

Kutanes Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom und Merkelzellkarzinom

Prof. Dr. Georg Maschmeyer
georg.maschmeyer@charite.de

Leitlinien 2024

European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention—Update 2023

European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment—Update 2023

Stratigos et al (EADO, EDF, ESTRO, UEMS, EADV, EORTC), Eur J Cancer 2023



S2k - Leitlinie - Merkelzellkarzinom – Update 2022

Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022

Gauci et al (EADO, EDF, EORTC), Eur J Cancer 2023

Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut

314 Seiten

Version 2.0 – Dezember 2022
AWMF-Registernummer: 032/022OL



S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut

(Aktualisierung 2017/18) 70 Seiten

European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma—update 2023

Peris et al (EADO, EDF, ESTRO, UEMS, EADV), Eur J Cancer 2023

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Squamous Cell Skin Cancer

Version 1.2024 — November 9, 2023

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Basal Cell Skin Cancer

Version 2.2024 — September 14, 2023

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Merkel Cell Carcinoma

Version 1.2024 — November 22, 2023

Plattenepithelkarzinom der Haut („Spinaliom“)

Plattenepithelkarzinom der Haut: Inzidenzraten international

Country	Time period	Age-standardized incidence (per 100,000 PY)
Australia	2011-2014	270
Queensland	2011-2014	467
Tasmania	2011-2014	175
UK	2013–2015	77 in men 34.1 in women (for first cSCC, per annum)
Ireland	1994–2011	66.1 in men 30.6 in women
Norway	2008–2011	20 in men 15 in women
USA	2012	In northern latitudes: 46.3–134.5 in men 15.7–42.9 in women In southern latitudes: 233.2–497.1 in men 83.3–180.5 in women
USA the northern latitude	1976–1984	207.5 in men
Rochester Epidemiology Project	2000–2010	128.8 in women
Japan	2007–2016	Increased from 14.7 to 51.6 in people aged 80 years or more

Plattenepithelkarzinom der Haut: Inzidenzraten in Deutschland

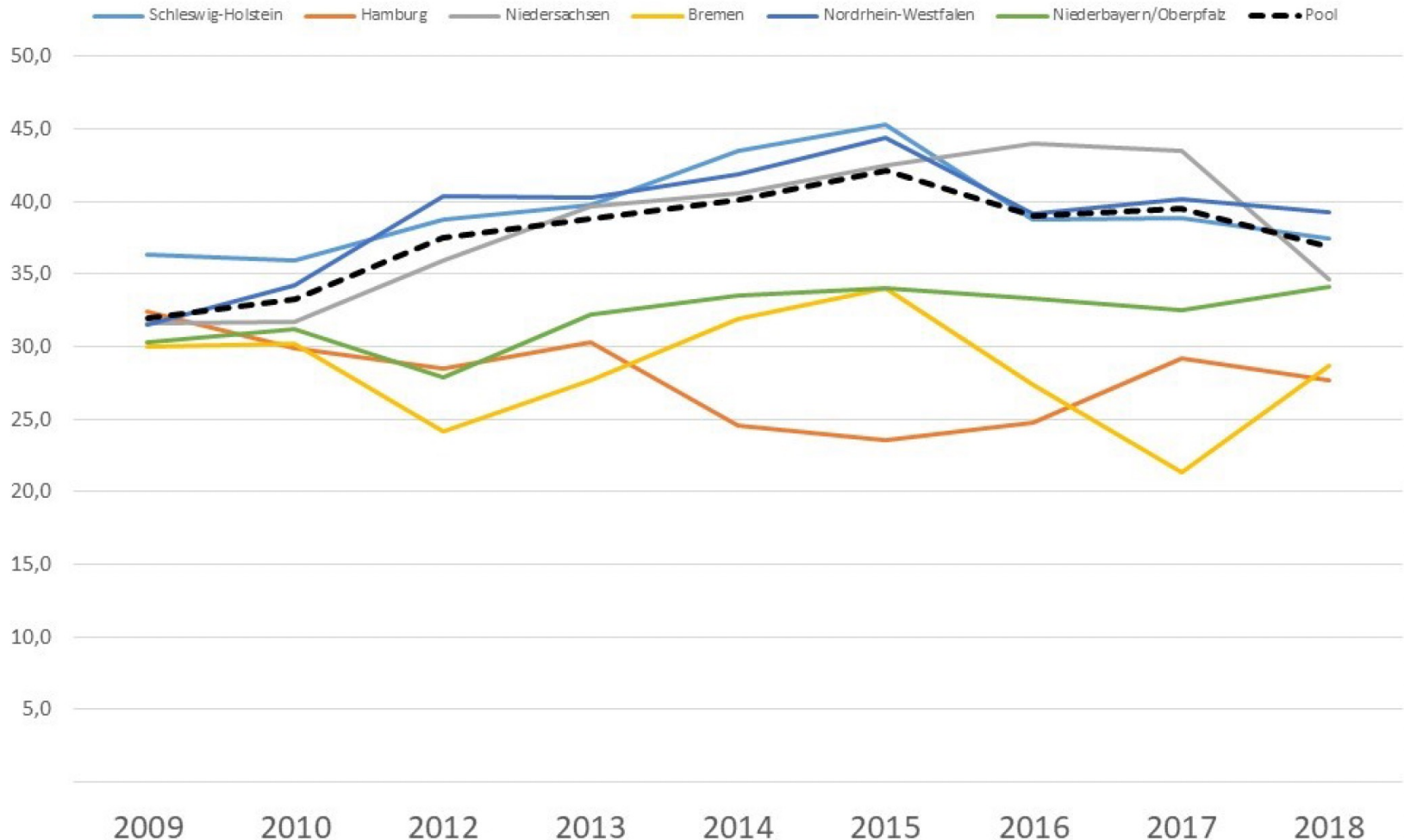
	2009-2013	2014-2018	Veränderung
Schleswig-Holstein	38,3	40,8	6%
Hamburg	30,1	26,0	-13,9%
Niedersachsen	35,0	41,0	17%
Bremen	29,5	28,7	-3%
Nordrhein-Westfalen	37,0	41,0	11%
Niederbayern/Oberpfalz	30,1	33,5	12%
Pool	35,7	39,5	11%

* für die Inzidenzrate wird nur das erste Plattenepithelkarzinom der Haut (pro Person) berücksichtigt

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-022OLI_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2023-01.pdf

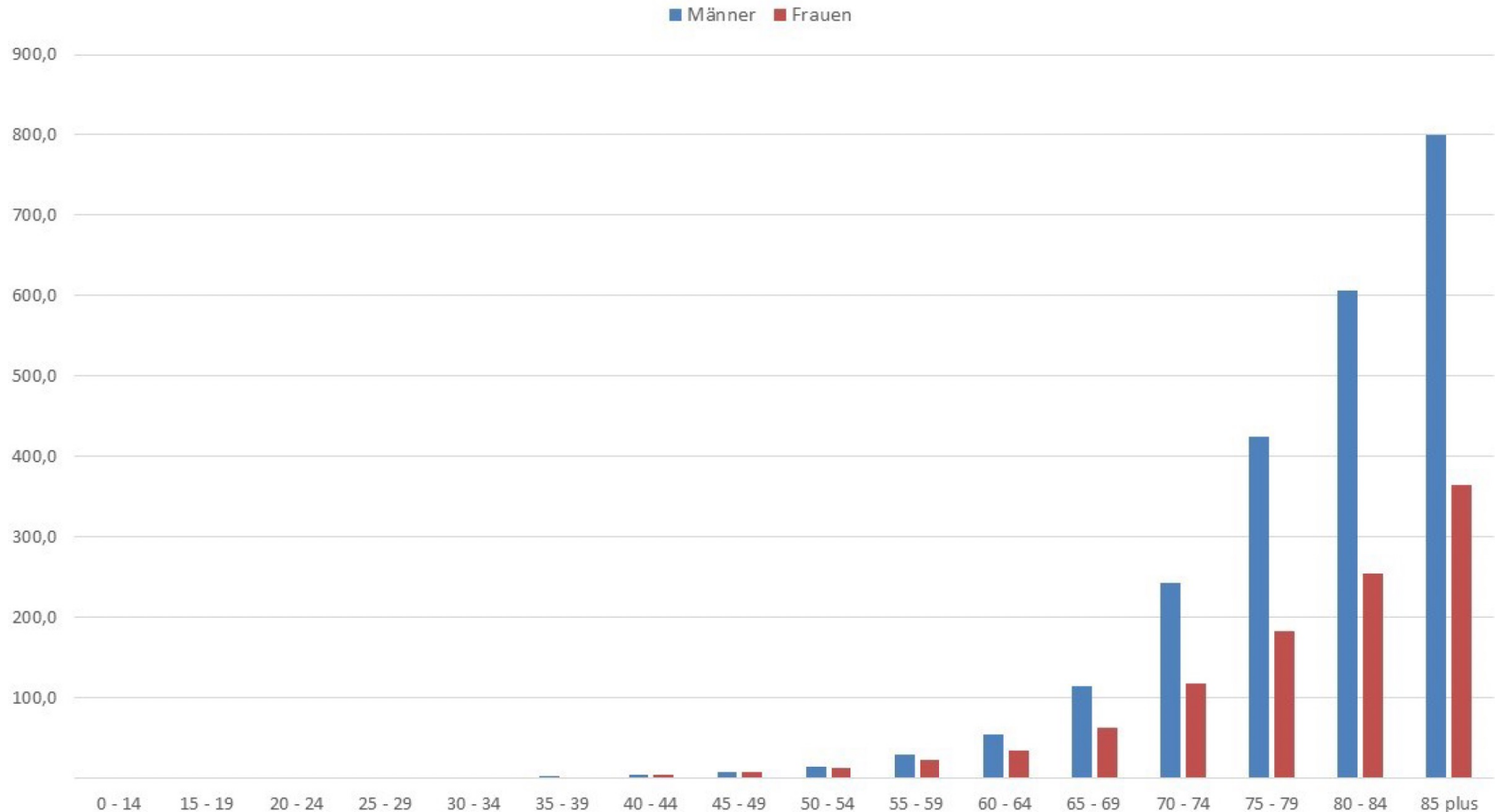
Plattenepithelkarzinom der Haut: Inzidenzraten in Deutschland

Altersstandardisierte Inzidenzrate für PEK der Haut (ausgewählte Register, 2009-2018)



Plattenepithelkarzinom der Haut: Inzidenzraten nach Alter in Deutschland

Altersspezifische Inzidenzrate für Poolregister (2014-2018)
je 100.000 Personen

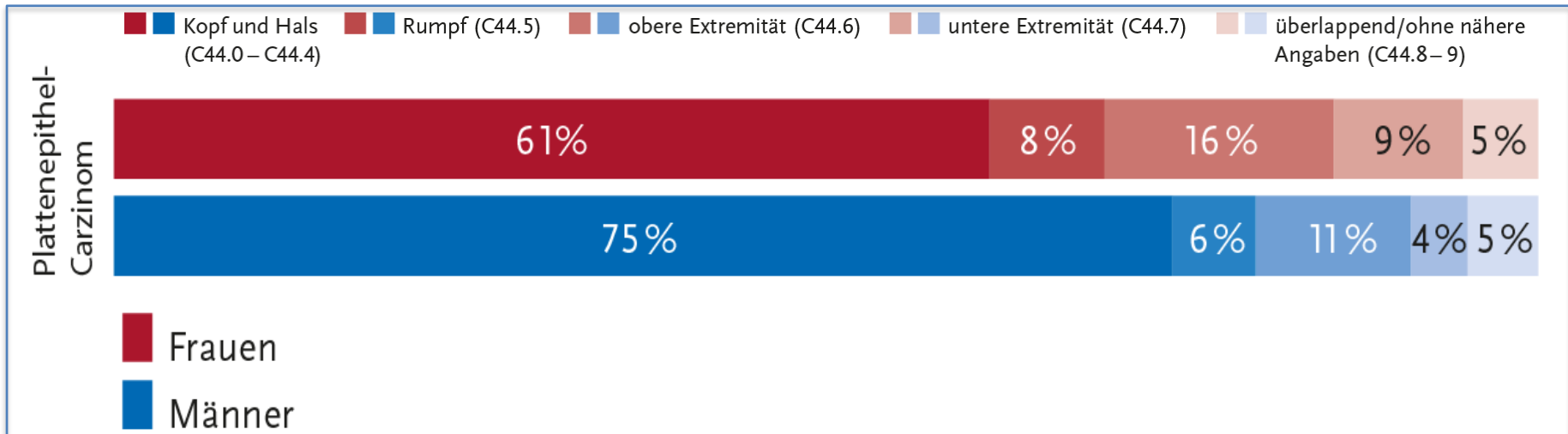


https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-022OLI_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2023-01.pdf

Plattenepithelkarzinom der Haut: Anatomische Lokalisation

- Chron. UV-exponierte Hautareale
- 80-90% im Kopf-Hals-Bereich

Alam M & Ratner D, N Engl J Med 2001;344:975-983



https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nicht-melanotischer-Hautkrebs/nicht-melanotischer-hautkrebs_node.html (7.12.2023)

Plattenepithelkarzinom der Haut: Risikofaktoren

- UV-Strahlung (anerkannte Berufserkrankung) (=> aktinische Keratose)
- Polyzyklische aromatische Wasserstoffe
- Arsen
- Chronische Immunsuppression
 - Nach Organtransplantation bis zu 65-fach erhöhtes Risiko
 - Nach 20 Jahren 40-60% Inzidenz
 - Aggressiveres Wachstumsverhalten
 - Nach alloHSCT etwas erhöhte Inzidenz bei cGvHD (*Curtis RE et al, NEJM 1997;336:897-904*)

Plattenepithelkarzinom der Haut: Spezieller Risikofaktor **Voriconazol**

- n = 455 Lungentransplantierte¹, davon 18,9% betroffen
 - HR 1,73
 - Anstieg um jeweils 3% mit jedem Monat Voriconazol (2 x 200 mg/d)
- n = 312 alloHSCT-Pat.², davon 8,3% betroffen
 - HR 1,86
 - nach 5 Jahren 19%
- Abhängig von Vori-Dauer und Lebensort³

Photosensibilisierung

¹Mansh M et al (UCSF), *Am J Transplant* 2016;16:262-270

²Wojenski DJ et al (Mayo Clinic), *Transpl Infect Dis* 2015;17:250-258

³Vadnerkar A et al (Pittsburgh), *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1240-1244

Plattenepithelkarzinom der Haut: Genetische Prädisposition

Selten

- *Xeroderma pigmentosum*
- *Dykeratosis congenita*
- *u.a.*

Plattenepithelkarzinom der Haut: Molekularpathologie

- Komplexe Alterationen
- **TMB** median 45,2 Mut/Mb
 - *NOTCH1, NOTCH2, TP53, CDKN2A, KMT2C, KMT2D, TET2*
 - seltener *PIK3CA, FGFR3, BRAF, EGFR*
 - Keimbahn-SNPs (*MC1R, ASIP, TYR, SLC45A2, OCA2, IRF4, BNC2, CADM1, AHR, SEC16A, TYRP1, TRSP1, BACH2, SETDB1, ECM1, CERS2*)
- **PD-L1-Expression** ca. 26% im Primärtumor und bis zu 50% bei Metastasierung

Plattenepithelkarzinom der Haut: Typische klinische Bilder



Plattenepithelkarzinom der Haut: Klinische Bilder bei Immunsupprimierten



*Tam S & Gross ND (MDACC), Curr Oncol Rep 2019;21:82
Strippoli S et al (Bari), Front Oncol 2021; ;11:686308*

Plattenepithelkarzinom der Haut: Klassifikation nach WHO/UICC

- Adenosquamöses Plattenepithelkarzinom der Haut
- Akantholytisches (adenoides, pseudoglanduläres) Plattenepithelkarzinom der Haut
- Bowen-Karzinom/ bowenoid differenziertes Plattenepithelkarzinom der Haut
- Desmoplastisches Plattenepithelkarzinom der Haut
- Keratoakanthom-artiges Plattenepithelkarzinom der Haut/
Keratoakanthom
- Lymphoepitheliom-artiges Plattenepithelkarzinom der Haut
- Pseudovaskuläres (pseudoangiosarkomatöses,
pseudoangiomatöses) Plattenepithelkarzinom der Haut
- Spindelzelliges (sarkomatoides) Plattenepithelkarzinom der Haut
- Verruköses Plattenepithelkarzinom der Haut (Epithelioma cuniculatum)

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm or less in greatest extension
T2	Tumor more than 2 cm but not more than 4 cm at its maximum dimension
T3	Tumor more than 4 cm at its maximum dimension or superficial bone invasion or perineural invasion or deep invasion* *
T4a	Tumor with macroscopic bone invasion/ bone marrow invasion
T4b	Tumor with invasion of the axial skeleton including foramina and/or involvement of the vertebral foramen up to the epidural space

***deep invasion* is defined as invasion beyond the subcutaneous fat or > 6 mm (measured from the stratum granulosum of the adjacent epidermis to the base of the tumor)

Perineural invasion as a criterion for T3 is defined as clinical or radiologic involvement of named nerves without involvement of the foramina or skull base.

N category (clinical)

N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastasis(s) in a regional lymph node, 3 cm or less at its maximum dimension
N2	Metastasis(s) as described below:
N2a	Metastasis(s) in solitary ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm at its maximum dimension, without extranodal spread
N2b	Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm at its maximum dimension, without extranodal spread
N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm at its maximum dimension, without extranodal spread
N3a	Metastasis(s) in one lymph node, more than 6 cm at its maximum dimension, without extranodal spread
N3b	Metastasis(s) in a single or multiple lymph nodes, clinically in extranodal spread* **

***The presence of skin or soft tissue involvement (invasion) or clinical signs of nerve involvement is considered clinical extranodal spread.

N category (pathological)

pN0	No regional lymph node metastases
pN1	Metastasis(s) in solitary ipsilateral lymph node, 3 cm or less at its maximum dimension, without extranodal spread
pN2	Metastasis(es) as described below:
pN2a	Metastasis(s) in solitary ipsilateral lymph node, 3 cm or less at its maximum dimension, with extranodal spread or more than 3 cm but not more than 6 cm at its maximum dimension, without extranodal spread
pN2b	Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm at its maximum dimension, without extranodal spread
pN2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm at its maximum dimension, without extranodal spread
pN3a	Metastasis(s) in one lymph node, more than 6 cm in greatest extent, without extranodal spread
pN3b	Metastasis(s) in one lymph node more than 3 cm at its maximum dimension with extranodal spread or in multiple ipsilateral, contralateral or bilateral lymph nodes with extranodal spread

M category

M0	No distant metastases
M1	Distant metastases

The pT categories correspond to the T categories. pM1 means that distant metastases were confirmed microscopically.

Plattenepithelkarzinom

Kopf/Hals:

TNM / Stadien nach WHO/UICC

Stage classification

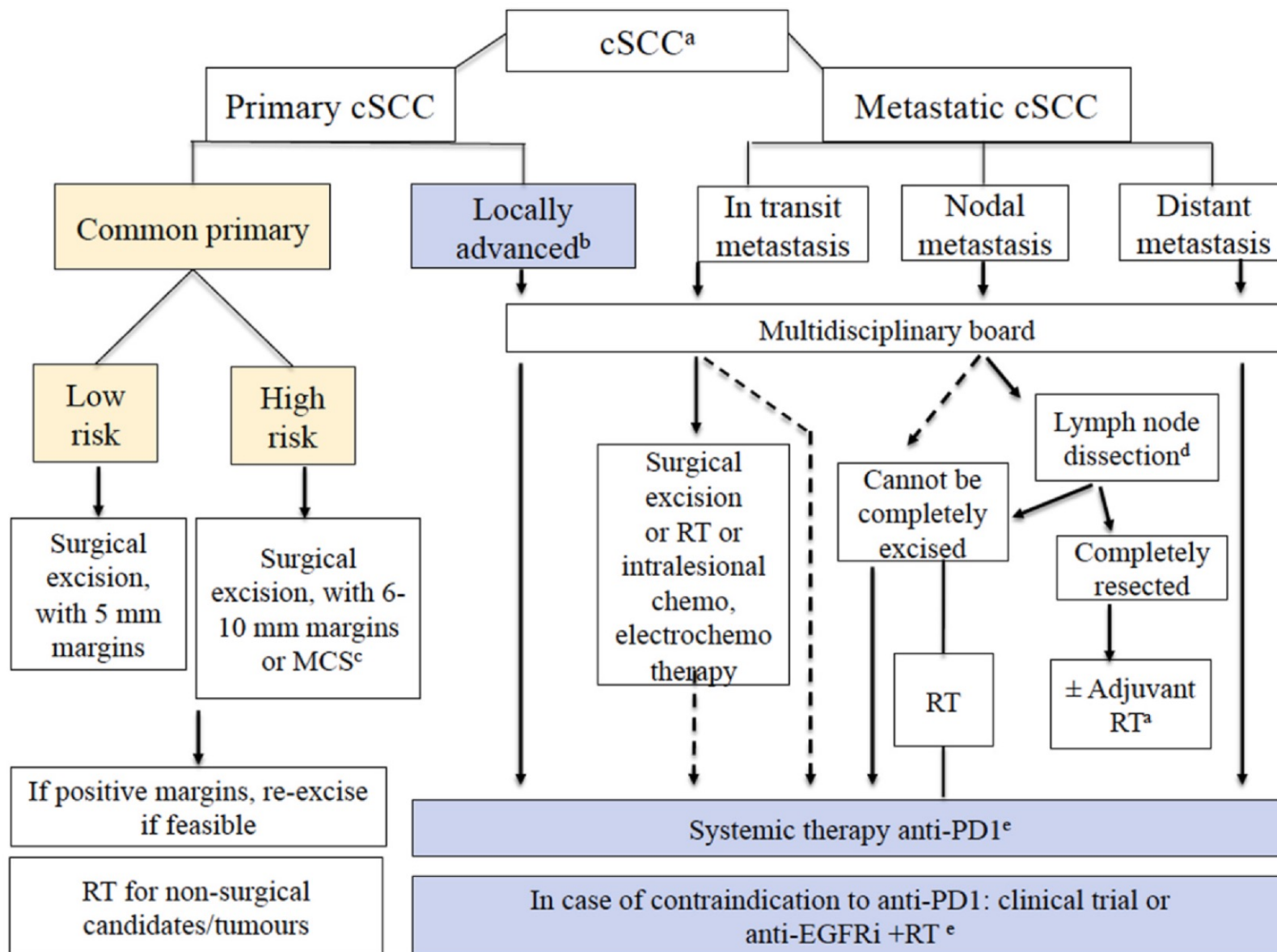
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IV	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

Plattenepithelkarzinom der Haut: Prognostische Faktoren

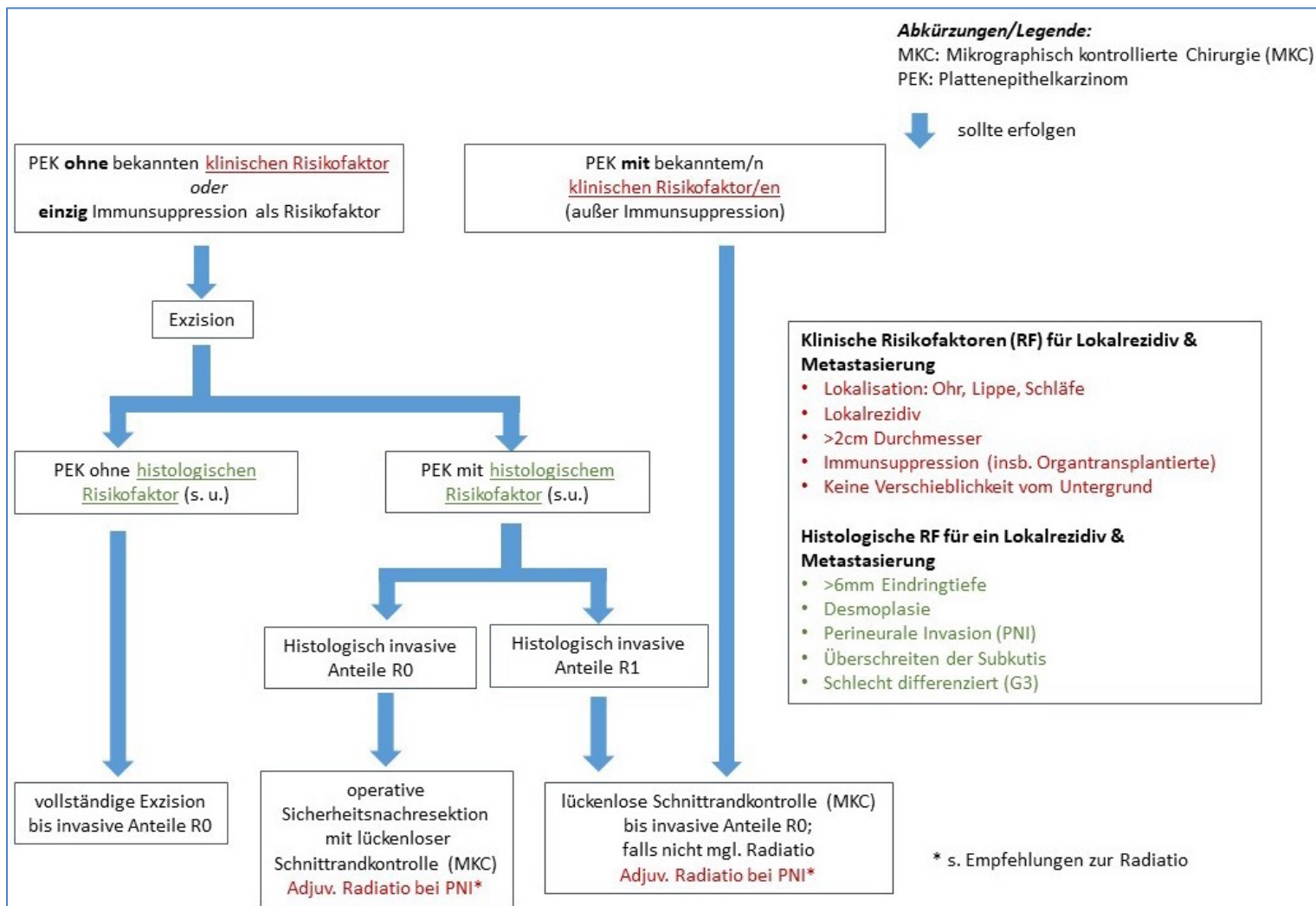
Present European Guideline 2023 - High-risk for local recurrence or metastasis	NCCN 2023 [3] – Very high-risk for local recurrence, metastasis, or disease-specific death	BAD Guideline 2020 [4] - Very high-risk for local recurrence, nodal metastasis, or disease-specific death
Diameter > 20 mm	Diameter > 40 mm	Diameter > 40 mm
Localization on lip/ear/temple	-	-
Thickness > 6 mm	Thickness > 6 mm	Thickness > 6 mm
Invasion beyond subcutaneous fat	Invasion beyond subcutaneous fat	Invasion beyond subcutaneous fat
Bone erosion	-	Bone invasion
Histological type: desmoplastic	Desmoplastic	Histological subtype: desmoplastic, adenosquamous, spindle/sarcomatoid/metaplastic
Poor differentiation	Lymphatic or vascular involvement	In-transit metastasis
Immunosuppression	Poor differentiation	Immunosuppression
PNI (microscopic, symptomatic or radiological)	-	Histological PNI in named nerve, nerve ≥ 0.1 mm or beyond dermis
Positive histological margins	Histological PNI of a nerve deeper than the dermis or ≥ 0.1 mm	One or more involved or close (< 1 mm) histological margin in a high-risk tumour
	-	

PNI: perineurale Infiltration (= Pn1); BAD: British Association of Dermatologists

Plattenepithelkarzinom der Haut: Therapie



Chirurgische Therapie bei lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Haut



SCC der Haut: (Neo-) Adjuvante Therapie

- **Keine** ausreichende Evidenz für **adjuvante systemische** Therapie nach R0-Resektion
- Bislang auch keine ausreichende Evidenz für **neoadjuvante** Systemtherapie bei Hochrisikofaktoren

*Stratigos AJ et al (EADO, EDF, ESTRO, UEMS, EADV, EORTC),
Eur J Cancer 2023 Jul 28;193:113252*

- **NCCN 1.2014** empfiehlt Cemiplimab neoadjuvant zu diskutieren:

Very-High-Risk Disease (SCC-5)

- **Consider neoadjuvant cemiplimab-rwlc if the tumor has very rapid growth, in-transit metastasis, lymphovascular invasion, is borderline resectable, or surgery alone may not be curative or may result in significant functional limitation.**

- *Cemiplimab Zulassung (2023): Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.*

SCC der Haut: Systemtherapie

8.20	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Im Falle einer (Fern-) Metastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht oder nur mit größeren Einschränkungen der Funktionalität durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, soll die Indikation zur Systemtherapie geprüft werden.	
	Starker Konsens	

8.21	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Die Indikation zur Systemtherapie sollte in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden.	
	Konsens	

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-022OLI_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2023-01.pdf

SCC der Haut: Immuntherapie

Konsensbasierte Empfehlung

neu 2022

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem PEK soll in der Erstlinie eine Immuntherapie mit einem für diese Indikation zugelassenen PD-1-Inhibitor angeboten werden.

Starker Konsens

Zugelassen in dieser Indikation: Cemiplimab (Pembrolizumab nicht)

Konsensbasierte Empfehlung

neu 2022

Bei Progress unter PD-1-Blockade oder bei Kontraindikationen gegen diese Art von Immuntherapie soll eine EGFR-gerichtete Therapie oder Chemotherapie angeboten werden.

Starker Konsens

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-022OLI_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2023-01.pdf

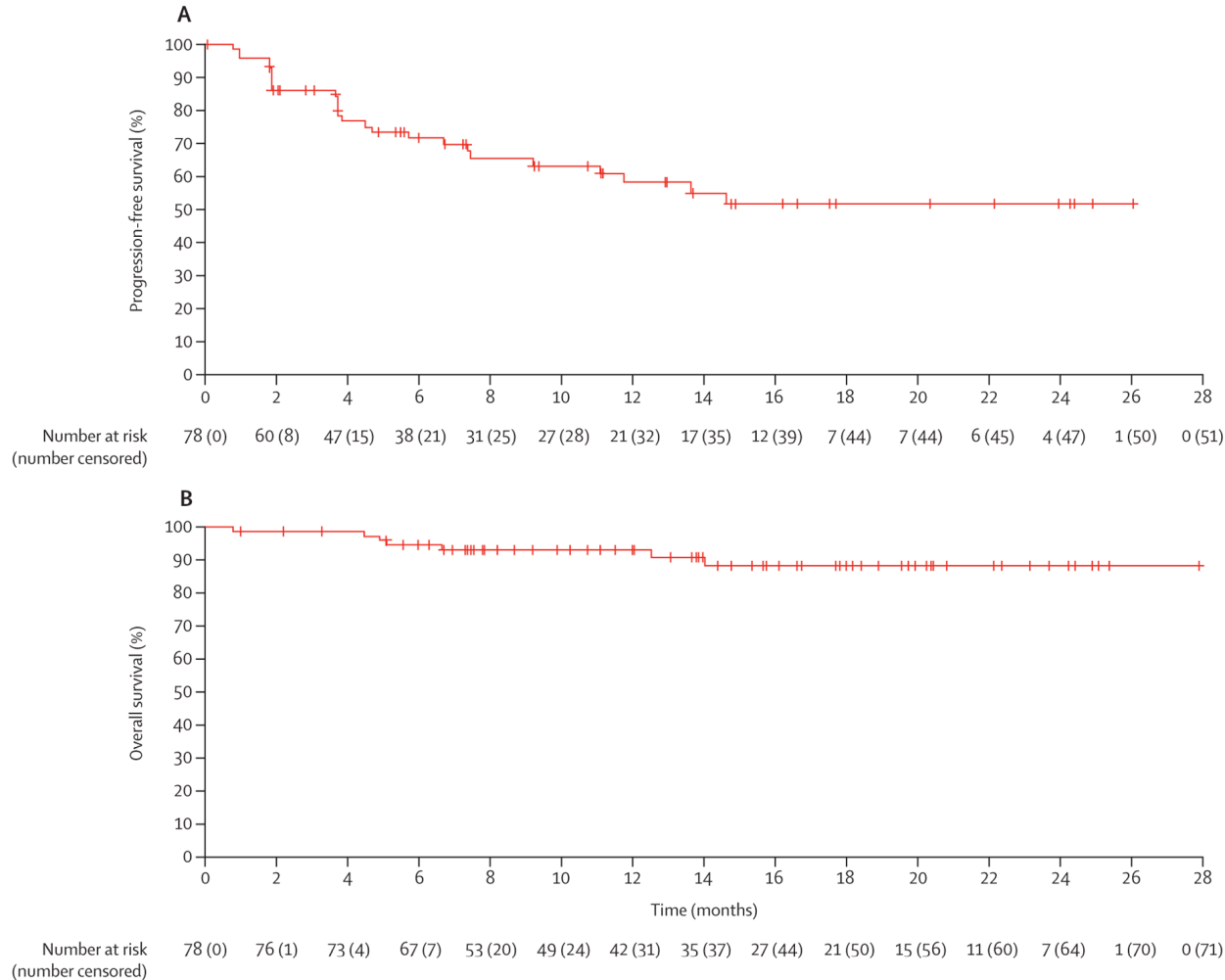
Plattenepithel-Ca der Haut: Studien zu ICI

Keine randomisierte
Phase-III-Studie

Therapie	Linie	Studienphase	Anzahl auswertbare Patienten	Mediane Ansprechdauer (Monate)	Anspruchsraten	Referenz
Cemiplimab	Jede	1	26	nicht erreicht (mediane NBZ 11.1 Monate)	50%	Migden et al., 2018 [499]
Cemiplimab (Kohorte 1, Gewichtsadaptierte Dosis alle 2 Wochen)	Jede	2	59 (mit Metastasen)	nicht erreicht (mediane NBZ 16.5 Monate)	49.2%	Migden et al., 2018 [499] Rischin et al., 2020 [500]
Cemiplimab (Kohorte 2, Gewichtsadaptierte Dosis alle 2 Wochen)	Jede	2	78 (lokal fortgeschritten)	nicht erreicht (mediane NBZ 9.3 Monate)	44%	Migden et al., 2020 [501]
Cemiplimab (Kohorte 3, fixe Dosis alle 3 Wochen)	Jede	2	56 (mit Metastasen)	nicht erreicht (mediane NBZ 8.1 Monate)	41.1%	Rischin et al., 2020 [500]
Pembrolizumab (CARSKIN)	1.	2	39	nicht erreicht (mediane NBZ 22.4 Monate)	41%	Maubec et al., 2020 [502]
Pembrolizumab	Jede	2	29			NCT02964559
Pembrolizumab+ Strahlentherapie	Postoperativ adjuvant	2	37			NCT03057613
Pembrolizumab (Keynote 629)	Jede	2	105	nicht erreicht (mediane NBZ 11.4 Monate)	34%	Grob et al., 2020 [503]

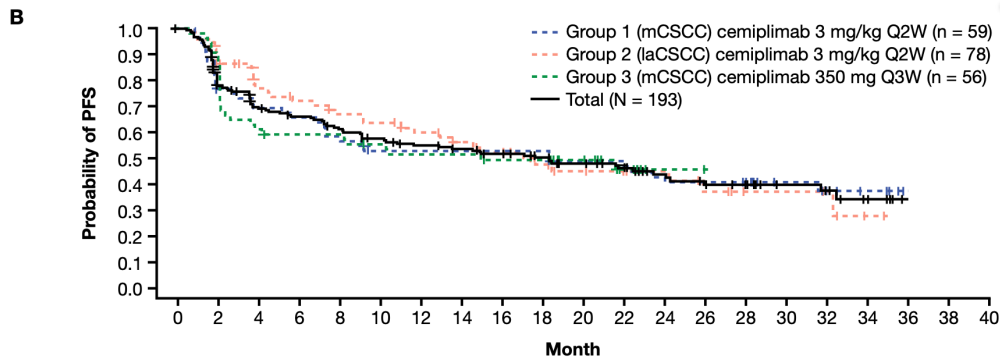
Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial

- n = 78; Ansprechrate 44%; Therapiedauer ≤ 96 Wo.



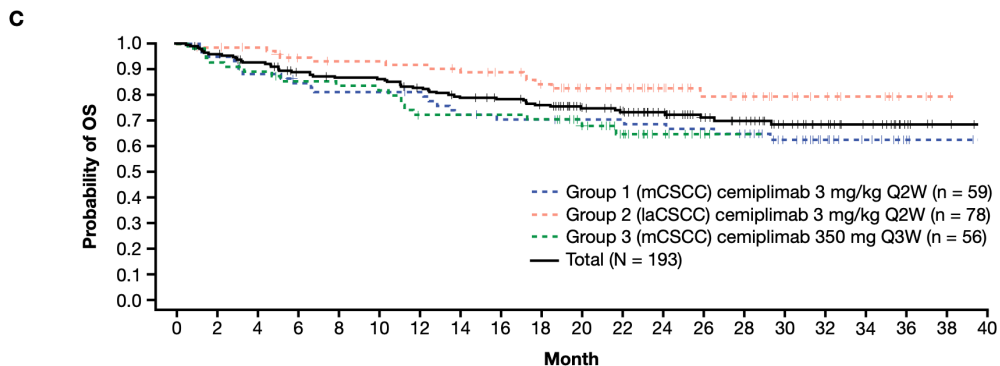
Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis

- n = 56 metastasiert; Ansprechrate 41,1%, keine Kaplan-Meier-Kurve



Number of patients at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Group 1 (n = 59)	59	42	38	36	32	27	27	27	27	27	24	24	21	20	20	12	9	6	1	0	0
Group 2 (n = 78)	78	61	48	43	39	37	33	29	26	20	17	16	12	10	7	5	5	2	0	0	0
Group 3 (n = 56)	56	48	33	31	31	28	26	26	24	24	17	10	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Total (N = 193)	193	151	119	110	102	92	86	82	77	71	58	50	34	31	27	17	14	8	1	0	0



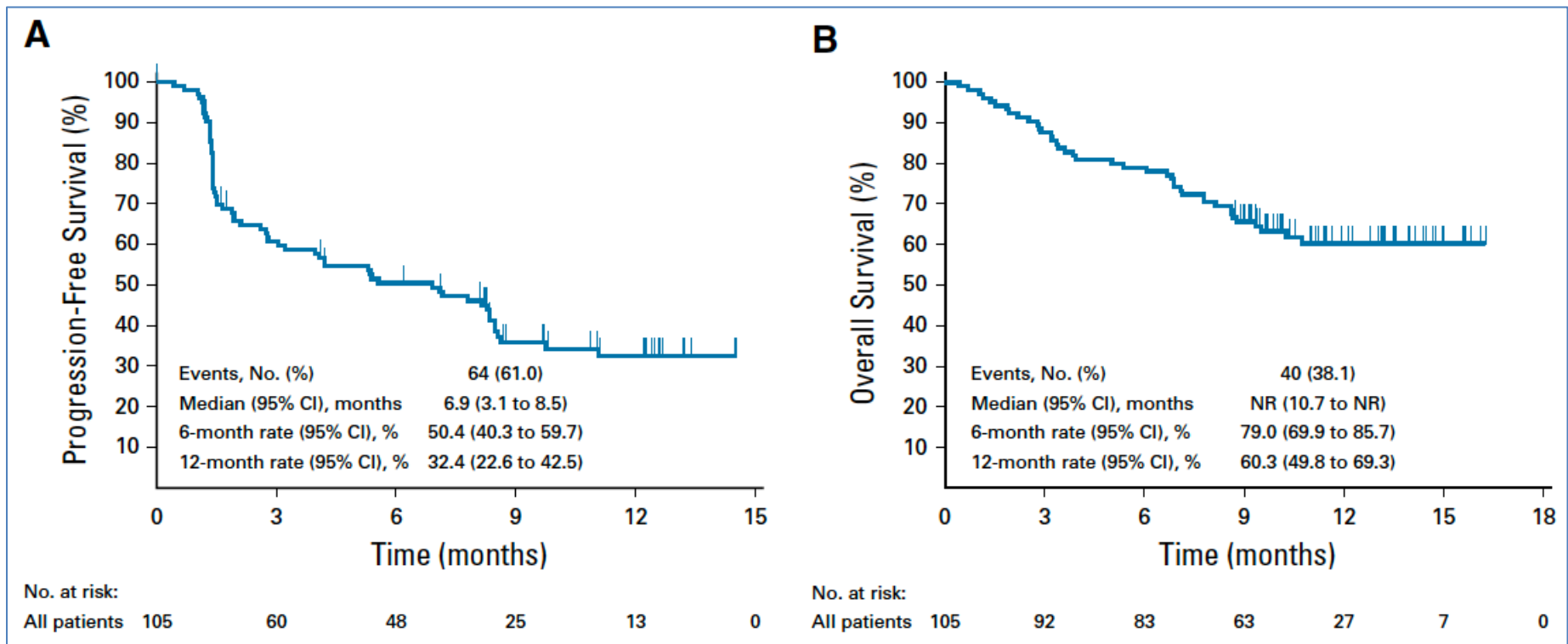
Number of patients at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Group 1 (n = 59)	59	56	52	49	47	47	46	41	39	39	38	38	37	35	33	24	16	11	4	1	0
Group 2 (n = 78)	78	76	73	67	65	65	64	62	59	54	44	41	33	25	22	15	12	8	3	1	0
Group 3 (n = 56)	56	52	49	46	45	44	38	38	38	37	29	20	9	2	0	0	0	0	0	0	0
Total (N = 193)	193	184	174	162	157	156	148	141	136	130	111	99	79	62	55	39	28	19	7	2	0

Gesamtkohorte, längere Nachbeobachtung

Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or **Metastatic** Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629)

- n = 105; Ansprechrate 34,3%; Therapiedauer ≤ 2 J.



Plattenepithel-Ca der Haut: Studien zu EGFR-Inhibitoren

Therapie	Linie	Studienphase	Anzahl auswertbare Patienten	Mediane Ansprechdauer (Monate)	Ansprechraten	Referenz
Cetuximab	1.	2	36	6.8	28%	Maubec et al., 2011 [514]
Panitumumab	1/2	2	16	6	31%	Foote et al., 2014 [515]
Gefitinib	Neo-adjuvant	2	22	Nicht berichtet	45%	Lewis et al., 2012 [516]
Erlotinib + Strahlentherapie	1	1	15	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Heath et al., 2013 [517]
Lapatinib	Neo-adjuvant	1	8	Nicht berichtet	25%	Jenni et al., 2016 [518]
Dacomitinib	1./2.	2	42	10.3	28%	Cavalieri et al., Eur J Cancer 2018 [519]
Erlotinib	1./2.	2	29	5.3	10%	Gold et al., Cancer 2018 [520]

Plattenepithel-Ca der Haut: Studien zu Chemo- oder IFN-Therapie

Therapie	Linie	Studie n- phase	Anzahl auswert- bare Patienten	Mediane Ansprech- dauer (Monate)	Ansp rech- raten	Referenz
Cisplatin + Doxorubicin	Zum Teil neoadjuvant	2	12	8.6	58%	Guthrie et al., 1990 [506]
Cisplatin + 5- Fluoro-uracil + Bleomycin	vorbehandelt	2	13	11.7	84%	Sadek et al., 1990 [507]
Cisplatin + 5- Fluorouracil	1.	2	7	11.8	86%	Khansur et al., 1991 [508]
Orales 5- Fluorouracil	1.	2	15	30	14%	Cartei et al., 2000 [509]
Interferon alpha + 13-cis Retinsäure	1.	2	28	5	68%	Lippman et al., 1992 [510]
Interferon alpha+ 13-cis Retinsäure+ Cisplatin	1.	2	35	9	34%	Shin et al., 2001 [511]
70 Gray Radiotherapie +Carboplatin	1., nur lokal fortgeschritten, inkl. regionäre Lymphknoten- metastasen	2	19	Nicht berichtet	100% (53% komp lette Remis sion)	Nottage et al., 2017 [473]

Plattenepithelkarzinom der Haut: Therapieempfehlungen EADO/EDF/ESTRO/UEMS/EADV/EORTC 2023

- Patients with **metastatic cSCC or locally advanced cSCC**, who are not candidates for curative surgery or curative radiation, should receive **first-line treatment with a PD-1 antibody** (*nur Cemiplimab zugelassen*)
- **Cetuximab** may be used for patients with locally **advanced and metastatic cSCC**, who have failed to respond or are intolerant to immunotherapy
 - Cetuximab **combined with RT** is favoured over cetuximab monotherapy

Basalzellkarzinom der Haut („Basaliom“)

Basalzellkarzinom der Haut:

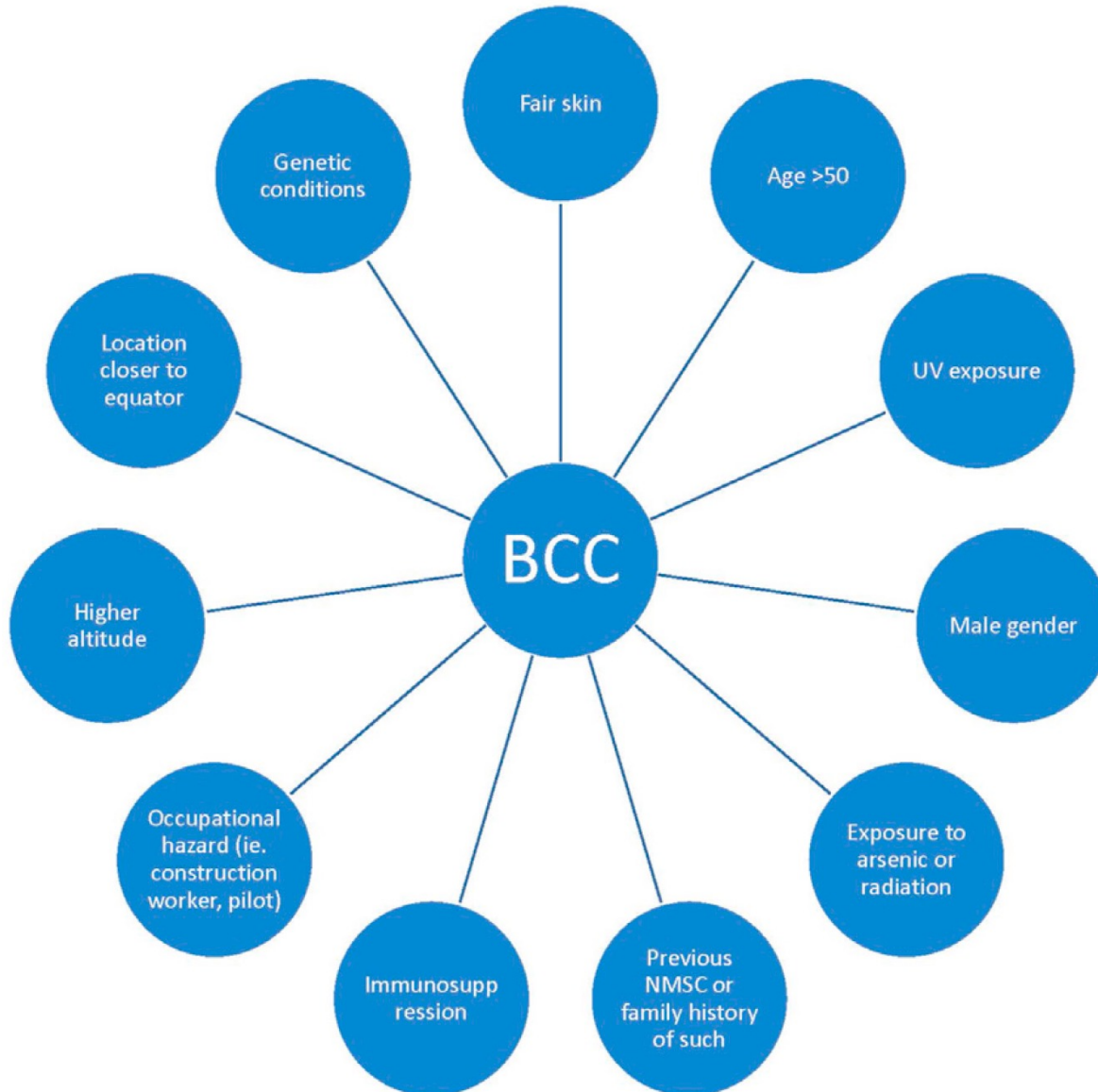
EADO/EDF/ESTRO/UEMS/EADV/EORTC 2023

- 75% of all keratinocyte cancers
- Average **lifetime risk** for white-skinned individuals **30%**
- Most cancer registries record only the first histopathologically confirmed BCC per patient => true incidence may be **underestimated**
- Large regional variations: **highest incidence** in Australia, followed by the US and Europe
- In Northern European countries, incidence has been shown to **increase with age**, with a more pronounced increase for women compared to men
- Relatively higher **incidence increase** of BCC in young individuals compared to old individuals over time, especially women

Basalzellkarzinom der Haut: Schätzungen für Deutschland

- 2016: ca. 180.000 Neuerkrankungen
- 2017: 930 Todesfälle

Basalzellkarzinom der Haut: Risikofaktoren



Krakowski AC et al, J Am Acad Dermatol 2022;86:S1-13

Basalzellkarzinom der Haut: nodulär/superfiziell



Image provided by Alan Westheim, MD.

Basalzellkarzinom der Haut: lokal fortgeschritten



Image provided by Alan Westheim, MD.

Basalzellkarzinom der Haut: Bottom-Line

- Nicht lokal chirurgisch oder radiotherapeutisch behandelbar: 0,6%

Dreier J et al (Zürich), Br J Dermatol 2014;171:1066-1072

- Metastasierung: 0,003% bis 0,5% (Literatur-Review)

Bisceglia M et al, Adv Anat Pathol 2020;27:331-353






- In der Regel keine Staging-Diagnostik, nur bei Hochrisiko-BCC zu diskutieren

Krakowski AC et al, J Am Acad Dermatol 2022;86:S1-13

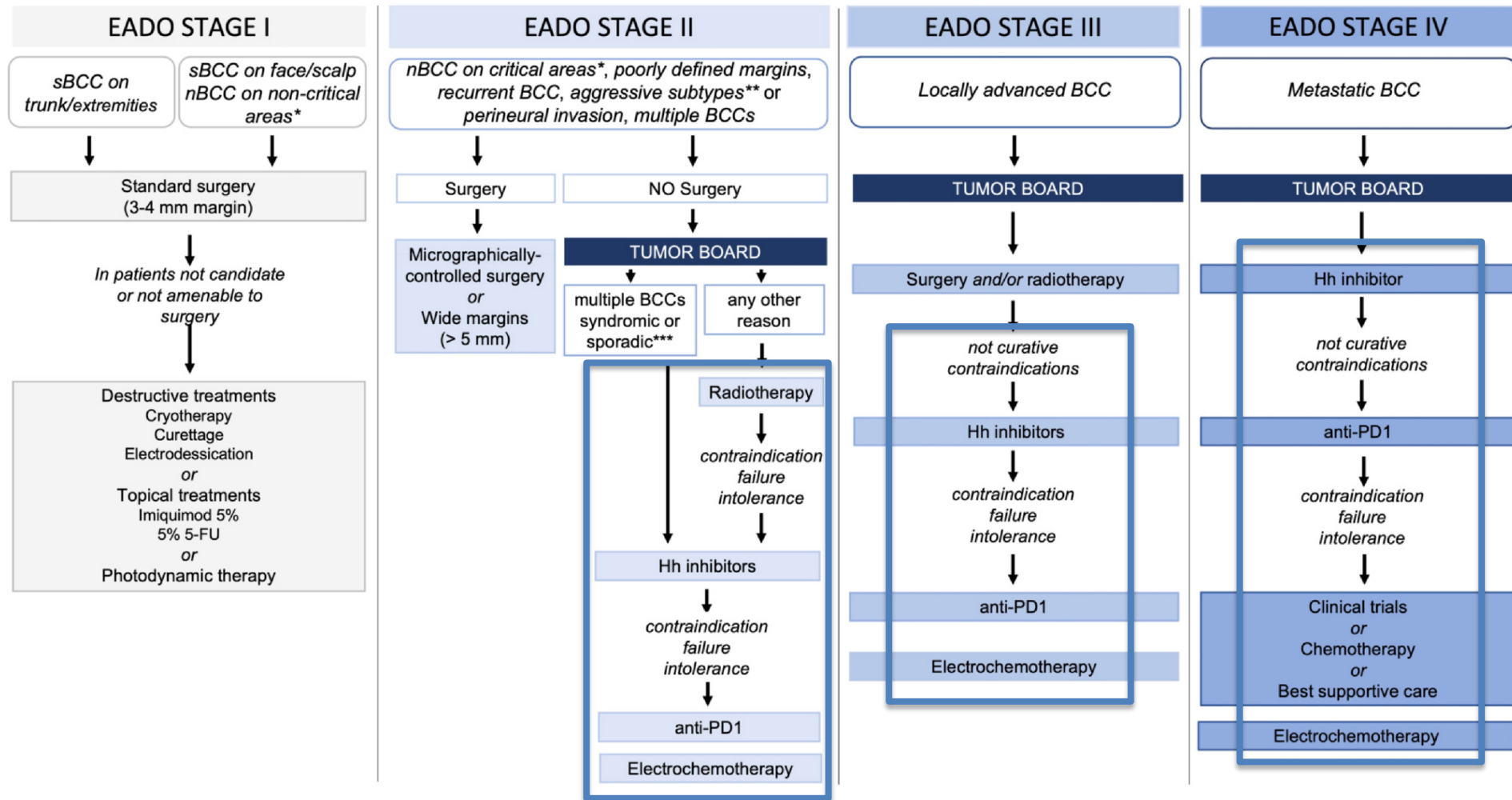
BCC der Haut: Hochrisiko-Merkmale

Low risk	High risk
Disease on trunk or extremities	Facial or genitalia lesions
Smaller lesions (<2 cm in diameter)	Perineural invasion
Lesions with well-defined borders	Poorly defined borders
Nodular or superficial histologies	Micronodular, infiltrative, morpheaform, basosquamous histologies
Lesions that are primary tumors	Recurrent tumors
No history of radiation or immunosuppression	Incomplete excision
	History of radiation
	Immunosuppression

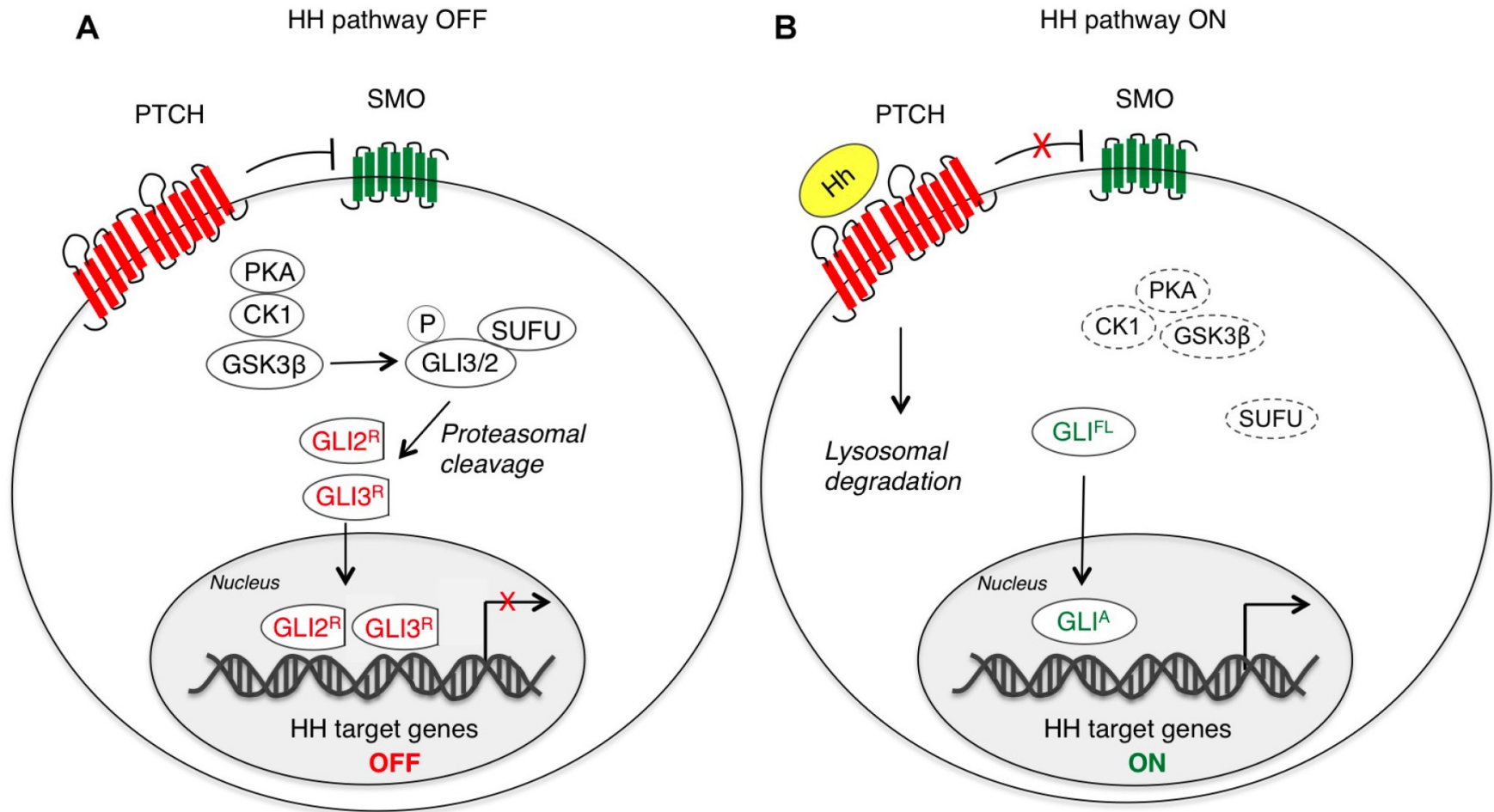
Basalzellkarzinom der Haut: EADO-Stadien

Risk	Stage	Characteristics	Illustrative pictures
Easy To Treat and low risk of recurrence	I	Low-risk common BCC <i>None of the other stages characteristics.</i> <i>Recurrences only come from blind treatments, or insufficient surgical margins.</i>	
	IIA	Common BCC but somewhat DTT Common BCC but management is more complex than usual for any reason linked to the tumor (location requiring technical skill, poorly defined tumor borders, prior recurrence) and/or to the patient (poor general status, comorbidities, or unwillingness to cooperate ...). <i>Good results and low rate of recurrence expected with surgery even if technically complicate, when the patient cooperates.</i>	
<= Increasingly Difficult To Treat and increasing risk of recurrence	IIB	DTT-BCC mainly due to multiplicity of common BCC Very high number of common BCC (>10) or multiple complex BCC (> 5) in the setting of apparently sporadic cases or in Gorlin syndrome*. *When at least 1 of the multiple BCC can be classified III or IV, the patient will be classified accordingly, and not IIB	
	IIIA	Locally advanced DTT-BCC out of critical areas Large and/or destructive tumors in non-critical or functionally significant areas. <i>Deemed curable without expected functional mutilations.</i>	
	IIIB	Locally advanced DTT-BCC in critical areas Large and/or or destructive tumors in critical or functionally important areas (periorificial, nose, ...). <i>Deemed curable by surgery, but functional impairment and/or mutilation are inevitable.</i>	
	IIIC	Extremely advanced DTT- BCC Giant and/or deeply invasive tumors involving extracutaneous tissue (bone, muscles, vital or sensorial structures) responsible for an extreme clinical situation. <i>Cure cannot be expected by surgery whatever its extent.</i>	
	Metastatic BCC	IV Distant metastases*. *Whatever the initial BCC staging, patient must be classified IV when metastatic.	

Basalzellkarzinom der Haut: Therapiealgorithmen 2023



Hedgehog-Gli Pathway



Spezifische Smoothened-Inhibitoren

- Vismodegib¹
- Sonidegib²
- Glasdegib³
- Patidegib⁴ (lokale Applikation zur Prophylaxe bei PTCH1-mutiertem Gorlin-Syndrom)

¹ Zugelassen für metastasierte und lokal fortgeschrittene, für OP oder RT nicht geeignete BCC

² Zugelassen nur in der Schweiz und Australien

³ Zugelassen in Kombination mit LD-Ara-C bei nicht für Standardtherapie geeigneter AML

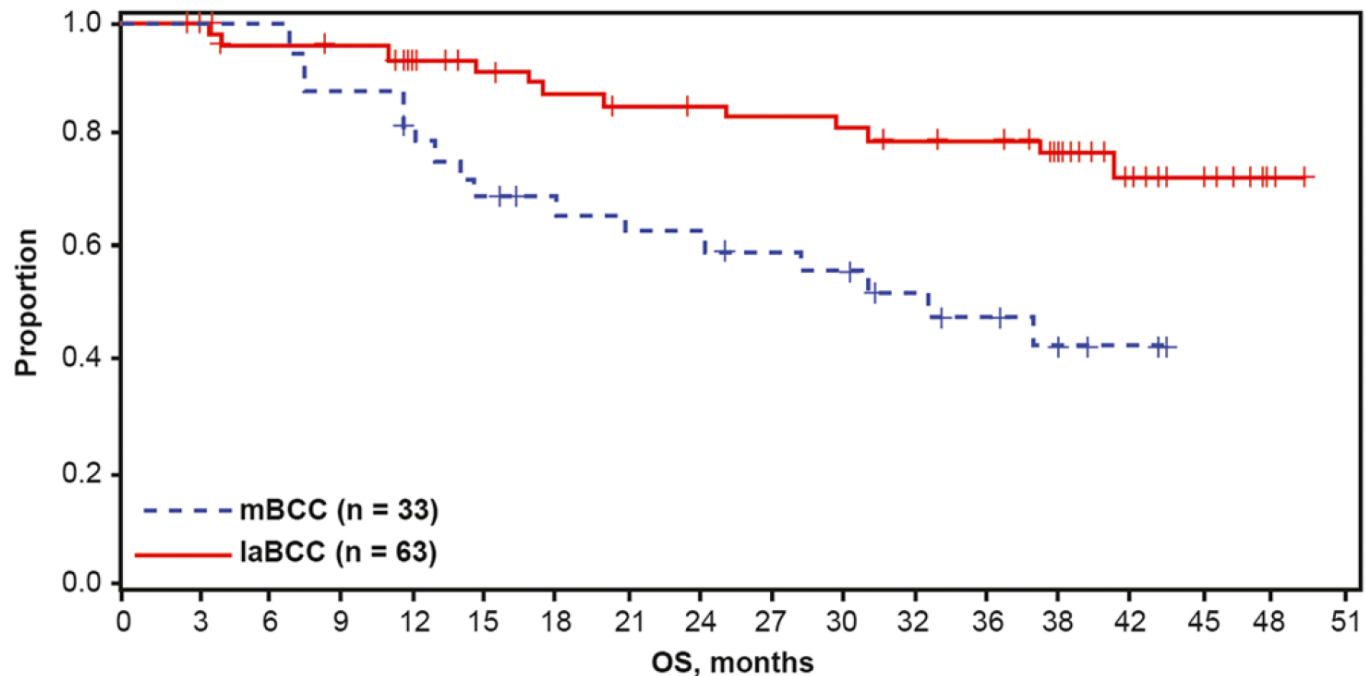
⁴ EMA Orphan Drug Approval 2018, derzeit in Studien

Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma

Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study

- n = 99 adv BCC, davon 33 metastasiert; Therapiedauer bis Progress oder Intoleranz
- Response bei LA 60,3%, bei metast. 48,5%

Overall survival



Number at Risk:

Metastatic

Locally Advanced

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	32	36	38	42	45	48	51
Metastatic	33	33	33	29	25	22	20	18	18	16	15	12	10	7	2	0	0	0
Locally Advanced	63	61	58	56	52	48	45	43	42	41	40	38	37	25	13	8	2	0

Efficacy and Safety of Sonic Hedgehog Inhibitors in Basal Cell Carcinomas: An Updated Systematic Review and Meta-analysis (2009–2022)

Tolerabilität von Vismodegib/Sonidegib:

- Muskelkrämpfe 69,4%
- Geschmacksverlust 57,4%
- Alopezie 58,9%
- Übelkeit, Inappetenz, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Fatigue

Therapieabbruch: 30,7%

Lokal fortgeschrittene/metastasierte BCC: Rationale für den Einsatz von ICI

- Hohe TMB
- UV-induziert => hohe Immunogenität
- 10-fach höhere Inzidenz bei Immunsupprimierten als in der Allgemeinbevölkerung

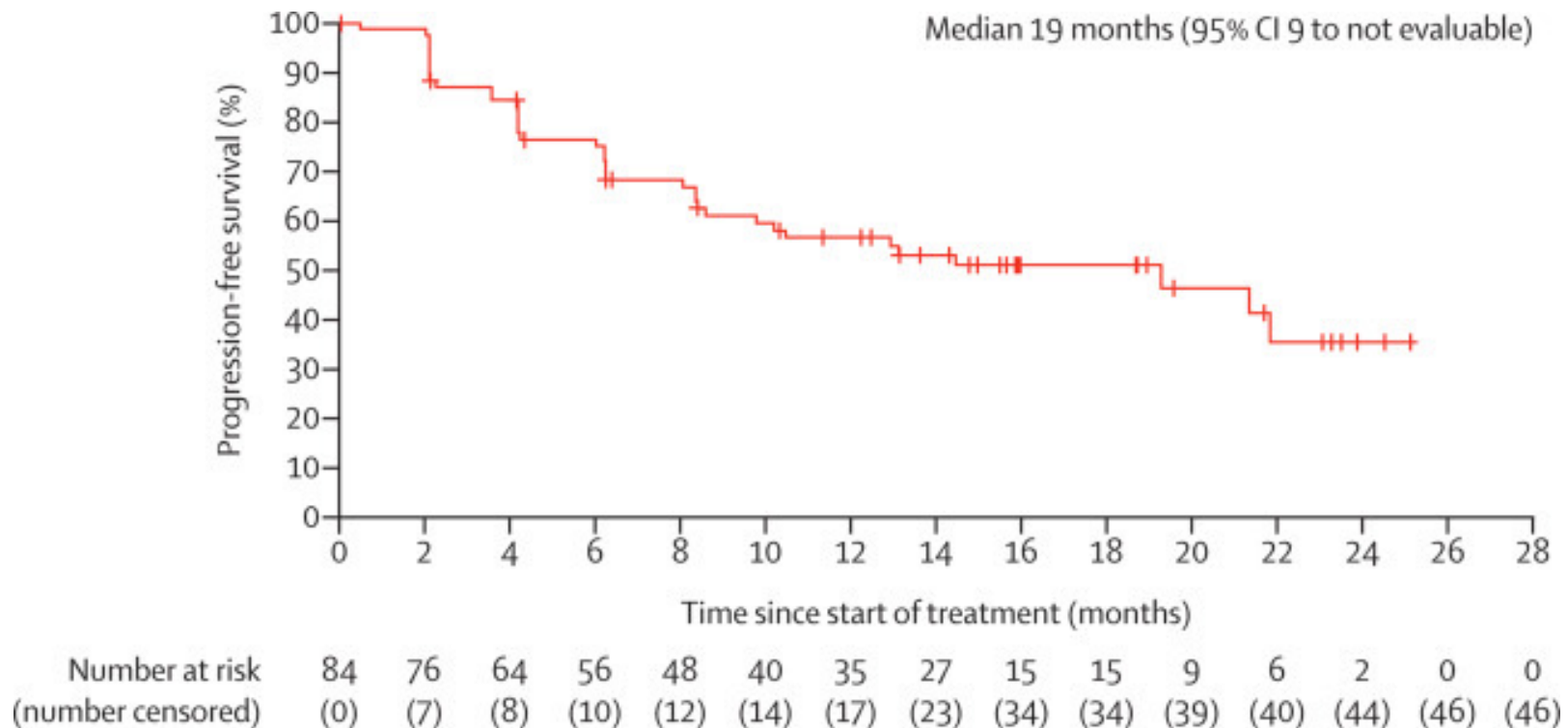
EADO/EDF/ESTRO/UEMS/EADV-Leitlinie BCC 2023

**„Evidence-based recommendation:
Anti-PD1 immunotherapy should be offered as
second-line treatment in patients who progress or
have contraindications to hedgehog inhibitors.“**

- *Grade of recommendation B*
- *Level of evidence 3*
- *Strength of consensus 100%*

Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial

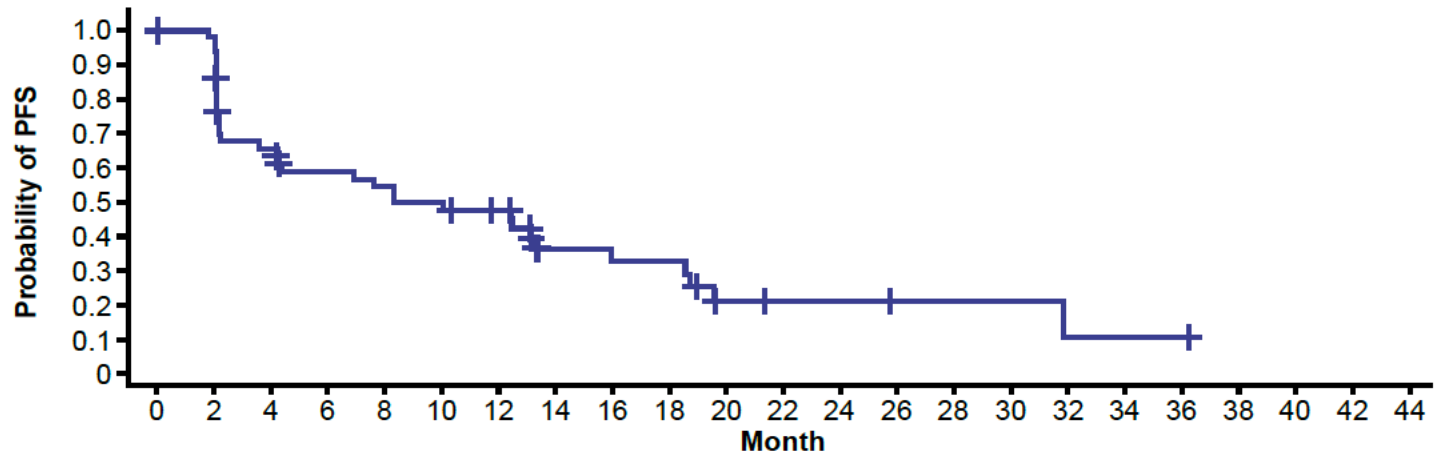
- n = 84, Ther. ≤ 93 Wo.; ORR 31% (CR 6%, PR 25%)
- Med. PFS 16,5 Mo., OS nach 2 J. 80,3%



Final analysis of phase II results with cemiplimab in metastatic basal cell carcinoma after hedgehog pathway inhibitors

- n = 54, Ther. ≤ 93 Wo.; 1 CR, 12 PR
- Med. PFS 8,3 Mo., OS nach 1 J. 84,4%

PFS



Number at risk	54	50	31	26	24	22	19	10	9	9	4	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0
(number censored)	(0)	(3)	(6)	(8)	(8)	(8)	(10)	(15)	(15)	(15)	(17)	(18)	(18)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)	(20)	(20)	(20)	(20)

EADO/EDF/ESTRO/UEMS/EADV-Leitlinie 2023: BCC: Elektrochemotherapie

- “ECT kann angeboten werden, wenn OP oder Radiotherapie nicht in Frage kommen”
(Thomson J et al, Cochrane Database Syst Rev 2020;11:CD003412)
- Erhöhte Permeabilität der Tumorzellen für Chemotherapeutika (Cisplatin, Bleomycin) durch kurzer Hochvoltimpulse
- Hohe lokale Tumorkontrolle bei 298 BCC-Pat. (ORR 96%, CR 85%)
(Clover AJP et al, Eur J Cancer 2020;138:30-40)
- n = 330 (Bleomycin-ECT): 9.3% Lokalrezidiv/Progress nach 17 Mo.
(Bertino G et al, Curr Oncol 2022;29:5324-5337)
- **Prospektiv-randomisierte Studie ECT vs Chirurgie: 69 vs 48 Pat.**
- **5-J.-RFS 87,5% (ECT) vs 97,5% (Chirurgie)**
(Clover AJP et al, Eur J Surg Oncol 2020;46:847-854)

Kutanes SCC und BCC: Beteiligte Experten



Prof. Dr. Claus Garbe,
Tübingen/Stuttgart



Prof. Dr. Axel
Hauschild, Kiel



Prof. Dr. Roland Kaufmann,
Frankfurt



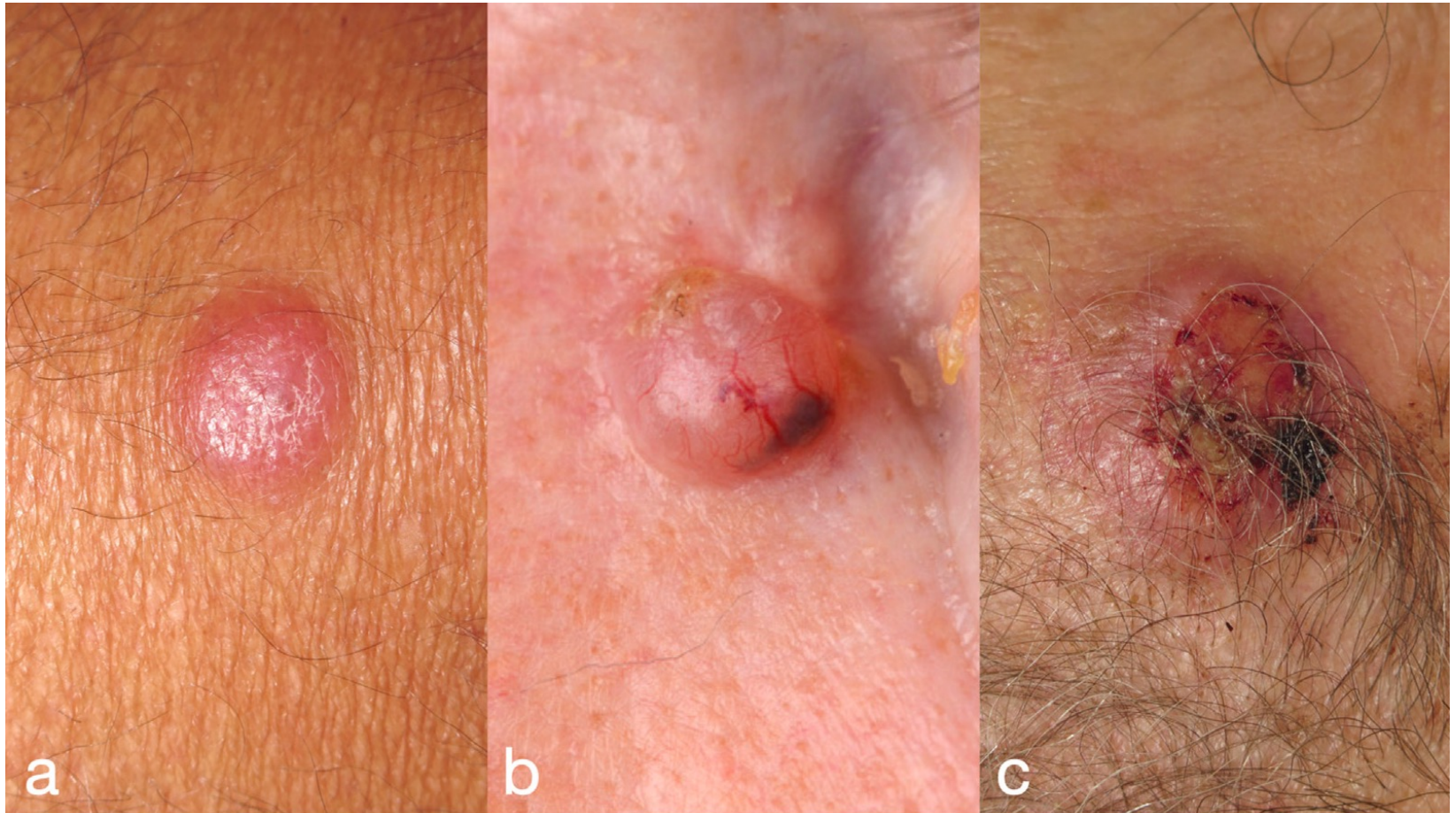
Prof. Dr. Dirk Schadendorf,
Essen

Merkelzellkarzinom der Haut

Merkelzellkarzinom: Epidemiologie

- Selten: < 1% aller Hautkrebserkrankungen
- Medianes Alter bei Dx: 77 Jahre (M:F = 2,5:1)
- Höchste Inzidenz in Australien (0,82-2,5/100 000), Neuseeland (0,88-0,96) und USA (0,66-0,79)
- In europäischen Ländern jeweils ähnliche Inzidenzraten um 0,25-0,35/100 000
 - Niedriger in Schweden (0,19) und Finnland (0,12)
- 3- bis 5-fache Zunahme der Inzidenz 1985-2013
 - Alterung der Bevölkerung
 - Zunehmende Zahl Immunsupprimierter
 - Bessere Diagnostik
- Extrem selten bei dunkelhäutigen Menschen

Merkelzellkarzinom: Bilder



Merkelzellkarzinom: typische Lokalisation



Merkelzellkarzinom: Pathogenese

- Zellulärer Ursprung umstritten
 - Merkelzell-Vorläufer (möglicherweise aus epidermalen Stammzellen oder Haarfollikelzellen)
 - Prä-B-Zellen, pro-B-Zellen
 - oder Hautfibroblasten
- Assoziation mit UV-Strahlung
 - 100x Risiko bei hoher UV-Belastung + Psoralen (*Lunder & Stern, NEJM 1998*)
- Immunsuppression (6-12% aller MCC-Pat.)
- Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV): bis zu 80%
- Häufigste molekulare Alterationen: RB1 und TP53
 - Mutiert bei UV-assoziierten MCC (**TMB low**)
 - Inaktiviert bei MCPyV-assoziierten MCC (**TMB high**)

Merkelzellkarzinom: Prognose

Die Prognose des MCC hängt stark vom Stadium der Erkrankung ab.

Die histopathologische Untersuchung des Schildwächterlymphknotens erlaubt eine genauere Prognoseabschätzung.

Ein Großteil der Rezidive tritt während der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung auf.

Lokalisation und Zahl betroffener Organsysteme von Fernmetastasen beeinflussen die Überlebenschancen.

- 5-Jahres-Überleben 50-60%
- Bei Tumordurchmesser < 2 cm: 63-75%
- Bei > 2 cm: 35-60%
- Bei LK-Metastasen* (bis zu 30% bei ED): 27-52%
- Bei Fernmetastasen 13-18%

- *Sentinel-Node-Diagnostik! Bei K/H-Lokalisation funktionelle Neck Dissection

Merkelzellkarzinom: Staging

Die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik soll eine Bildgebung der drainierenden Lymphknoten beinhalten.

Es soll eine Ausbreitungsdiagnostik mit Schnittbildverfahren zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen.

Wegen der Häufigkeit einer lymphogenen Metastasierung soll bei klinischer und bildgebender N0/M0-Situation eine Schildwächterlymphknoten-Biopsie [SLNB] erfolgen.

Bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen soll eine bildgebende Untersuchung - im Kopf-Hals-Bereich aufgrund aberranter Lymphabflusswege eine Schnittbildgebung - anschließend eine diagnostische Lymphknotendissektion oder ggf. eine Punktionszytologie erfolgen.

- PET-CT/-MRT nützlich (Metastasensuche), Somatostatinrezeptor-(SSTR)-PET demgegenüber noch nicht sicher einschätzbar

Merkelzellkarzinom: Immunhistochemie

Marker	MCC	Lymphom	Melanom	SCLC
CK 20	+	-	-	-
Neuron-Spezifische Enolase	+*	-	-	+/-
Chromogranin A	+/-	-	-	+/-
HIP1	+	+/-	-	-
Vimentin	-	+	+	-
Melan-A/MART-1 oder S100B	-	-	+	-
Leukocyte common Antigen [LCA]	-	+	-	-
Thyroid Transcription Factor-1 [TTF-1]	-	-	-	+

Merkelzellkarzinom: pTNM

Stadium	Primärtumor	T	Regionäre Lymphknoten	N	Fernmetastasen	M
0	in situ	Tis	unauffällige Lymphknoten	N0	keine	M0
I	≤ 2 cm maximaler Tumordurchmesser	T1	in der pathologischen Untersuchung unauffällige Lymphknoten ³	pN0	keine	M0
IIA	> 2 cm maximaler Tumordurchmesser	T2-3	in der pathologischen Untersuchung unauffällige Lymphknoten ³	pN0	keine	M0
IIB	Infiltration von Faszien, Muskeln, Knorpel oder Knochen	T4	in der pathologischen Untersuchung unauffällige Lymphknoten ³	pN0	keine	M0
IIIA	unabhängig von Primärtumor	T1-4	pathologisch detektierte Lymphknotenmetastasen ohne vorherigen klinischen Verdacht	N1sn N1a	keine	M0
	kein Primärtumor [unknown primary]	T0	klinischer Verdacht auf und pathologisch bestätigte LMetastase in einem Lymphknoten	N1b	keine	M0
IIIB	unabhängig von Primärtumor	T0-4 ²	klinischer Verdacht auf und pathologisch bestätigte Lymphknotenmetastasen oder <i>in transit</i> Metastasen	N1b-3	keine	M0
IV	unabhängig von Primärtumor	T0-4 ²	Unabhängig vom Lymphknotenstatus	N0-3	Fernmetastasen	M1

Becker JC et al (AWMF S2k-Leitlinie 2022), https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-023I_S2k_Merkelzellkarziom-MZK-MCC-neuroendokrines-Karzinom-der-Haut_2023-04.pdf

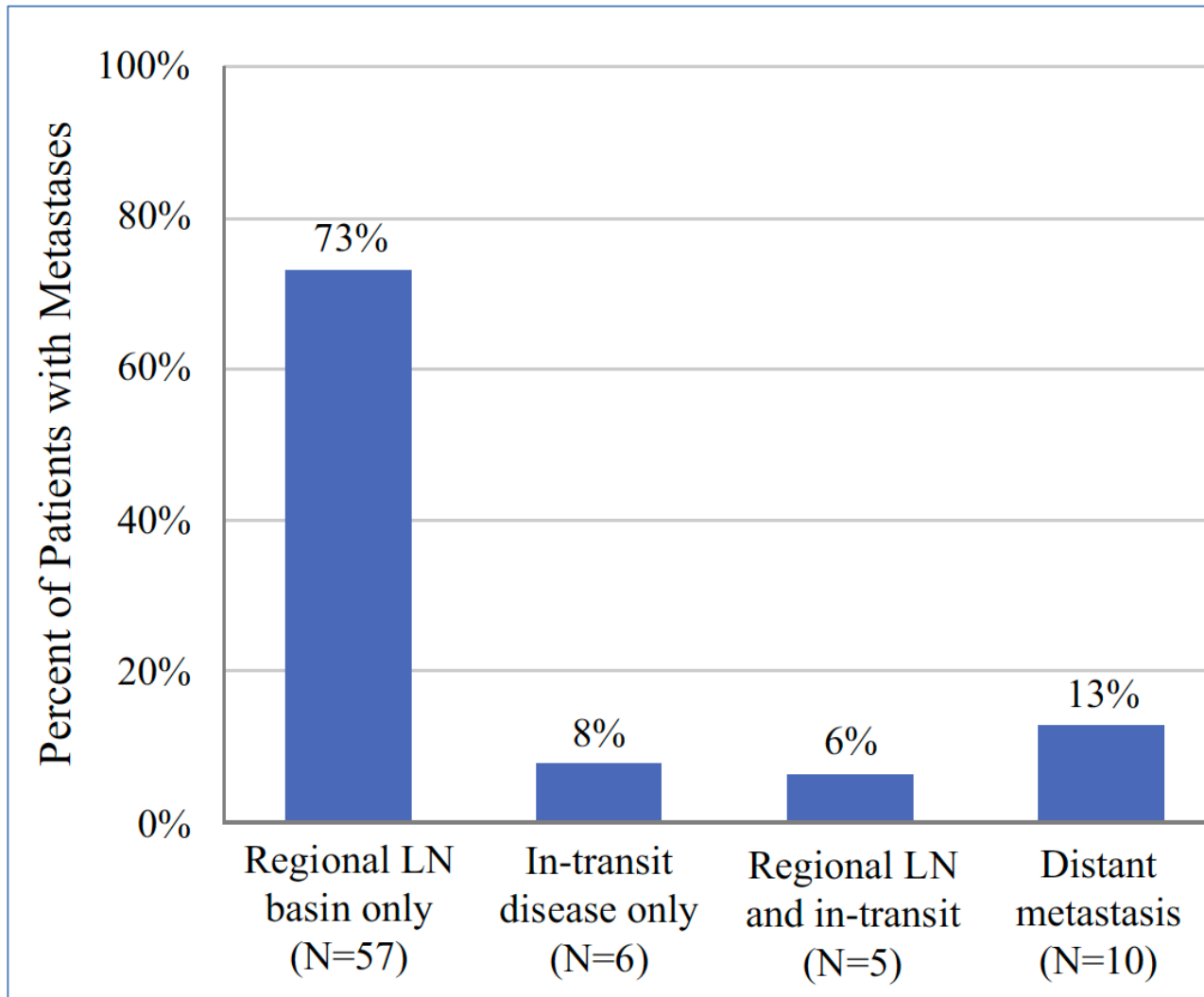
Merkelzellkarzinom: Fernmetastasierung

- Fernmetastasierung bei Erstdiagnose: 7,7% (784 von 10.165)¹
- Fernmetastasierung nach primär lokalem MCC innerhalb von 3 Jahren: bis 75%²

¹Harms KL et al (Ann Arbor), *Ann Surg Oncol* 2016;23:3564-3571

²McEvoy AM et al (Seattle), *JAMA Dermatol* 2022;158:382-389

Merkelzellkarzinom: Metastasierungsmuster



MCC: primär chirurgische Therapie

Bei Primärtumoren ohne Hinweise auf das Vorliegen von Organmetastasen soll eine vollständige chirurgische Exzision mit Sicherheitsabstand durchgeführt werden.

Bei klinischer und bildgebender N0/M0-Situation soll eine SLNB erfolgen.

Bei positiver SLNB (Mikrometastasen) sollte eine therapeutische Lymphknotendissektion oder eine Radiatio der betroffenen Region durchgeführt werden.

Bei Lokalrezidiven soll die chirurgische R0-Resektion angestrebt werden.

Bei Vorliegen von klinisch manifesten Lymphknotenmetastasen sollte in der M0-Situation eine therapeutische Lymphknotendissektion durchgeführt oder eine alleinige Radiatio der betroffenen Lymphknotenregion erwogen werden. In Situationen mit einem erhöhten Rezidivrisiko (z.B. Kapseldurchbruch)_kann auch die Kombination erfolgen.

Die operative Sanierung von Fernmetastasen kann erwogen werden, wenn mit für den Patienten vertretbarem Aufwand eine klinische R0-Situation erreichbar erscheint.

MCC: Strahlentherapie

Auch nach kompletter Resektion sollte eine adjuvante Strahlentherapie des Tumorbettes erfolgen.

Die adjuvante Radiatio des Tumorbettes auch nach kompletter Resektion des Primärtumors soll mit einer Gesamtdosis von 50 Gy in Einzeldosen von 2 Gy einschließlich eines Sicherheitssaums von 3 cm erfolgen, die das Hautniveau suffizient behandelt (Bolus).

Bei negativem SLN und erhöhtem Risiko eines falsch negativen Befundes bzw. Rezidivs [maximaler Tumordurchmesser >2 cm] kann eine Strahlentherapie der betroffenen Lymphknoten Region erfolgen.

Bei positiver SLNB (Mikrometastasen) sollte eine therapeutische Lymphknotendissektion oder eine Radiatio der betroffenen Region durchgeführt werden.

Im Stadium der Fernmetastasierung wird die Bestrahlung im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte neben der chirurgischen Exzision und/oder einer systemischen Chemo- oder Immuntherapie eingesetzt. Dieses Vorgehen ist im Einzelfall abzuwägen und wird in der Regel in palliativer Intention durchgeführt.

MCC: Systemtherapie

Für das MCC gibt es bisher keine etablierte systemische Therapie, für die in einer prospektiv-randomisierten Studie eine Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) oder des Gesamtüberlebens (OS) demonstriert werden konnte.

Eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade erscheint einer Chemotherapie hinsichtlich des Überlebens, der Dauer des Ansprechens, sowie der Toxizität überlegen.

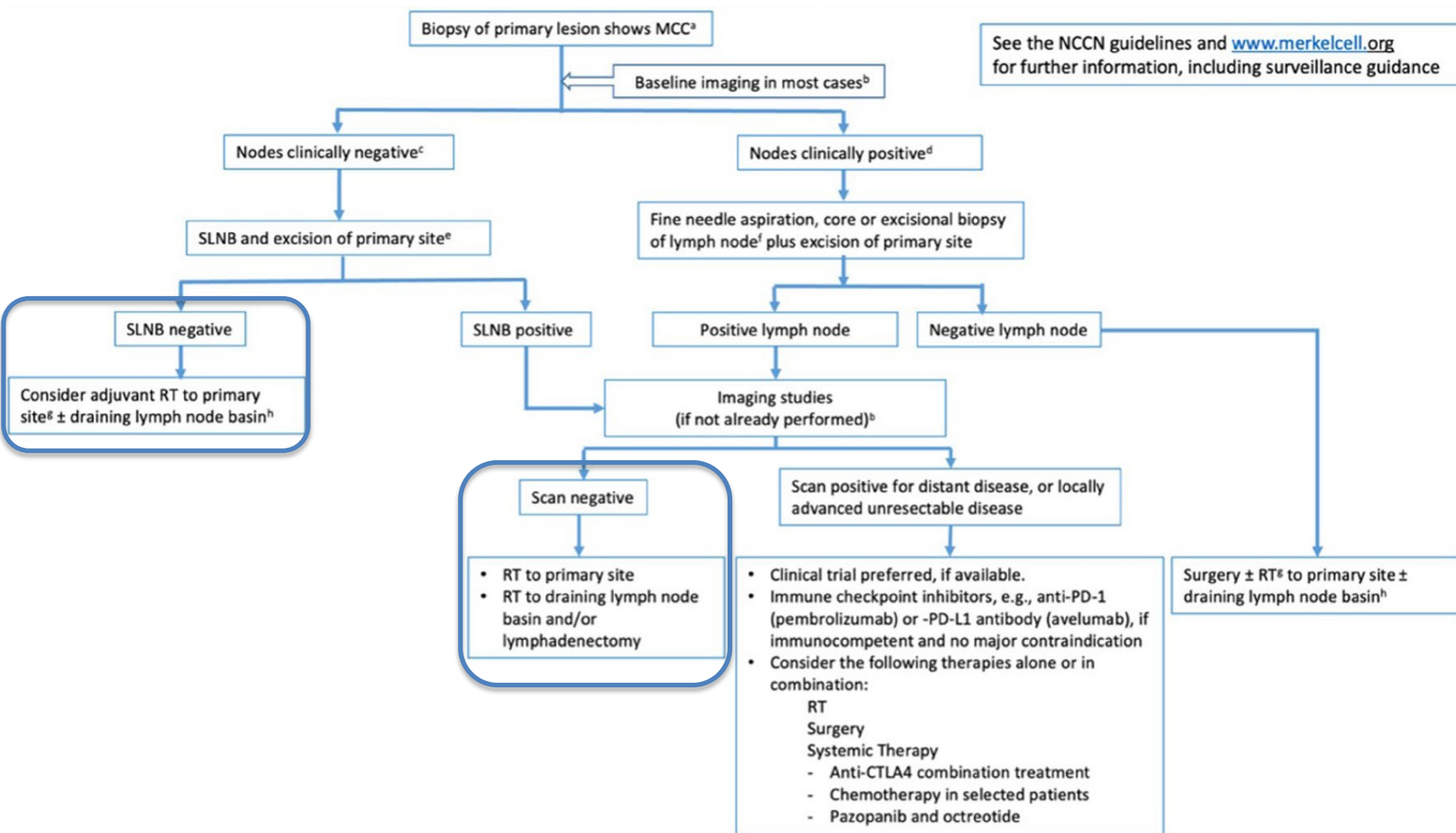
MCC: Systemtherapie

Im Falle einer Fernmetastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, soll die Indikation für eine Systemtherapie geprüft werden.

Im Falle einer Fernmetastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, sollte die Indikation für eine Immuntherapie mittels PD-1/PD-L1 Blockade als Erstlinientherapie geprüft werden

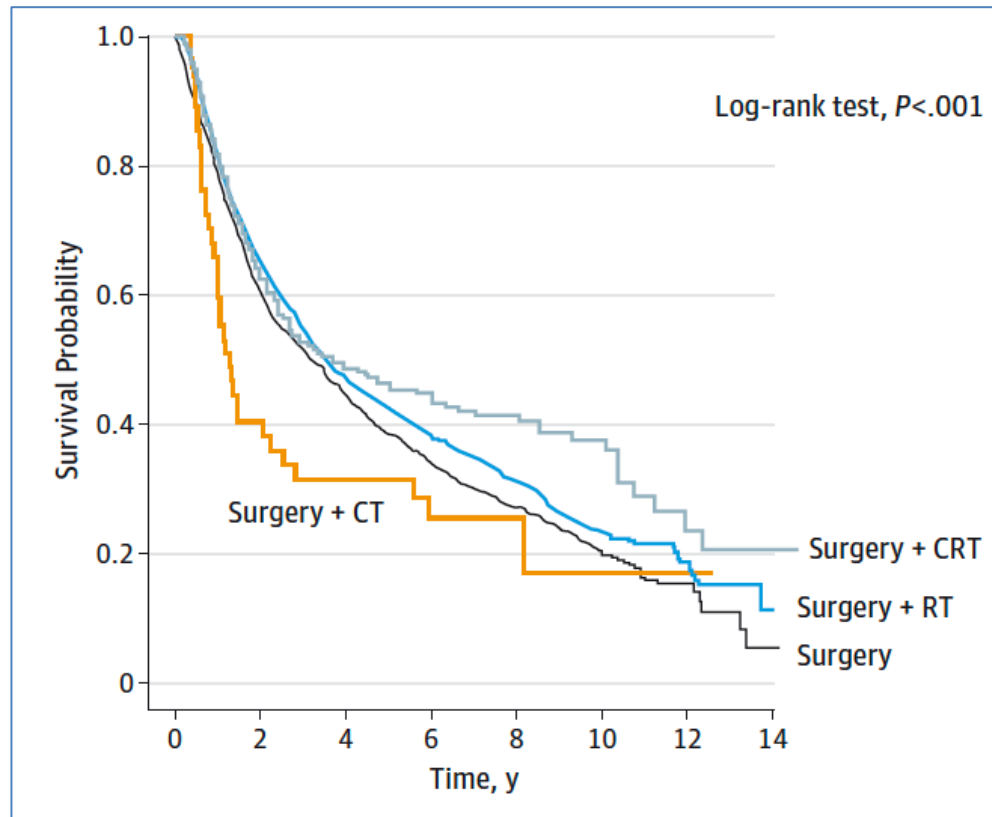
Bei Progress der Erkrankung unter einer Immuntherapie oder bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie sollte die Indikation für eine Chemotherapie geprüft werden

Merkelzellkarzinom: Management nach NCCN



Merkelzellkarzinom: Adjuvante Radiochemotherapie?

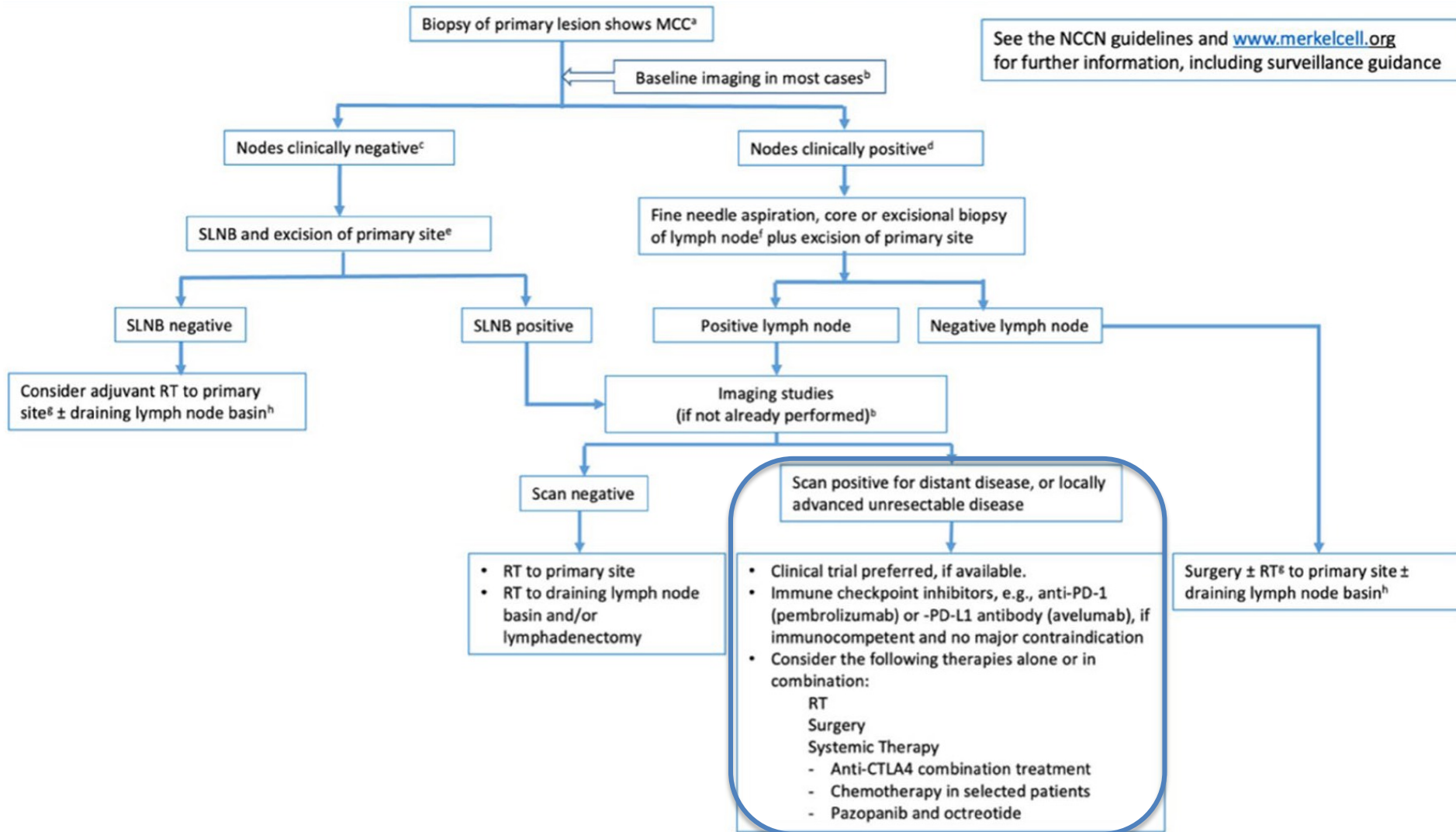
- n = 4815 (1998-2011), **retrospektiv** aus NCDB
- „Adjuvant CRT was associated with improved OS over adjuvant RT in patients with positive margins (HR 0.48), tumor size ≥ 3 cm (HR 0.52), and male sex (HR 0.69).“



Lokal begrenztes MCC: NCCN 1.2024

- For regional disease, **adjuvant chemotherapy is not routinely recommended** as survival benefit has not been demonstrated in available retrospective studies
- **No data** are available to support the **adjuvant use of immunotherapy** outside of a clinical trial

Merkelzellkarzinom: Management nach NCCN



Metastasiertes MCC: NCCN 1.2024

<u>Preferred Regimens</u>	<u>Other Recommended Regimens</u>
<ul style="list-style-type: none">• Clinical trial• Avelumab^{9,10,11}• Nivolumab^{5,12}• Pembrolizumab³• Retifanlimab-dlwr⁴	<ul style="list-style-type: none">• None <p>Nivo/Ipi: spärliche Daten zur Adjuvanz und 2L</p> <p>Anti-PD1, accelerated FDA approval 2023 ohne publizierte Daten</p>

Useful in Certain Circumstances

If anti-PD-L1 or anti-PD-1 therapy is contraindicated or disease has progressed on anti-PD-L1 or anti-PD-1 monotherapy, may consider:

- Carboplatin ± etoposide⁶
- Cisplatin ± etoposide^{7,8}
- Cyclophosphamide, doxorubicin (or epirubicin), and vincristine (CAV)^{8,13}
- Ipilimumab ± nivolumab^{14,15,16}
- Topotecan¹⁷
- Octreotide long acting release (LAR) (Somatostatin analog therapy if somatostatin receptor testing¹⁸ is positive) (category 2B)
- Pazopanib¹⁹ (category 2B)
- Talimogene laherparepvec (T-VEC)²⁰ (category 2B)

Fallberichte/experimentell

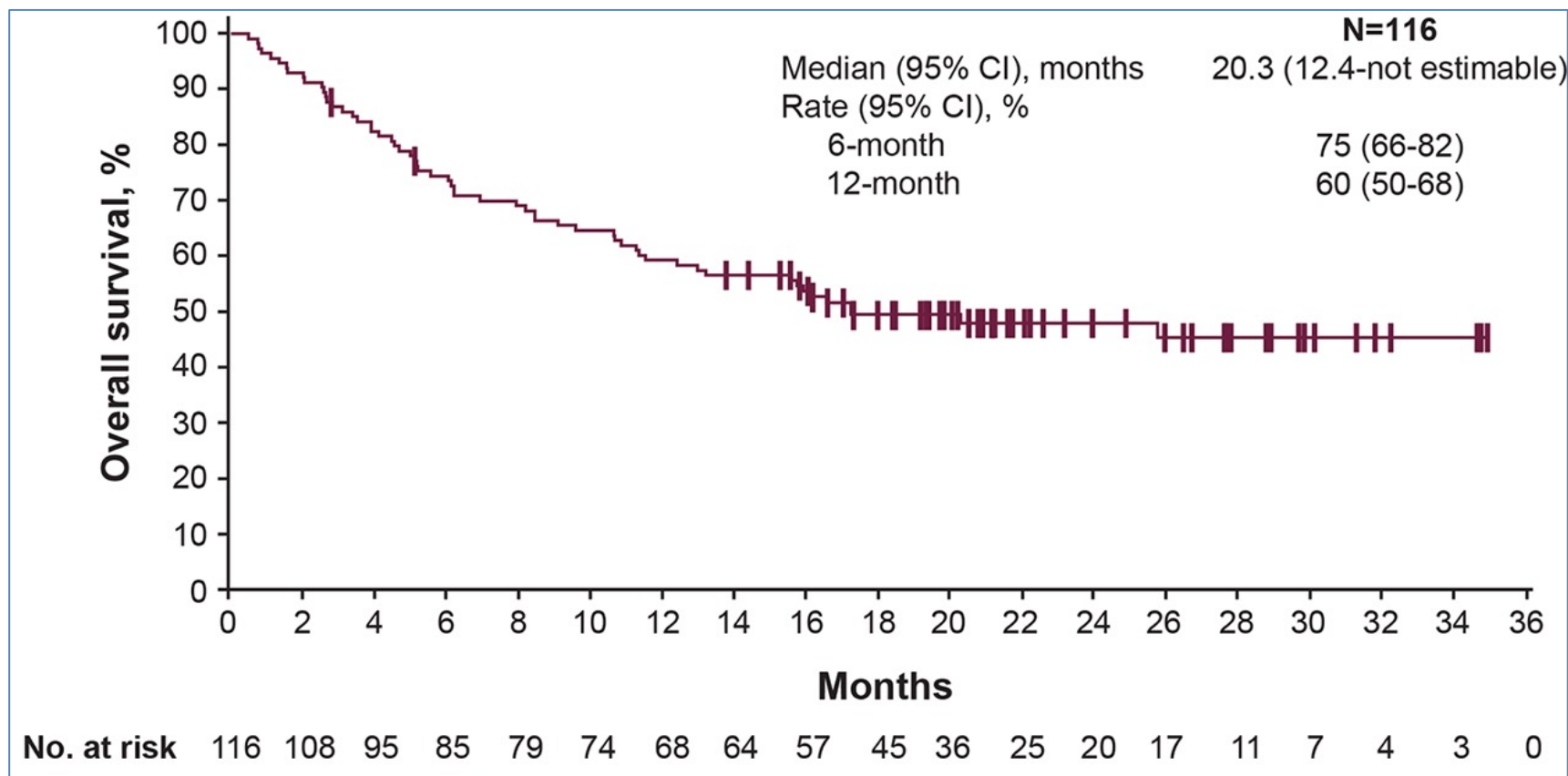
Metastasiertes MCC: Studienergebnisse zu Immuncheckpoint-Inhibitoren

Studie	NCT0215567 A	NCT0215567 B	NCT02267603	NCT02488759
Antikörper	Avelumab	Avelumab	Pembrolizumab	Nivolumab
Target	PD-L1	PD-L1	PD-1	PD-1
Mediane Nachbeobachtungszeit	40,8 Monate	21,2 Monate	14,9 Monate	12,0 Monate
Zahl der Vortherapien	≥1	0	0	0 bis ≥1
Patientenzahl	88	116	50	25
Medianes Alter	73 Jahre	74 Jahre	71 Jahre	66 Jahre
Stadium	IV	IV	IIIB/IV	III/IV
Objektive Ansprechrate [Komplette Remission]	33 % [11 %] 1 Vorth. 43% ≥2 Vorth. 20 %	40 % [16 %]	56 % [24 %]	64 % [32 %] 0 Vorth. 73 % 1-2 Vorth. 50 %
24-Monats PFS	26 %	Nicht berichtet	48 %	Nicht berichtet
24-Monats OS	36 %	Nicht berichtet	69 %	Nicht berichtet

Becker JC et al (AWMF S2k-Leitlinie 2022), https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-023I_S2k_Merkelzellkarziom-MZK-MCC-neuroendokrines-Karzinom-der-Haut_2023-04.pdf

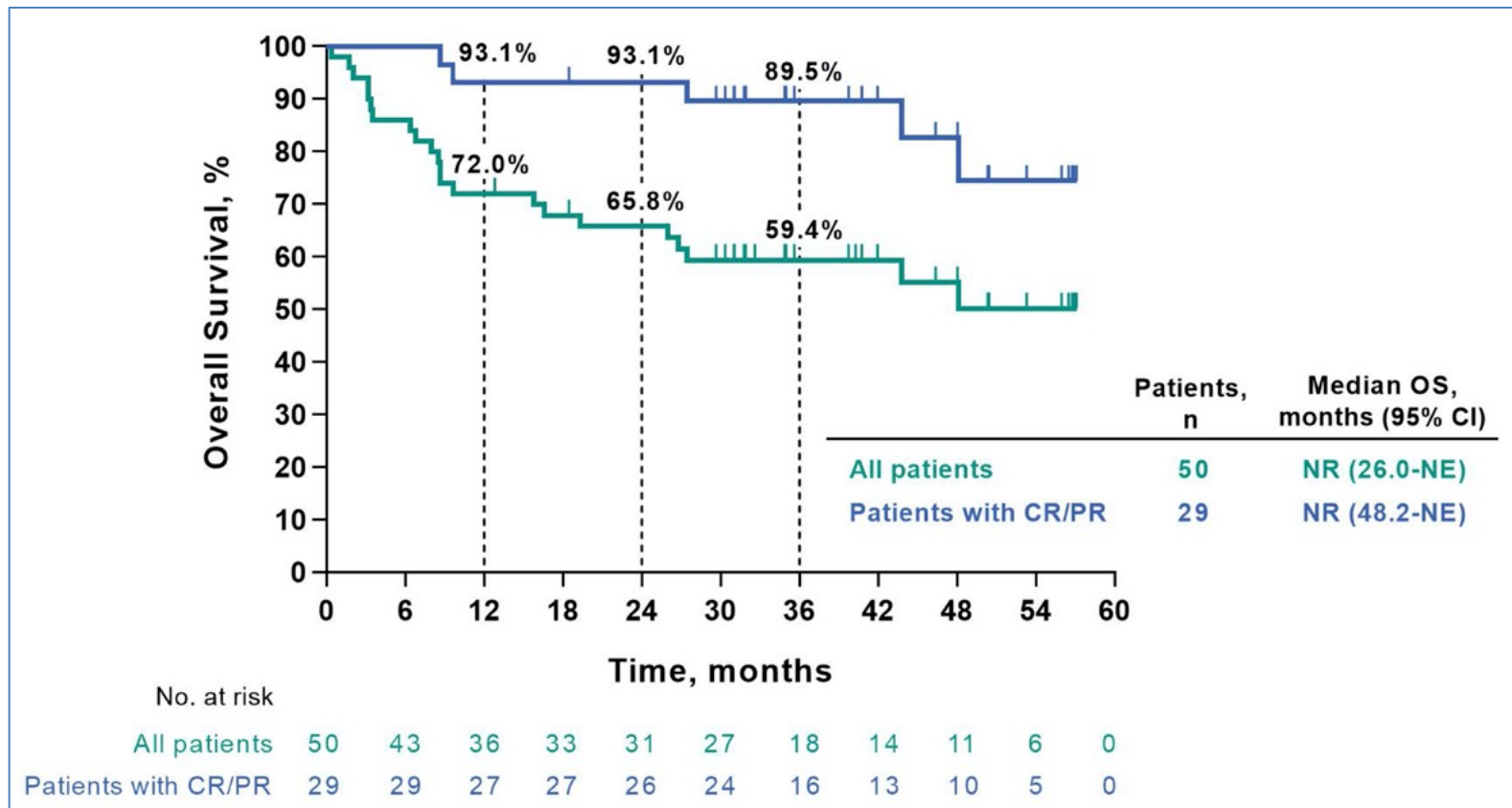
Metastasiertes MCC: Avelumab-Erstlinientherapie

- n = 116, mediane Nachbeobachtung 21,2 Mo.
- PFS median 4,1 Mo. (!), OS 20,3 Mo.



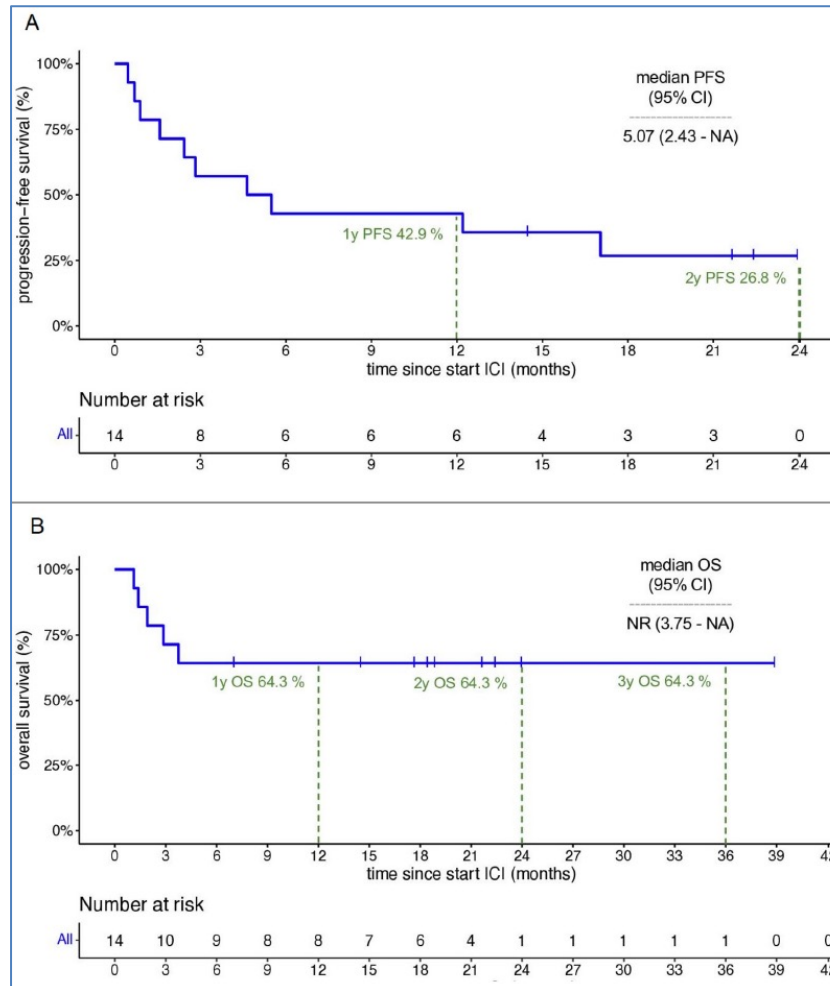
Metastasiertes MCC: Pembrolizumab-Erstlinientherapie

- n = 50, mediane Nachbeobachtung 31,8 Mo.
- PFS median 16,8 Mo. (!), OS noch nicht erreicht



Metastasiertes MCC: Nivolumumab + Ipilimumab nach Avelumab-Versagen

- n = 14 (ADOREG-Registerdaten)



Merkelzellkarzinom: Zulassungsstatus für ICI 2024

- Avelumab: Monotherapie bei Erwachsenen mit metastasiertem Merkelzellkarzinom
- Pembrolizumab: -
- Nivolumab: -
- Ipilimumab: -

Metastasiertes MCC: Chemotherapie

- Meta-Analyse von 35 Studien, darunter keine prospektiv randomisierte Studie
- *Cisplatin, Carboplatin, Etoposid, Topotecan, Gemcitabin, Paclitaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Chlorambucil, Mitoxantron, Streptozotocin, DTIC, Bleomycin, MTX, LipoDoxo, S-1 (Tegafur), Temozolomid*
- Mono- bis Triple-Therapie
- Ansprechraten 20-61% (1L 53-61%, 2L 23-45%)
- Response-Dauer jeweils ≤ 8 Mo.

Metastasiertes MCC: Chemotherapie oder ICI?

- Vergleichende prospektive Studien zwischen Chemotherapie und ICI liegen nicht vor
- Aufgrund der deutlich längeren Ansprechdauer sowie der besseren Verträglichkeit sollte ICI nach Möglichkeit als Ersttherapie eines nicht-operablen fortgeschrittenen oder metastasierten MCC gewählt werden
- Eine Chemotherapie sollte als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden oder aber bei Patienten, für die eine ICI nicht in Betracht kommt
- Eingesetzte Chemotherapie-Schemata orientieren sich aufgrund histomorphologischer Ähnlichkeiten oft am kleinzelligen Bronchialkarzinom

MCC: MCPyV Serologie (NCCN 1.2024)

- „MCPyV oncoprotein antibody testing performed at initial workup **may help guide surveillance**
- Patients who are oncoprotein antibody **seronegative** at diagnosis may be at **higher risk of recurrence** and may benefit from more intensive surveillance
- For patients who are **seropositive** at baseline, the MCPyV oncoprotein antibody test may be a useful component of ongoing surveillance because a **rising titer can be an early indicator of recurrence**“

Merkelzellkarzinom: AWMF-Federführung



Prof. Dr. Jürgen C. Becker,
Universität Essen-Duisburg