogar die 3-Jahres-Überlebensrate war mit 55% höher als das 1-Jahresüberleben im Studienkollektiv (Hillen et al. 2018).

Die Patienten von Amaral et al. erreichten bei einem medianen Follow-Up von 21 Monaten ein OS von 42 Monaten. Das 3-Jahresüberleben lag ähnlich dem von Hillen et al bei 51,8% (Amaral et al. 2019)

Das mediane Gesamtüberleben von Cowey et al. wurde auf 15,3 Monate geschätzt. Das 1-Jahresüberleben betrug 51,1% und entsprach somit etwa dem des Studienkollektivs (49,4%) (Cowey et al. 2020).

4.4.2.1 Chemotherapie

Die Ansprechraten mit Chemotherapie waren deutlich niedriger als in anderen Studien (17,4% vs. 58-100%). Bei Khansur, Guthrie und Sadek unterzogen sich die Probanden einer Chemotherapie mit mindestens 2 unterschiedlichen Therapeutika. Jedoch kann im klinischen Alltag, wegen hohen Alters und den damit verbundenen Einschränkungen des Allgemeinzustandes, kaum ein Patient eine derartige Therapie erhalten (Khansur and Kennedy 1991; Guthrie et al. 1990; Nottage et al. 2017; Sadek et al. 1990).

4.4.2.2 Cetuximab

ORR und DCR der EGFR-Therapie waren mit 10,5% und 42,1% geringer als in anderen Studien (Kramb et al. 2021). Hillen et al. beobachteten eine ORR von 20% in der Subgruppe von 15 Patienten mit Cetuximab-Therapie. Die DCR betrug 80% (Hillen et al. 2018). Maubec et al. berichteten von einer ORR von 28% (Maubec et al. 2011). Montaudie et al. konnten nochmals deutlich bessere Ansprechraten (ORR: 53%; DCR: 87%) nachweisen. Die Einschätzung erfolgte dabei entweder klinisch oder mit Hilfe der RECIST1.1-Kriterien (Montaudié et al. 2020). Ein Grund für das deutlich bessere Outcome der Patienten von Montaudie könnte der hohe Anteil lokal fortgeschrittener Tumoren (65,5%) im Vergleich zu den Probanden von Maubec (47%) sein (Maubec et al. 2011; Montaudié et al. 2020). Gold et al. berichteten von 29 Patienten, die den EGFR-Inhibitor Erlotinib über 4 Wochen erhalten haben. Dabei wurden eine ORR von 10% und eine DCR von 72% beobachtet (Gold et al. 2018).

Auch OS (5,5 Monate) und PFS (3,2 Monate) liegen im Studienkollektiv deutlich unter denen der Studien von Maubec (OS: 8,1 Monate; PFS: 4,1 Monate) und Montaudie (OS: 17,5 Monate; PFS: 9,7 Monate) (Maubec et al. 2011; Montaudié et al. 2020). Gold et al. beobachteten ein OS von 13 Monaten und ein PFS von 4,7 Monaten. Da in dieser Studie 41% Patienten bereits die zweite systemische Therapielinie nach unzureichendem Ansprechen einer Chemotherapie erhielten, wäre anzunehmen gewesen, dass Ansprechraten und Überleben ungünstiger wären als im Systemtherapie-naiven Studienkollektiv (Gold et al. 2018).

In eine retrospektive Studie wurden 56 Patienten mit fortgeschrittenem HNSCC eingeschlossen und deren EGRF-Status überprüft. Dieser war in 56% der Primärtumoren überexprimiert. Jedoch konnte kein Einfluss des EGRF-Status auf das OS, sowie auf die Metastasierungsrate festgestellt werden (Sweeny et al. 2012).

4.4.2.3 Chemotherapie + Cetuximab

Mit einer Kombination aus Paclitaxel und Cetuximab konnten Hitt et al. eine ORR von 54% und eine DCR von 80% erreichen. Diese konnten in unserem

Studienkollektiv nicht reproduziert werden (ORR: 14,3%, DCR: 57,1%). Jedoch wurden im Patientenkollektiv von Hitt et al. nur Schleimhautkarzinome eingeschlossen und die Patienten waren erheblich jünger als im Studienkollektiv (59 vs. 76 Jahre). Patienten, die zuvor keine Systemtherapie erhielten, zeigten ein signifikant besseres Ansprechen als diejenigen, welche bereits eine Systemtherapie erhalten hatten (Hitt et al. 2012).

4.4.3 Radiotherapie

Patienten, die zusätzlich zu ihrer Systemtherapie eine Radiatio erhalten hatten, wiesen zwar eine schlechtere ORR (7,7% vs. 16,3%) auf, jedoch waren fortschreitende Tumorerkrankungen deutlich seltener als bei Patienten ohne Bestrahlung (23,1% vs. 53,5%).

Die Subgruppe mit Radiotherapie zeigte zudem ein signifikant besseres Gesamtüberleben ($p=0.014$, HR 0,041) und PFS ($p=0.009$, HR 0.42). Eine Radiatio kann zu einer Senkung der Lokalrezidivrate führen. Zu beachten ist, dass im Vergleich zu mCSCC ein wesentlich größerer Anteil der Patienten mit laCSCC eine Bestrahlung erhalten hat (29,6% vs. 48,0%). Möglich ist, dass nicht die Radiotherapie, sondern der höhere Anteil an Patienten ohne Metastasierung mit bekanntermaßen besserer Prognose zu besserem Outcome führte. Sowohl die geringe Rate an Progression, als auch das bessere Überleben können Folgen der Bestrahlung von Primärtumor und Lymphabflusswegen sein. Dabei werden bereits abgesiedelte Tumorzellen zerstört, bevor es zu einer apparenten lokoregionären Lymphknoten- oder sogar Fernmetastasierung kommt.

Allerdings zeigte sich in der nachfolgenden univariaten Analyse der beiden Subgruppen (mit vs. ohne Radiatio) eine Ungleichverteilung der Altersgruppen. Es ist nicht auszuschließen, dass das verbesserte Ansprechen und Überleben aufgrund eines jüngeren Altersdurchschnitts in der zusätzlich bestrahlten Gruppe zustande kamen.

Deshalb sollte der Vorteil der Radiotherapie als Ergänzung zur Systemtherapie nicht überbewertet werden, da sich nur wenige Patienten tatsächlich einer Radiatio unterzogen ($n=13$) und sich die beiden Subgruppen in ihrer Größe deutlich unterschieden (13 vs. 46 Patienten). Aufgrund der geringen

Patientenzahl wurde auf eine multivariate Analyse verzichtet. Bisher gibt es keine Studien an aCSCC-Patienten, in denen Systemtherapien mit versus ohne Radiotherapie direkt miteinander verglichen wurden.

Weitere Analysen an größeren Kollektiven mit quantitativ vergleichbaren Subgruppen sollten durchgeführt werden, um die Wirksamkeit einer adjuvanten Radiotherapie zu untersuchen (Kramb et al. 2021).

4.4.4 Immuncheckpointinhibitoren

Immuncheckpointinhibitoren stellen mittlerweile eine vielversprechende Alternative zu den in dieser Arbeit untersuchten Systemtherapien dar. In der REGN2810-Studie, welche seit 2016 mit dem Anti-PD-1-Antikörper Cemiplimab durchgeführt wurde, konnten für laCSCC und mCSCC in Phase-I und für mCSCC in Phase-II hohe Ansprechraten gezeigt werden (ORR: 47-50% und DCR: 61-65%). Das OS war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung nicht erreicht. Diese Daten führten zur Zulassung von Cemiplimab in Deutschland im Jahr 2019 (Migden et al. 2018).

In einer weiteren Subgruppe derselben Studie, in der laCSCC untersucht wurden, konnte eine ORR von 44% (95% CI: 32-55) und eine DCR von 79% (95% CI: 69-88) beobachtet werden. Die mediane DOR wurde nicht erreicht (Migden et al. 2020).

Bei einer weiteren Analyse von Patienten mit mCSCC wurden Ansprechraten von 45,2-50,4% beschrieben und ein OS von 80,7% (95% CI: 71,9-87,1), sowie ein PFS von 51,2% (95% CI: 41,0-60,1) nach 12 Monaten geschätzt. Das mediane OS und PFS war zum Ende des Beobachtungszeitraums ebenfalls noch nicht erreicht (Rischin et al. 2020).

In einem Update wurden 2021 weitere Daten desselben Kollektivs veröffentlicht. Insgesamt sprachen 46,1% der Patienten auf die Therapie an. Auch hier wurde die mediane DOR noch nicht erreicht. Bei 87,8% (95% CI: 78,5-93,3) der Probanden konnte nach 12 Monaten ein Anhalten des Ansprechens verzeichnet werden. Außerdem hatte das Alter keinen Einfluss auf das Ansprechen auf die Cemiplimab-Therapie. Das mediane PFS betrug 18,4 Monate (95% CI: 10,3-24,3) und das PFS nach 2 Jahren wurde auf 44,2% (95% CI: 36,1-52,1)

geschätzt. Es wurde ein 2-Jahres-Überleben von 73,3% (95% CI: 66,1-79,2) errechnet. Das mediane OS wurde trotz längerer Nachbeobachtungszeit bisher nicht erreicht (Rischin et al. 2021).

In der KEYNOTE-629-Studie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab wurde bei 105 Probanden mit laCSCC oder mCSCC eine ORR von 34,4% (95% CI 25,3-44,2) und eine DCR von 52,4% (95% CI: 42,4-62,2) errechnet. Das mediane PFS wurde auf 6,9 Monate geschätzt, das mediane OS wurde bis Ende des Beobachtungszeitraums nicht erreicht. Therapieassoziierte Nebenwirkungen traten bei 66,7% der Patienten auf, wobei sich drittgradige oder schwerere Nebenwirkungen nur in 5,7% der Fälle zeigten (Grob et al. 2020).

Im Rahmen der CARSKIN-Studie, in der Patienten mit inoperablem CSCC mit Pembrolizumab behandelt wurden, zeigte sich in der primären Kohorte ein ORR von 41% (95% CI: 26-58). Bei einem Follow-up von 22,4 Monaten konnte ein PFS von 6,7 Monaten und ein OS von 25,3 Monaten beobachtet werden. Das mediane 1-Jahresüberleben wurde auf 75,5% (95% CI: 62,7-90,8) geschätzt. Die mediane DOR wurde nicht erreicht. Dritt- oder höhergradige therapieassoziierte Nebenwirkungen traten in 7% der Fälle auf.

In einer multizentrischen Studie mit 46 Patienten, die zur Therapie eines aCSCC eine Immuntherapie mit Cemiplimab, Nivolumab oder Pembrolizumab erhalten hatten, konnte eine ORR von 58,7% und eine DCR von 80,4% beobachtet werden. Das mediane OS und PFS, sowie die mediane Duration of response (DOR) waren zum Ende des Studienzeitraums noch nicht erreicht und liegen damit weit über den Outcomes von Chemotherapie und Cetuximab-Therapie (Salzmann et al. 2020). Außerdem scheint das Patientenalter zu Therapiebeginn keinen Einfluss auf das Therapieansprechen zu haben (Rischin D 2021). Ebenfalls keinen Einfluss auf Therapieansprechen und Outcome haben eine Metastasierung oder die Auswahl des verabreichten Medikaments (Pembrolizumab, Nivolumab oder Cemiplimab). Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome hingegen sind eine erhöhte Laktatdehydrogenase-Konzentration im Serum bei Therapiebeginn sowie die Lokalisation des Tumors am Bein. (Salzmann et al. 2020). Kutane Plattenepithelkarzinome sprechen auf die

Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren besser an als Schleimhautkarzinome (Seiwert et al. 2016; Bauml et al. 2017).

Somit ist die DOR der Immuncheckpointinhibitoren wesentlich höher als die von EGFR-Inhibitoren und Chemotherapie (Dereure et al. 2016; Gold et al. 2018; William et al. 2017; Rischin et al. 2021).

Ein weiterer Vorteil der Immuncheckpointinhibitor-Therapie sind die größeren Therapieintervalle. Während eine Radiatio in der Regel 5x/Woche über 6 Wochen erfolgt und Chemotherapien einmal wöchentlich verabreicht werden, erfolgt die Gabe von Cemiplimab und Pembrolizumab meist im Abstand von 3 Wochen. Somit ist besonders für ältere multimorbide Patienten, welche eine aufwändige Anreise zur Klinik haben, dennoch eine regelmäßige Anbindung an ein Therapiezentrum möglich.

Bei Patienten mit CSCC und hämatologischer Grunderkrankung (z.B. chronisch lymphatischer Leukämie oder Non-Hodgkin-Lymphom), zeigt sich unter PD-1-Inhibitortherapie ein schlechteres und kürzeres Ansprechen als bei der Normalbevölkerung. Vor allem das PFS war bei diesen Patienten verkürzt (Leiter, Loquai, et al. 2020).

4.5 Limitationen

Vorrangige Limitationen dieser Studie sind die kleine Kollektivgröße und das retrospektive monozentrische Studiendesign.

Die Abbildung der Komorbiditäten war aufgrund der unzureichenden Verfügbarkeit und Vielfalt der Daten nicht möglich.

Die Analyse der Anzahl, Dosis und Dauer der Zyklen wurde nicht durchgeführt, da einerseits Informationen nur teilweise verfügbar waren und andererseits die große Bandbreite an unterschiedlichen Therapien nur geringe Vergleichbarkeit und Aussagekraft zulässt.

Die Erhebung des krankheitsspezifischen Überlebens war, aufgrund konfundierender Faktoren (z.B. Nebenerkrankungen, hohes Alter und externe Nachbehandlung) nicht möglich.

Therapiebedingte unerwünschte Nebenwirkungen wurden wegen fehlender Informationen bei einem Großteil der Patienten nicht erfasst.

Generell ist zu beachten, dass Subgruppen aufgrund kleiner Größe möglicherweise unterrepräsentiert wurden und eine statistische Aussage nur bedingt getroffen werden konnte (Kramb et al. 2021).

Eine multivariate Analyse der Patienten- und Tumorcharakteristika wurde durchgeführt, jedoch wegen geringer Größe des Kollektivs und der entstandenen Subgruppen nicht in die Arbeit aufgenommen.

Zu beachten ist, dass es bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten und denen des Kollektivs von Amaral et al. Überschneidung gibt, da beide Studien am selben Zentrum durchgeführt wurden (Einschlusszeitraum des Studienkollektivs 2007-2017 vs. 2011-2018 durch Amaral et. al) (Amaral et al. 2019).

4.6 Schlussfolgerung

Diese Arbeit zeigt eine geringe Wirksamkeit von Chemotherapie und Cetuximab bei Patienten mit aCSCC. Die Ansprechraten waren gering und das Gesamtüberleben sowie das Progressionsfreie Überleben waren kurz. Die im klinischen Alltag unter realen Bedingungen beobachtete Wirksamkeit entspricht oft nicht den in der Literatur angegebenen Studienergebnissen (Amaral et al. 2019; Maubec et al. 2011; Khansur and Kennedy 1991; Cartei et al. 2000; Kramb et al. 2021).

Erschwerend kommt hinzu, dass viele Patienten, die in ländlichen Gebieten wohnen, einen langen Weg bis zur behandelnden Klinik auf sich nehmen müssen. Dies wird durch hohes Alter, damit verbundene körperliche Einschränkungen, Abhängigkeit von Begleitpersonen, schnelle Ermüdbarkeit und Nebenwirkungen der Therapie zusätzlich erschwert. Diese Umstände kompromittieren die optimale Anbindung an ein Therapiezentrum. Etliche Patienten werden heimatnah behandelt, was zu Abstimmungsproblemen zwischen den Behandlern führen und sich ebenfalls nachteilig auf die Therapie auswirken kann. So können sowohl die unbefriedigende Wirksamkeit der Systemtherapie als auch ausgeprägte Therapienebenwirkungen und persönliche Umfeldfaktoren der Patienten zu einer Unterversorgung bei manifester Tumorerkrankung führen.

Therapie der Wahl ist nach wie vor die chirurgische Exzision des Plattenepithelkarzinoms (Amaral et al. 2019). Zeigt sich bereits ein fortgeschrittener inoperabler Tumor, so stellen Immuntherapien mittlerweile eine vielversprechende Behandlungsoption dar. Bisher sind mit Cemiplimab, Pembrolizumab und Nivolumab drei Anti-PD-1-Antikörper für das aCSCC in Deutschland zugelassen.

Die Studienlage zur Systemtherapie des aCSCC hat sich durch Zulassung der Immuncheckpointinhibitoren deutlich verbessert. Bisher wurden in mehreren Studien hohe Ansprechraten, vielversprechende Überlebensanalysen, sowie akzeptable Nebenwirkungen verzeichnet. Immuncheckpointinhibitoren sind mittlerweile Systemtherapie der ersten Wahl, jedoch sind Chemotherapie und EGFR-Inhibitoren wertvolle Reservemedikamente für Personen, die keine Anti-PD1-Inhibitoren erhalten können. Besonders für Menschen mit iatrogener Immunsuppression besteht weiterhin großer Bedarf an wirksamen und anwendbaren Tumorthérapien (Kramb et al. 2021).

5 Zusammenfassung

Das kutane Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hauttumor der hellhäutigen Bevölkerung. Die Inzidenz steigt stetig an und hat sich in den vergangenen 30 Jahren in Deutschland schätzungsweise vervierfacht. Betroffen sind vor allem Menschen hohen Alters. Ein weiterer Anstieg der Inzidenz ist auf den demografischen Wandel und die damit einhergehende alternde Bevölkerung zurückzuführen.

Risikofaktoren sind neben kumulativer UV-Exposition vor allem ein hohes Lebensalter und eine Immunsuppression. Goldstandard der Initialtherapie ist die mikrografisch kontrollierte Exzision. Außerdem besteht die Möglichkeit einer Radiotherapie. Bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen kann eine systemische Tumortherapie notwendig werden. Bisher gibt es wenig Evidenz zur Systemtherapie mit EGFR-Inhibitoren oder Chemotherapeutika. Es existieren keine randomisierten verblindeten Studien an großen Kollektiven.

Die Entscheidung zur Systemtherapie beruhte häufig auf Erfahrungswerten der Therapeuten und auf eingeschränkt übertragbaren Therapieschemata von Kopf-Hals-Tumoren.

Ziel der Arbeit war die Analyse der Systemtherapien die - vor der Ära der Immuncheckpointinhibitoren - von 2007-2017 an der Universitätshautklinik Tübingen verabreicht wurden. Insgesamt wurden 291 Patienten mit aCSCC in der Tumorkonferenz in Tübingen vorgestellt. 82 Patienten erhielten die Empfehlung zur Systemtherapie mit mindestens einem Chemotherapeutikum oder/und Cetuximab. Nach Anwendung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden 59 Patienten in die Analyse der Systemtherapien eingeschlossen. 83,1% der Patienten waren männlich, das mediane Alter betrug 76 Jahre (IQR = [71; 80]). Bei Therapiebeginn hatten 72,9% ein mCSCC und 27,1% ein laCSCC.

Es zeigte sich eine große Vielfalt an unterschiedlichen Therapieregimen. Insgesamt erhielten 23 (39,0%) Patienten eine Chemotherapie, 20 (33,9%) eine Therapie mit Cetuximab und 16 (27,1%) eine Kombination aus beiden Medikamenten. Das mediane Follow-Up belief sich auf 52,0 Wochen (IQR = [27,0; 97,0]). Die Therapie dauerte durchschnittlich 8,0 Wochen (IQR = [5,0;

16,0]) an. Für 56/59 Patienten lagen Daten zum Therapieansprechen vor. Es wurde ein ORR von 14,3% und eine DCR von 53,6% ermittelt.

Die Wirksamkeit von EGFR-Inhibitoren und Chemotherapie war in diesem Kollektiv gering. Höhere Ansprechraten aus anderen Studien konnten unter realen Bedingungen nicht reproduziert werden.

Zwischen laCSCC und mCSCC zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Outcomes. Lediglich Patienten, die zu ihrer Systemtherapie eine adjuvante Radiotherapie erhalten hatten, zeigten ein verbessertes OS ($p=0,014$; HR 0,41) und PFS ($p=0,009$; HR 0,42). Allerdings fand sich in der univariaten Analyse der Patientencharakteristika beider Subgruppen eine ungleiche Altersverteilung, weswegen dieser Unterschied relativiert werden muss. Weitere Analysen sollten an größeren Kollektiven durchgeführt werden.

Die Zulassung der Anti-PD-1-Antikörper ist ein Meilenstein in der Therapie vieler Tumorerkrankungen und hat auch die Systemtherapie des aCSCC und deren Studienlage deutlich verbessert. Besonders bei der Therapie älterer Patienten mit Komorbiditäten waren Behandelnde wegen etlicher Therapielimitationen bisher deutlich eingeschränkt und haben durch die Zulassung neuer Therapien bessere Behandlungsmöglichkeiten erhalten. Auch für immunsupprimierte Patienten mit aggressiven Krankheitsverläufen, bei denen auch unter Chemotherapie und zielgerichteter EGFR-Therapie häufig progredientes Tumorwachstum beobachtet wurde, haben sich vielversprechende Therapieoptionen ergeben. Dennoch gibt es Patienten, denen eine Therapie mit einem Immuncheckpointinhibitor nur eingeschränkt empfohlen werden kann und die auf alternative Therapien angewiesen sind. In diesen Fällen sind Chemotherapie und EGFR-Inhibitoren weiterhin wichtige Optionen, sofern eine Lokalthherapie nicht ausreichend ist. Weiterhin besteht die Notwendigkeit neuartiger effektiver Systemtherapien.

6 Literaturverzeichnis

- Ahn, M. J., A. D'Cruz, J. B. Vermorken, J. P. Chen, I. Chitapanarux, H. Q. Dang, A. Guminski, D. Kannarunimit, T. Y. Lin, W. T. Ng, K. U. Park, and A. T. Chan. 2016. 'Clinical recommendations for defining platinum unsuitable head and neck cancer patient populations on chemoradiotherapy: A literature review', *Oral Oncol*, 53: 10-6.
- Amaral, T., M. Osewold, D. Presser, A. Meiwes, C. Garbe, and U. Leiter. 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.
- Arand, Manuela. 2017. 'Checkpoint-Inhibitoren: Bedeutung der PD-L1-Testung', *Dtsch Arztebl International*, 114: 1250-.
- Armstrong, B. K., and A. Kricger. 1993. 'How much melanoma is caused by sun exposure?', *Melanoma Res*, 3: 395-401.
- Bauml, J., T. Y. Seiwert, D. G. Pfister, F. Worden, S. V. Liu, J. Gilbert, N. F. Saba, J. Weiss, L. Wirth, A. Sukari, H. Kang, M. K. Gibson, E. Massarelli, S. Powell, A. Meister, X. Shu, J. D. Cheng, and R. Haddad. 2017. 'Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study', *J Clin Oncol*, 35: 1542-49.
- Behshad, R., J. Garcia-Zuazaga, and J. S. Bordeaux. 2011. 'Systemic treatment of locally advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a review of the literature', *Br J Dermatol*, 165: 1169-77.
- Berg, D., and C. C. Otley. 2002. 'Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management', *J Am Acad Dermatol*, 47: 1-17; quiz 18-20.
- Bonomo, P., M. Loi, I. Desideri, E. Olmetto, C. Delli Paoli, F. Terziani, D. Greto, M. Mangoni, S. Scoccianti, G. Simontacchi, G. Francolini, I. Meattini, S. Caini, and L. Livi. 2017. 'Incidence of skin toxicity in squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy and cetuximab: A systematic review', *Crit Rev Oncol Hematol*, 120: 98-110.
- Brahmer, J. R., C. Lacchetti, B. J. Schneider, M. B. Atkins, K. J. Brassil, J. M. Caterino, I. Chau, M. S. Ernstoff, J. M. Gardner, P. Ginex, S. Hallmeyer, J. Holter Chakrabarty, N. B. Leighl, J. S. Mammen, D. F. McDermott, A. Naing, L. J. Nastoupil, T. Phillips, L. D. Porter, I. Puzanov, C. A. Reichner, B. D. Santomaso, C. Seigel, A. Spira, M. E. Suarez-Almazor, Y. Wang, J. S. Weber, J. D. Wolchok, and J. A. Thompson. 2018. 'Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline', *J Clin Oncol*, 36: 1714-68.
- Brantsch, K. D., C. Meisner, B. Schönfisch, B. Trilling, J. Wehner-Caroli, M. Röcken, and H. Breuninger. 2008. 'Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study', *Lancet Oncol*, 9: 713-20.
- Brinkman, J. N., E. Hajder, B. van der Holt, M. A. Den Bakker, S. E. Hovius, and M. A. Mureau. 2015. 'The Effect of Differentiation Grade of Cutaneous Squamous Cell

- Carcinoma on Excision Margins, Local Recurrence, Metastasis, and Patient Survival: A Retrospective Follow-Up Study', *Ann Plast Surg*, 75: 323-6.
- Bundesausschuss, Gemeinsamer. 2007. 'Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung [1430 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening vom 15. November 2007. BAnz Nr. 37 (S. 871) vom 06.03.2008.', Gemeinsamer Bundesausschuss Bundesministerium für Gesundheit. <https://www.g-ba.de/beschluesse/516/>.
- Cartei, G., F. Cartei, G. Interlandi, G. Meneghini, A. Jop, G. Zingone, G. Tabaro, and F. Mazzoleni. 2000. 'Oral 5-fluorouracil in squamous cell carcinoma of the skin in the aged', *Am J Clin Oncol*, 23: 181-4.
- Ch'ng, S., J. R. Clark, M. Brunner, C. E. Palme, G. J. Morgan, and M. J. Veness. 2013. 'Relevance of the primary lesion in the prognosis of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma', *Head Neck*, 35: 190-4.
- Chapalain, M., B. Baroudjian, A. Dupont, R. Lhote, J. Lambert, M. Bagot, C. Lebbe, and N. Basset-Seguin. 2020. 'Stage IV cutaneous squamous cell carcinoma: treatment outcomes in a series of 42 patients', *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34: 1202-09.
- Clayman, G. L., J. J. Lee, F. C. Holsinger, X. Zhou, M. Duvic, A. K. El-Naggar, V. G. Prieto, E. Altamirano, S. L. Tucker, S. S. Strom, M. L. Kripke, and S. M. Lippman. 2005. 'Mortality risk from squamous cell skin cancer', *J Clin Oncol*, 23: 759-65.
- Collins, L., A. Quinn, and T. Stasko. 2019. 'Skin Cancer and Immunosuppression', *Dermatol Clin*, 37: 83-94.
- Cooper, J. Z., and M. D. Brown. 2006. 'Special concern about squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients', *Arch Dermatol*, 142: 755-8.
- Cowey, C. L., N. J. Robert, J. L. Espirito, K. Davies, J. Frytak, I. Lowy, and M. G. Fury. 2020. 'Clinical outcomes among unresectable, locally advanced, and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma patients treated with systemic therapy', *Cancer Med*.
- Cuperus, E., R. Leguit, M. Albrechts, and J. Toonstra. 2013. 'Post radiation skin tumors: basal cell carcinomas, squamous cell carcinomas and angiosarcomas. A review of this late effect of radiotherapy', *Eur J Dermatol*, 23: 749-57.
- Dennis, L. K., M. J. Vanbeek, L. E. Beane Freeman, B. J. Smith, D. V. Dawson, and J. A. Coughlin. 2008. 'Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis', *Ann Epidemiol*, 18: 614-27.
- Dereure, O., H. Missan, C. Girard, V. Costes, and B. Guillot. 2016. 'Efficacy and Tolerance of Cetuximab Alone or Combined with Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Open Study of 14 Patients', *Dermatology*, 232: 721-30.
- Diepgen, T. L. 2016. 'Neue Entwicklungen in der Berufsdermatologie', *J Dtsch Dermatol Ges*, 14: 875-90.
- Diepgen, T. L., S. Brandenburg, W. Aberer, A. Bauer, H. Drexler, M. Fartasch, S. M. John, S. Krohn, S. Palfner, W. Römer, U. Schuhmacher-Stock, and P. Elsner. 2014. 'Skin cancer induced by natural UV-radiation as an occupational

- disease—requirements for its notification and recognition', *J Dtsch Dermatol Ges*, 12: 1102-6.
- Dirschka, T., G. Gupta, G. Micali, E. Stockfleth, N. Basset-Séguin, V. Del Marmol, R. Dummer, G. B. E. Jemec, J. Malvehy, K. Peris, S. Puig, A. J. Stratigos, I. Zalaudek, and G. Pellacani. 2017. 'Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology', *J Dermatolog Treat*, 28: 431-42.
- Donaldson, M. R., and B. M. Coldiron. 2011. 'No end in sight: the skin cancer epidemic continues', *Semin Cutan Med Surg*, 30: 3-5.
- Eigentler, T. K., U. Leiter, H. M. Häfner, C. Garbe, M. Röcken, and H. Breuninger. 2017. 'Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study', *J Invest Dermatol*, 137: 2309-15.
- Eisenhauer, E. A., P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij. 2009. 'New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)', *Eur J Cancer*, 45: 228-47.
- El Ghissassi, F., R. Baan, K. Straif, Y. Grosse, B. Secretan, V. Bouvard, L. Benbrahim-Tallaa, N. Guha, C. Freeman, L. Galichet, and V. Coglianò. 2009. 'A review of human carcinogens--part D: radiation', *Lancet Oncol*, 10: 751-2.
- Euvrard, S., J. Kanitakis, and A. Claudy. 2003. 'Skin cancers after organ transplantation', *N Engl J Med*, 348: 1681-91.
- Fasano, M., I. D'Onofrio, M. P. Belfiore, A. Angrisani, V. Caliendo, C. M. Della Corte, M. Pirozzi, S. Facchini, M. Caterino, C. Guida, V. Nardone, A. Reginelli, and S. Cappabianca. 2022. 'Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Elderly Patients: Role of Radiotherapy and Chemotherapy', *Cancers (Basel)*, 14.
- Foote, M. C., M. McGrath, A. Guminski, B. G. M. Hughes, J. Meakin, D. Thomson, D. Zarate, F. Simpson, and S. V. Porceddu. 2014. 'Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma', *Ann Oncol*, 25: 2047-52.
- Fujiwara, M., T. Suzuki, T. Takiguchi, H. Fukamizu, and Y. Tokura. 2016. 'Evaluation of positron emission tomography imaging to detect lymph node metastases in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma', *J Dermatol*, 43: 1314-20.
- García-Pedrero, J. M., P. Martínez-Cambor, S. Diaz-Coto, P. Munguia-Calzada, A. Vallina-Alvarez, F. Vazquez-Lopez, J. P. Rodrigo, and J. Santos-Juanes. 2017. 'Tumor programmed cell death ligand 1 expression correlates with nodal metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck', *J Am Acad Dermatol*, 77: 527-33.
- Gehl, J., G. Sersa, L. W. Matthiessen, T. Muir, D. Soden, A. Occhini, P. Quaglino, P. Curatolo, L. G. Campana, C. Kunte, A. J. P. Clover, G. Bertino, V. Farricha, J. Odili, K. Dahlstrom, M. Benazzo, and L. M. Mir. 2018. 'Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases', *Acta Oncol*, 57: 874-82.

- Gerber, B., P. Mathys, M. Moser, D. Bressoud, and C. Braun-Fahrländer. 2002. 'Ultraviolet emission spectra of sunbeds', *Photochem Photobiol*, 76: 664-8.
- Gold, K. A., M. S. Kies, W. N. William, Jr., F. M. Johnson, J. J. Lee, and B. S. Glisson. 2018. 'Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial', *Cancer*, 124: 2169-73.
- Gordon, D., P. Gillgren, S. Eloranta, H. Olsson, M. Gordon, J. Hansson, and K. E. Smedby. 2015. 'Time trends in incidence of cutaneous melanoma by detailed anatomical location and patterns of ultraviolet radiation exposure: a retrospective population-based study', *Melanoma Res*, 25: 348-56.
- Goto, H., K. Sugita, and O. Yamamoto. 2020. 'Expression of Programmed Death-Ligand 1 in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Arising in Sun-Exposed and Nonsun-Exposed Skin', *Indian J Dermatol*, 65: 506-09.
- Goyal, U., N. K. Prabhakar, R. Davuluri, C. M. Morrison, and S. K. Yi. 2017. 'Role of Concurrent Systemic Therapy with Adjuvant Radiation Therapy for Locally Advanced Cutaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma', *Cureus*, 9: e1784.
- Grob, J. J., R. Gonzalez, N. Basset-Seguin, O. Vornicova, J. Schachter, A. Joshi, N. Meyer, F. Grange, J. M. Piulats, J. R. Bauman, P. Zhang, B. Gumuscu, R. F. Swaby, and B. G. M. Hughes. 2020. 'Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629)', *J Clin Oncol*, 38: 2916-25.
- Guthrie, T. H., Jr., E. S. Porubsky, M. N. Luxenberg, K. J. Shah, K. L. Wurtz, and P. R. Watson. 1990. 'Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy', *J Clin Oncol*, 8: 342-6.
- Hartevelt, M. M., J. N. Bavinck, A. M. Kootte, B. J. Vermeer, and J. P. Vandenbroucke. 1990. 'Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands', *Transplantation*, 49: 506-9.
- Heppt, M. V., U. Leiter, T. Steeb, T. Amaral, A. Bauer, J. C. Becker, E. Breitbart, H. Breuninger, T. Diepgen, T. Dirschka, T. Eigentler, M. Flaig, M. Follmann, K. Fritz, R. Greinert, R. Gutzmer, U. Hillen, S. Ihrler, S. M. John, O. Kölbl, K. Kraywinkel, C. Löser, D. Nashan, S. Noor, M. Nothacker, C. Pfannenber, C. Salavastru, L. Schmitz, E. Stockfleth, R. M. Szeimies, C. Ulrich, J. Welzel, K. Wermker, C. Berking, and C. Garbe. 2020. 'S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ - Kurzfassung, Teil 1: Diagnostik, Interventionen bei aktinischen Keratosen, Versorgungsstrukturen und Qualitätsindikatoren', *J Dtsch Dermatol Ges*, 18: 275-94.
- Hermann, R. M., and H. Christiansen. 2018. '[Carboplatin does not increase the effectiveness of adjuvant radiotherapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region]', *Strahlenther Onkol*, 194: 1180-82.
- Hillen, U., U. Leiter, S. Haase, R. Kaufmann, J. Becker, R. Gutzmer, P. Terheyden, A. Krause-Bergmann, H. J. Schulze, J. Hassel, N. Lahner, U. Wollina, F. Ziller, J. Utikal, C. Hafner, J. Ulrich, H. G. Machens, C. Weishaupt, A. Hauschild, P. Mohr, C. Pfohler, J. Maurer, P. Wolff, C. Windemuth-Kieselbach, D. Schadendorf, E.

- Livingstone, and Group Dermatologic Cooperative Oncology. 2018. 'Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG', *Eur J Cancer*, 96: 34-43.
- Hitt, R., A. Irigoyen, H. Cortes-Funes, J. J. Grau, J. A. García-Sáenz, and J. J. Cruz-Hernandez. 2012. 'Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck', *Ann Oncol*, 23: 1016-22.
- Ho, G. Y., N. Woodward, and J. I. Coward. 2016. 'Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies', *Crit Rev Oncol Hematol*, 102: 37-46.
- Iqbal, M. S., D. Dua, C. Kelly, and P. Bossi. 2018. 'Managing older patients with head and neck cancer: The non-surgical curative approach', *J Geriatr Oncol*, 9: 411-17.
- Jarkowski, A., 3rd, R. Hare, P. Loud, J. J. Skitzki, J. M. Kane, 3rd, K. S. May, N. C. Zeitouni, J. Nestico, K. L. Vona, A. Groman, and N. I. Khushalani. 2016. 'Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature', *Am J Clin Oncol*, 39: 545-48.
- Jenni, D., M. B. Karpova, B. Mühleisen, J. Mangana, J. Dreier, J. Hafner, and R. Dummer. 2016. 'A prospective clinical trial to assess lapatinib effects on cutaneous squamous cell carcinoma and actinic keratosis', *ESMO Open*, 1: e000003.
- Jensen, P., S. Hansen, B. Møller, T. Leivestad, P. Pfeffer, O. Geiran, P. Fauchald, and S. Simonsen. 1999. 'Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens', *J Am Acad Dermatol*, 40: 177-86.
- Karagas, MR.; Weinstock, MA.; Nelson, HH. 2006. *Keratinocyte carcinomas (basal and squamous cell carcinomas of the skin)* (Schottenfeld, D.; Fraumeni, JF.).
- Katalinic, A., U. Kunze, and T. Schäfer. 2003. 'Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer)', *Br J Dermatol*, 149: 1200-6.
- Keim, U., J. C. van der Pols, G. M. Williams, and A. C. Green. 2015. 'Exclusive development of a single type of keratinocyte skin cancer: evidence from an Australian population-based cohort study', *J Invest Dermatol*, 135: 728-33.
- Khansur, T., and A. Kennedy. 1991. 'Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin', *Cancer*, 67: 2030-2.
- Kramb, F., C. Doerfer, A. Meiwes, K. Ramakrishnan, T. Eigentler, C. Garbe, U. Keim, and U. Leiter. 2021. 'Real-world Treatment Patterns and Outcomes with Systemic Therapies in Unresectable Locally Advanced and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Germany', *Acta Derm Venereol*.
- Kumar, M., R. Nanavati, T. G. Modi, and C. Dobariya. 2016. 'Oral cancer: Etiology and risk factors: A review', *J Cancer Res Ther*, 12: 458-63.

- Leiter, U., T. Eigentler, and C. Garbe. 2014. 'Epidemiology of skin cancer', *Adv Exp Med Biol*, 810: 120-40.
- Leiter, U., and C. Garbe. 2008. 'Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight', *Adv Exp Med Biol*, 624: 89-103.
- Leiter, U., M. V. Heppt, T. Steeb, T. Amaral, A. Bauer, J. C. Becker, E. Breitbart, H. Breuninger, T. Diepgen, T. Dirschka, T. Eigentler, M. Flaig, M. Follmann, K. Fritz, R. Greinert, R. Gutzmer, U. Hillen, S. Ihrler, S. M. John, O. Kölbl, K. Kraywinkel, C. Löser, D. Nashan, S. Noor, M. Nothacker, C. Pfannenber, C. Salavastru, L. Schmitz, E. Stockfleth, R. M. Szeimies, C. Ulrich, J. Welzel, K. Wermker, C. Garbe, and C. Berking. 2020. 'S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ - Kurzfassung, Teil 2: Epidemiologie, chirurgische und systemische Therapie des Plattenepithelkarzinoms, Nachsorge, Prävention und Berufskrankheit', *J Dtsch Dermatol Ges*, 18: 400-13.
- Leiter, U., U. Keim, T. Eigentler, A. Katalinic, B. Holleczek, P. Martus, and C. Garbe. 2017. 'Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany', *J Invest Dermatol*, 137: 1860-67.
- Leiter, U., U. Keim, and C. Garbe. 2020. 'Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019', *Adv Exp Med Biol*, 1268: 123-39.
- Leiter, U., C. Loquai, L. Reinhardt, D. Rafei-Shamsabadi, R. Gutzmer, K. Kaehler, L. Heinzerling, J. C. Hassel, V. Glutsch, J. Sirokay, N. Schlecht, A. Rübber, T. Gambichler, K. Schatton, C. Pfoehler, C. Franklin, P. Terheyden, S. Haferkamp, P. Mohr, L. Bischof, E. Livingstone, L. Zimmer, M. Weichenthal, D. Schadendorf, A. Meiwes, U. Keim, C. Garbe, J. C. Becker, and S. Ugurel. 2020. 'Immune checkpoint inhibition therapy for advanced skin cancer in patients with concomitant hematological malignancy: a retrospective multicenter DeCOG study of 84 patients', *J Immunother Cancer*, 8.
- Lewis, C. M., B. S. Glisson, L. Feng, F. Wan, X. Tang, Wistuba, II, A. K. El-Naggar, D. I. Rosenthal, M. S. Chambers, R. A. Lustig, and R. S. Weber. 2012. 'A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck', *Clin Cancer Res*, 18: 1435-46.
- Lindelöf, B., B. Sigurgeirsson, H. Gäbel, and R. S. Stern. 2000. 'Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation', *Br J Dermatol*, 143: 513-9.
- Lokich, J., and N. Anderson. 1998. 'Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature', *Ann Oncol*, 9: 13-21.
- Machiels, J. P., C. René Leemans, W. Golusinski, C. Grau, L. Licitra, and V. Gregoire. 2020. 'Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Ann Oncol*, 31: 1462-75.
- Madan, V., J. T. Lear, and R. M. Szeimies. 2010. 'Non-melanoma skin cancer', *Lancet*, 375: 673-85.
- Marcil, I., and R. S. Stern. 2000. 'Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis', *Arch Dermatol*, 136: 1524-30.
- Marks, R., G. Rennie, and T. S. Selwood. 1988. 'Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma', *Lancet*, 1: 795-7.

- Maubec, E., P. Petrow, I. Scheer-Senarich, P. Duvillard, L. Lacroix, J. Gelly, A. Certain, X. Duval, B. Crickx, V. Buffard, N. Basset-Seguain, P. Saez, A. B. Duval-Modeste, H. Adamski, S. Mansard, F. Grange, A. Dompmartin, S. Faivre, F. Mentré, and M. F. Avril. 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., N. I. Khushalani, A. L. S. Chang, K. D. Lewis, C. D. Schmults, L. Hernandez-Aya, F. Meier, D. Schadendorf, A. Guminski, A. Hauschild, D. J. Wong, G. A. Daniels, C. Berking, V. Jankovic, E. Stankevich, J. Booth, S. Li, D. M. Weinreich, G. D. Yancopoulos, I. Lowy, M. G. Fury, and D. Rischin. 2020. 'Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial', *Lancet Oncol*, 21: 294-305.
- Migden, M. R., D. Rischin, C. D. Schmults, A. Guminski, A. Hauschild, K. D. Lewis, C. H. Chung, L. Hernandez-Aya, A. M. Lim, A. L. S. Chang, G. Rabinowits, A. A. Thai, L. A. Dunn, B. G. M. Hughes, N. I. Khushalani, B. Modi, D. Schadendorf, B. Gao, F. Seebach, S. Li, J. Li, M. Mathias, J. Booth, K. Mohan, E. Stankevich, H. M. Babiker, I. Brana, M. Gil-Martin, J. Homsí, M. L. Johnson, V. Moreno, J. Niu, T. K. Owonikoko, K. P. Papadopoulos, G. D. Yancopoulos, I. Lowy, and M. G. Fury. 2018. 'PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma', *N Engl J Med*, 379: 341-51.
- Milon, A., J. L. Bulliard, L. Vuilleumier, B. Danuser, and D. Vernez. 2014. 'Estimating the contribution of occupational solar ultraviolet exposure to skin cancer', *Br J Dermatol*, 170: 157-64.
- Montaudié, H., J. Viotti, P. Combemale, C. Dutriaux, N. Dupin, C. Robert, L. Mortier, R. Kaphan, A. B. Duval-Modeste, S. Dalle, J. De Quatrebarbes, A. Stefan, F. Brunet-Possenti, M. Kogay, A. Picard-Gauci, G. Poissonnet, and F. Peyrade. 2020. 'Cetuximab is efficient and safe in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective, multicentre study', *Oncotarget*, 11: 378-85.
- Murakami, N., P. Mulvaney, M. Danesh, A. Abudayyeh, A. Diab, N. Abdel-Wahab, M. Abdelrahim, P. Khairallah, S. Shirazian, A. Kukla, I. O. Owoyemi, T. Alhamad, S. Husami, M. Menon, A. Santeusano, C. D. Blosser, S. C. Zuniga, M. J. Soler, F. Moreso, Z. Mithani, D. Ortiz-Melo, E. A. Jaimes, V. Gutgarts, E. Lum, G. M. Danovitch, F. Cardarelli, R. E. Drews, C. Bassil, J. L. Swank, S. Westphal, R. B. Mannon, K. Shirai, A. Kitchlu, S. Ong, S. M. Machado, S. S. Mothi, P. A. Ott, O. Rahma, F. S. Hodi, M. E. Sise, S. Gupta, D. E. Leaf, C. E. Devoe, R. Wanchoo, V. V. Nair, C. D. Schmults, G. J. Hanna, B. Sprangers, L. V. Riella, and K. D. Jhaveri. 2021. 'A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant', *Kidney Int*, 100: 196-205.
- Nashan, D., F. Meiss, and M. Müller. 2013. 'Therapeutic strategies for actinic keratoses--a systematic review', *Eur J Dermatol*, 23: 14-32.
- Nikolaou, V., A. J. Stratigos, and H. Tsao. 2012. 'Hereditary nonmelanoma skin cancer', *Semin Cutan Med Surg*, 31: 204-10.
- Nottage, M. K., C. Lin, B. G. Hughes, L. Kenny, D. D. Smith, K. Houston, and A. Francesconi. 2017. 'Prospective study of definitive chemoradiation in locally or

- regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin', *Head Neck*, 39: 679-83.
- Petersen, E. T., S. R. Ahmed, L. Chen, S. Silapunt, and M. R. Migden. 2019. 'Review of systemic agents in the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma', *Future Oncol*, 15: 3171-84.
- Pickering, C. R., J. H. Zhou, J. J. Lee, J. A. Drummond, S. A. Peng, R. E. Saade, K. Y. Tsai, J. L. Curry, M. T. Tetzlaff, S. Y. Lai, J. Yu, D. M. Muzny, H. Doddapaneni, E. Shinbrot, K. R. Covington, J. Zhang, S. Seth, C. Caulin, G. L. Clayman, A. K. El-Naggar, R. A. Gibbs, R. S. Weber, J. N. Myers, D. A. Wheeler, and M. J. Frederick. 2014. 'Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma', *Clin Cancer Res*, 20: 6582-92.
- Porceddu, S. V., M. Bressel, M. G. Poulsen, A. Stoneley, M. J. Veness, L. M. Kenny, C. Wratten, J. Corry, S. Cooper, G. B. Fogarty, M. Collins, M. K. Collins, A. M. J. Macann, C. G. Milross, M. G. Penniment, H. Y. Liu, M. T. King, B. J. Panizza, and D. Rischin. 2018. 'Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial', *J Clin Oncol*, 36: 1275-83.
- Ratushny, V., M. D. Gober, R. Hick, T. W. Ridky, and J. T. Seykora. 2012. 'From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma', *J Clin Invest*, 122: 464-72.
- Ribas, A., and S. Hu-Lieskovan. 2016. 'What does PD-L1 positive or negative mean?', *J Exp Med*, 213: 2835-40.
- Rischin D, et al. 2021. "Poster presented at: European Association of Dermato Oncology (EADO) Congress Virtual Meeting." In *European Association of Dermato Oncology (EADO) Congress*.
- Rischin, D., N. I. Khushalani, C. D. Schmults, A. Guminski, A. L. S. Chang, K. D. Lewis, A. M. Lim, L. Hernandez-Aya, B. G. M. Hughes, D. Schadendorf, A. Hauschild, A. A. Thai, E. Stankevich, J. Booth, S. Y. Yoo, S. Li, Z. Chen, E. Okoye, C. I. Chen, V. Mastey, M. Sasane, I. Lowy, M. G. Fury, and M. R. Migden. 2021. 'Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis', *J Immunother Cancer*, 9.
- Rischin, D., M. R. Migden, A. M. Lim, C. D. Schmults, N. I. Khushalani, B. G. M. Hughes, D. Schadendorf, L. A. Dunn, L. Hernandez-Aya, A. L. S. Chang, B. Modi, A. Hauschild, C. Ulrich, T. Eigentler, B. Stein, A. C. Pavlick, J. L. Geiger, R. Gutzmer, M. Alam, E. Okoye, M. Mathias, V. Jankovic, E. Stankevich, J. Booth, S. Li, I. Lowy, M. G. Fury, and A. Guminski. 2020. 'Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing', *J Immunother Cancer*, 8.
- Rogers, H. W., M. A. Weinstock, A. R. Harris, M. R. Hinckley, S. R. Feldman, A. B. Fleischer, and B. M. Coldiron. 2010. 'Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006', *Arch Dermatol*, 146: 283-7.

- Rudolph, C., M. Schnoor, N. Eisemann, and A. Katalinic. 2015. 'Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010', *J Dtsch Dermatol Ges*, 13: 788-97.
- Rzeniewicz, K., J. Larkin, A. M. Menzies, and S. Turajlic. 2021. 'Immunotherapy use outside clinical trial populations: never say never?', *Ann Oncol*, 32: 866-80.
- Sadek, H., N. Azli, J. L. Wendling, E. Cvitkovic, M. Rahal, G. Mamelle, J. C. Guillaume, J. P. Armand, and M. F. Avril. 1990. 'Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin', *Cancer*, 66: 1692-6.
- Salasche, S. J. 2000. 'Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma', *J Am Acad Dermatol*, 42: 4-7.
- Salzmann, M., U. Leiter, C. Loquai, L. Zimmer, S. Ugurel, R. Gutzmer, K. M. Thoms, A. H. Enk, and J. C. Hassel. 2020. 'Programmed cell death protein 1 inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data of a retrospective, multicenter study', *Eur J Cancer*, 138: 125-32.
- Sanz Rubiales, Á, M. E. Sánchez-Gutiérrez, L. A. Flores Pérez, and M. L. Del Valle Rivero. 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-e05.
- Schaefer, I., M. Augustin, C. Spehr, M. Reusch, and T. Kornek. 2014. 'Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany--analysis of multisource data', *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28: 309-13.
- Schmitt, J., A. Seidler, T. L. Diepgen, and A. Bauer. 2011. 'Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis', *Br J Dermatol*, 164: 291-307.
- Schmults, C. D., P. S. Karia, J. B. Carter, J. Han, and A. A. Qureshi. 2013. 'Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study', *JAMA Dermatol*, 149: 541-7.
- Schneider, B. J., J. Naidoo, B. D. Santomaso, C. Lacchetti, S. Adkins, M. Anadkat, M. B. Atkins, K. J. Brassil, J. M. Caterino, I. Chau, M. J. Davies, M. S. Ernstoff, L. Fecher, M. Ghosh, I. Jaiyesimi, J. S. Mammen, A. Naing, L. J. Nastoupil, T. Phillips, L. D. Porter, C. A. Reichner, C. Seigel, J. M. Song, A. Spira, M. Suarez-Almazor, U. Swami, J. A. Thompson, P. Vikas, Y. Wang, J. S. Weber, P. Funchain, and K. Bollin. 2021. 'Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update', *J Clin Oncol*, 39: 4073-126.
- Seiwert, T. Y., B. Burtness, R. Mehra, J. Weiss, R. Berger, J. P. Eder, K. Heath, T. McClanahan, J. Lunceford, C. Gause, J. D. Cheng, and L. Q. Chow. 2016. 'Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial', *Lancet Oncol*, 17: 956-65.
- Slater, N. A., and P. B. Googe. 2016. 'PD-L1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma correlates with risk of metastasis', *J Cutan Pathol*, 43: 663-70.

- Stang, A. 2007. 'Genital and nongenital nonmelanoma skin cancer: more epidemiological studies are needed', *J Invest Dermatol*, 127: 2296-9.
- Stratigos, A., C. Garbe, C. Lebbe, J. Malvehy, V. del Marmol, H. Pehamberger, K. Peris, J. C. Becker, I. Zalaudek, P. Saiag, M. R. Middleton, L. Bastholt, A. Testori, and J. J. Grob. 2015. 'Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline', *Eur J Cancer*, 51: 1989-2007.
- Strunk, T., and R. M. Szeimies. 2014. '[Actinic keratoses. Pathogenesis, clinical aspect and modern therapeutic options]', *Hautarzt*, 65: 241-52; quiz 53-4.
- Sweeny, L., N. R. Dean, J. S. Magnuson, W. R. Carroll, E. E. Helman, S. O. Hyde, R. L. Desmond, and E. L. Rosenthal. 2012. 'EGFR expression in advanced head and neck cutaneous squamous cell carcinoma', *Head Neck*, 34: 681-6.
- Szturz, P., K. Wouters, N. Kiyota, M. Tahara, K. Prabhash, V. Noronha, A. Castro, L. Licitra, D. Adelstein, and J. B. Vermorken. 2017. 'Weekly Low-Dose Versus Three-Weekly High-Dose Cisplatin for Concurrent Chemoradiation in Locoregionally Advanced Non-Nasopharyngeal Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data', *Oncologist*, 22: 1056-66.
- Tanvetyanon, T., T. Padhya, J. McCaffrey, J. A. Kish, R. C. Deconti, A. Trotti, and N. G. Rao. 2015. 'Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck', *Head Neck*, 37: 840-5.
- Tessari, G., and G. Girolomoni. 2012. 'Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management', *Dermatol Surg*, 38: 1622-30.
- Testori, A., G. Tosti, C. Martinoli, G. Spadola, F. Cataldo, F. Verrecchia, F. Baldini, M. Mosconi, J. Soteldo, I. Tedeschi, C. Passoni, C. Pari, A. Di Pietro, and P. F. Ferrucci. 2010. 'Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: a novel therapeutic approach', *Dermatol Ther*, 23: 651-61.
- Thompson, A. K., B. F. Kelley, L. J. Prokop, M. H. Murad, and C. L. Baum. 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.
- Tierney, P., J. Ferguson, S. Ibbotson, R. Dawe, E. Eadie, and H. Moseley. 2013. 'Nine out of 10 sunbeds in England emit ultraviolet radiation levels that exceed current safety limits', *Br J Dermatol*, 168: 602-8.
- Togsverd-Bo, K., U. Lej, A. M. Erlendsson, E. H. Taudorf, P. A. Philipsen, H. C. Wulf, L. Skov, and M. Hædersdal. 2015. 'Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients - a randomized controlled trial', *Br J Dermatol*, 172: 467-74.
- Tsung, I., F. P. Worden, and R. J. Fontana. 2021. 'A Pilot Study of Checkpoint Inhibitors in Solid Organ Transplant Recipients with Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma', *Oncologist*, 26: 133-38.

- Ulrich, C., R. Arnold, U. Frei, R. Hetzer, P. Neuhaus, and E. Stockfleth. 2014. 'Skin changes following organ transplantation: an interdisciplinary challenge', *Dtsch Arztebl Int*, 111: 188-94.
- Ulrich, C., J. S. Jürgensen, A. Degen, M. Hackethal, M. Ulrich, M. J. Patel, J. Eberle, D. Terhorst, W. Sterry, and E. Stockfleth. 2009. 'Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study', *Br J Dermatol*, 161 Suppl 3: 78-84.
- Ulrich, C., T. Schmook, I. Nindl, T. Meyer, W. Sterry, and E. Stockfleth. 2003. 'Cutaneous precancers in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding', *Br J Dermatol*, 149 Suppl 66: 40-2.
- Wang, J. T., C. E. Palme, G. J. Morgan, V. Gebiski, A. Y. Wang, and M. J. Veness. 2012. 'Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy', *Head Neck*, 34: 1524-8.
- Watson, M., D. M. Holman, and M. Maguire-Eisen. 2016. 'Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk', *Semin Oncol Nurs*, 32: 241-54.
- Wehner, M. R., M. L. Shive, M. M. Chren, J. Han, A. A. Qureshi, and E. Linos. 2012. 'Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis', *Bmj*, 345: e5909.
- Wheless, L., S. Jacks, K. A. Mooneyham Potter, B. C. Leach, and J. Cook. 2014. 'Skin cancer in organ transplant recipients: more than the immune system', *J Am Acad Dermatol*, 71: 359-65.
- William, W. N., Jr., L. Feng, R. Ferrarotto, L. Ginsberg, M. Kies, S. Lippman, B. Glisson, and E. S. Kim. 2017. 'Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial', *J Am Acad Dermatol*, 77: 1110-13.e2.
- Yoon, D. Y., H. S. Hwang, S. K. Chang, Y. S. Rho, H. Y. Ahn, J. H. Kim, and I. J. Lee. 2009. 'CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck', *Eur Radiol*, 19: 634-42.
- Zander, H., S. Müller-Egert, M. Zwiewka, S. Groß, G. van Zandbergen, and J. Engelbergs. 2020. 'Checkpointinhibitoren in der Tumortherapie', *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 63: 1322-30.

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Entwicklung des Analyseplans, der die Grundlage für die Erhebung der Daten dieser Arbeit darstellte, erfolgte durch Frau Prof. Dr. Leiter-Stöppke und Mitarbeiter von Merck Sharp & Dohme.

Die Erstellung des Datensatzes und die statistische Auswertung wurden durch mich durchgeführt.

Die Abbildungen 5-12 wurden, anhand der durch mich erhobenen Daten, durch Frau Dr. Ulrike Keim mittels Stata erstellt.

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

Tübingen, den 01.11.2022

Felix Paul Kramb

8 Veröffentlichung

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert:

Kramb F, Doerfer C, Meiwes A, Ramakrishnan K, Eigentler T, Garbe C, Keim U, Leiter U. Real-world Treatment Patterns and Outcomes with Systemic Therapies in Unresectable Locally Advanced and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2022 Jan 26;102:adv00637. doi: 10.2340/actadv.v101.751. PMID: 34842930.

9 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Leiter-Stöppke für meine Annahme als Doktorand und den damit verbundenen großen Vertrauensvorschuss bedanken.

Ganz besonders herzlich danke ich Frau Prof. Dr. Leiter-Stöppke und Frau Dr. Ulrike Keim für die exzellente Betreuung sowie für die große fachliche und persönliche Unterstützung während der Anfertigung meiner Doktorarbeit.

Außerdem danke ich allen Koautoren für die gemeinsame Erarbeitung des veröffentlichten Papers.

Ich danke dir, Franziska, für viel Geduld und Verzicht auf unsere gemeinsame Zeit, die ich in meine Dissertation investieren konnte.

Zuletzt danke ich meinen Eltern für das Korrekturlesen dieser Arbeit, aber vor allem für ihre tagtägliche liebevolle und bedingungslose Unterstützung, ohne die mein Studium und vieles weitere in meinem Leben nicht möglich gewesen wären.