

Aus der
Universitäts-Hautklinik Tübingen
Sektion Dermatologische Onkologie

**Zielgerichtete Therapie und Immuntherapie des
kutanen Plattenepithelkarzinoms**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Presser, Daniel

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle

Tag der Disputation: 31.01.2023

Für meine Eltern, die immer an mich geglaubt haben
und für mich da sind.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	10
1.1	Plattenepithelkarzinom.....	10
1.2	Epidemiologie.....	10
1.3	Ätiologie.....	11
1.4	Diagnostik.....	13
1.5	Klassifikation.....	15
1.5.1	TNM-Klassifikation.....	16
1.5.2	Tumorstadium.....	20
1.6	Risikofaktor Immunsuppression.....	21
1.7	Nachsorge.....	22
1.8	Therapien des Plattenepithelkarzinoms.....	23
1.8.1	Operative Therapie.....	23
1.8.2	Sentinellymphknotenbiopsie.....	24
1.8.3	Operative Therapie bei Lymphknotenmetastasen.....	25
1.8.4	Strahlentherapie.....	26
1.8.5	Systemtherapie.....	26
1.9	Zielgerichtete Therapie.....	28
1.9.1	Allgemein.....	28
1.9.2	EGFR-Inhibitoren.....	28
1.10	Immuntherapie.....	30
1.10.1	Allgemein.....	30
1.10.2	PD-1 und PD-L1.....	31
1.11	Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	34
2.	Material und Methoden.....	35
2.1	Erhobene Daten.....	35
2.2	Auswertung.....	36
2.2.1	Klassifikation der Variablen.....	36
2.2.2	Statistische Methoden.....	36
3.	Ergebnisse.....	38
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	38
3.2	Prognostische Faktoren.....	39

3.2.1	Patientenmerkmale.....	39
3.2.1.1	Alter und Geschlecht	39
3.2.1.2	AJCC Einteilung und Immunsuppression	40
3.2.2	Tumormerkmale.....	42
3.2.2.1	Lokalisation	42
3.2.2.2	Tumordicke.....	43
3.2.2.3	Desmoplasie.....	44
3.2.2.4	Perineurale Infiltration.....	44
3.2.2.5	Sentinellymphknoten	45
3.2.2.6	Operabilität der Tumore.....	45
3.2.3	Dauer von Primärdiagnose zu fortgeschrittener Erkrankung	47
3.2.4	Lokalrezidive.....	48
3.2.5	Lymphknotenmetastasen.....	48
3.2.6	Fernmetastasen.....	49
3.3	Patientencharakteristika: bei Immuntherapie und andere Systemtherapie im Vergleich	50
3.3.1	Geschlecht.....	50
3.3.2	Alter	50
3.3.3	Immunsuppression	51
3.3.4	AJCC Stadium	52
3.3.5	Tumordicke	53
3.3.6	Desmoplasie.....	54
3.3.7	Perineurale Infiltration.....	55
3.3.8	Sentinellymphknotenbiopsie	56
3.3.9	Operabilität	57
3.3.10	Lokalrezidive.....	58
3.3.11	Lymphknotenmetastasen.....	59
3.3.12	Fernmetastasen.....	59
3.4	Art der Systemtherapie.....	60
3.5	Überlebensanalysen: Gesamtüberleben	65
3.6	Überlebensanalysen: Einfluss der Behandlung auf das Überleben.....	67
3.6.1	Andere Systemtherapien im Vergleich zur Immuntherapie.....	67
3.6.2	Überleben unter Immuntherapie nach Geschlecht.....	70
3.6.3	Überleben unter Immuntherapie nach Alter	72

3.6.4	Überleben unter Immuntherapie bei metastasierten Tumoren.....	74
3.6.5	Überleben unter Immuntherapie bei Immunsuppression	76
3.6.6	Überleben unter Immuntherapie bei nicht primäroperablen Tumoren	78
3.6.7	Überleben unter Immuntherapie nach ACJJ Tumorstadium III	80
3.6.8	Überleben unter Immuntherapie nach ACJJ Tumorstadium IV.....	82
3.6.9	Überleben unter Immuntherapie bei lokalfortgeschrittenen Tumoren 85	
3.6.10	Überleben unter Immuntherapie bei Lymphknotenmetastasen	87
3.6.11	Überleben unter Immuntherapie bei Fernmetastasen.....	89
4.	Diskussion	91
4.1	Epidemiologische Ergebnisse im Literaturvergleich	91
4.2	Beschreibung des Patientenkollektivs	92
4.2.1	Patientenmerkmale	92
4.2.2	Tumormerkmale	94
4.3	Immuntherapie	98
4.4	Prognose und Überleben	99
4.4.1	Gesamtüberleben des Patientenkollektivs.....	99
4.4.2	Andere systemische Therapien vs. Immuntherapie	100
4.4.3	Einfluss des Geschlechts und Alters beim Patienten mit Immuntherapie.....	100
4.4.4	Einfluss einer Immunsuppression bei Patienten mit Immuntherapie 102	
4.4.5	Einfluss von Tumoren mit und ohne Metastasen bei Patienten mit Immuntherapie.....	103
4.4.6	Einfluss einer bei Immuntherapie nicht primäroperablen Patienten 104	
4.4.7	Einfluss der Immuntherapie bei ACJJ Stadium III und IV	105
4.4.8	Einfluss der Immuntherapie bei lokalfortgeschrittenem Tumor, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen.....	106
5.	Zusammenfassung.....	110
6.	Tabellenverzeichnis.....	112
7.	Abbildungsverzeichnis.....	115
8.	Literaturverzeichnis	116
9.	Erklärung zum Eigenanteil.....	126

10. Veröffentlichungen.....	127
11. Danksagungen	128

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACJJ	American Joint Committee on Cancer
ATP	Adenosintriphosphat
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CD	Cluster of differentiation
CR	Complete remission
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein-4 Defizienz
EADO	European Association of Dermatocology
EDF	European Dermatology Forum
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
etc	<i>et cetera</i>
evtl.	eventuell
HLA	Humane Leukozytenantigene
H-Ras	Harvey Rat Sarcoma
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
MAP	mitogen-activated protein
MDSC	myeloid-derived suppressor cells
mTor	mammalian Target of Rapamycin
o. n. A.	ohne nähere Angaben
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PR	Partielle Remission
Ras	Rat sarcoma
SD	Stable disease

siRNA	small interfering RNA
TGF	Transforming growth factor
UICC	Union internationale contre le cancer
UV	<i>Ultraviolett</i>
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom der Haut zählt zu den häufigsten Tumorarten der kaukasischen Bevölkerung und schließt 20% der Hauttumore mit ein. Das Plattenepithelkarzinom entwickelt sich aus Keratinozyten, die maligne proliferieren (Leiter et al., 2014).

1.2 Epidemiologie

Die Entwicklung des Plattenepithelkarzinoms kann aus Vorläuferläsionen, wie den aktinischen Keratosen oder einem Morbus Bowen entstehen. Ebenso ist es möglich, dass sich das Plattenepithelkarzinom komplett neu entwickelt oder sich auf chronischen Wunden, chronischen entzündlichen Hauterkrankungen oder auf Haut, die bestrahlt wurde, bildet. Des Weiteren sind körperliche Merkmale wie ein heller Hauttyp (I II nach Fitzpatrick) oder Umwelteinflüsse wie eine chronische UV-Exposition wichtige Determinanten. Nach dem Basalzellkarzinom gehört das Plattenepithelkarzinom zu den zweithäufigsten Hauttumoren und stellt 20% aller nicht melanozytären Hauttumore dar (English et al., 1998).

Die Inzidenz des Plattenepithelkarzinom stieg deutlich an in den letzten 30 Jahren um bis zu 200%. In Deutschland erkrankten 2014 etwa 29.300 Männer und 20.100 Frauen an einem Plattenepithelkarzinom laut Schätzungen des Robert-Koch-Instituts (Leiter et al., 2014). Gleichzeitig spielt auch der demografische Wandel in Deutschland eine bedeutende Rolle, da das Erkrankungsrisiko deutlich mit dem Alter steigt. Bereits 2016 sind bei den über 65-Jährigen 21% an einem Plattenepithelkarzinom erkrankt. (Leiter et al., 2017)

Das Plattenepithelkarzinom tritt an chronisch UV-exponierten Hautbereichen auf, vor allem im Kopf- und Gesichtsbereich. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen. Primär zeigt sich ein metastasierender Befall von regionären Lymphknoten und Fernmetastasen. Die Häufigkeit liegt bei ca. 5%, bei einzelnen Subgruppen auch bei bis zu 20%. Bei Vorhandensein von Fernmetastasen zeigt sich eine schlechte Prognose mit einem medianen Überleben von <2 Jahren. Therapie entscheidend ist eine frühe Diagnose. (Brantsch et al., 2008)

1.3 Ätiologie

Beim Plattenepithelkarzinom spielen multifaktorielle, genetische, immunologische sowie exogene Einflüsse, insbesondere UV-Exposition, eine Rolle. Vor allem eine kumulierte UV-Exposition zeigt sich als besonders wichtiger Triggerfaktor (Schmitt et al., 2011). Die UV-Strahlung kann zu einer Mutation des Tumorsuppressorgens p53 führen, die als Ursache für aktinische Keratosen gelten. Vor allem die UV-B-Strahlung induziert eine Transition des Nukleosid Cytidin in das Nukleosid Thymidin, was zu einem Funktionsverlust führt, mit der Folge einer unkontrollierten Proliferation entarteter Zellen (Luo et al., 2001). Hinzu kommt noch eine Mutation des Ras-Onkogens H-Ras, das ebenfalls durch eine UV-Strahlung ausgelöst wird und ebenfalls eine unkontrollierte Proliferation zur Folge hat. Die H-Ras Mutation wurde zugleich vermehrt in aktinischen Keratosen gefunden (Pierceall et al., 1991).

Ein weiterer Aspekt ist, dass die UV-Strahlung eine Unterdrückung des Immunsystems zur Folge hat, was sich negativ bei Tumorerkrankungen auswirken kann bzw. ein Entstehen einer Tumorerkrankung begünstigen kann (Rettberg and Horneck, 1999).

Genauso können prädisponierende Erkrankungen zu der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms führen. Diese können in vier pathophysiologische Gruppen eingeteilt werden: erstens, sind genetische Faktoren zu nennen, die zu einer unzureichenden Reparaturfähigkeit von UV-Strahlungsschäden führen. Zu diesen zählen z.B. okulokutaner Albinismus, Xeroderma pigmentosum, Dyskeratosis congenita oder Epidermodysplasia verruciformis. Ebenso zählen chronische entzündliche Erkrankungen wie der chronisch diskoider Lupus erythematodes, erosiver ruber mucosae, Ulcera cruris oder Lymphödeme dazu. Die nächste Gruppe sind chronische Narbenbildungen wie Radiodermatitis Spätfolgen oder Verbrennungen. Die letzte Gruppe bilden die chronischen Hautinfektionen wie der Lupus vulgaris. Jede Gruppe kann mit einem späteren Auftreten von Plattenepithelkarzinomen assoziiert sein (Leiter et al., 2020a).

Eine besondere Bedeutung kommt dem Plattenepithelkarzinom bei immunsupprimierten Patienten zu, da eine Immunsuppression nicht nur die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen überproportional erhöht, sondern auch diese Tumore aggressiver macht. Sie wachsen schneller, metastasieren eher, neigen dazu Blutgefäßwände zu infiltrieren und in perineurale Hüllen einzudringen. Aktinische Keratosen neigen auch bei organtransplantierten Patienten eher zum Übergang in ein Plattenepithelkarzinom zu werden als bei immunkompetenten Patienten. Das Basalzellkarzinom kommt bei transplantierten Patienten bis zu zehn Mal häufiger vor. Das Plattenepithelkarzinom übertrifft in seiner Häufigkeit auch bei transplantierten Patienten das Basalzellkarzinom. Auch die Aggressivität des Basalzellkarzinoms ändert sich nicht im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom bei transplantierten Patienten (Ulrich et al., 2014). Hinzu kommt ein bei Kaukasiern mit einer Organtransplantation in Verbindung stehendes, 50 % höheres Risiko an einem Hautkrebs zu erkranken. Diagnosezeitpunkt ist meistens 3 bis 8 Jahre nach der Transplantation. Mehr als 90 % der auftretenden Hautkrebsarten sind Basalzellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome im Verhältnis 1:4. Bei organtransplantierten Patienten ist ein häufigeres Auftreten von Tumoren und aggressivere Tumore festzustellen als in der Allgemeinbevölkerung (Collins et al., 2019).

Tabelle 1: Relatives Risiko in Verbindung mit Hautmalignomen bei transplantierten Patienten

Quelle: Eigene Darstellung übernommen aus (Collins et al., 2019)

Relatives Risiko in Verbindung mit Hautmalignomen bei transplantierten Patienten					
Hautmalignom	Basalzellkarzinom	Plattenepithelkarzinom	Melanom	Merkelzellkarzinom	Karposi-Sarkom
Transplantiert	10	65-250	2-5	5-50	80-500

1.4 Diagnostik

Charakteristisch für das Plattenepithelkarzinom ist eine hyperkeratotische Papel bzw. hyperkeratotische infiltrierte Plaque. Der ist eine aktinische Keratose. Das klinische Bild eines Plattenepithelkarzinoms kann sich vielseitig gestalten und ist geprägt von Lokalisation, Subtyp und Entwicklungsstadium. Ulzerationen und Superinfektionen mit bakterieller Kolonisation können ebenfalls zur klinischen Erscheinung zählen (Leiter et al., 2014).

In einer Anamnese kann eine beruflich bedingte Exposition mit UV-Strahlen eruiert werden. Das Plattenepithelkarzinom sowie die aktinische Keratose zählen als Berufskrankheit (BK 5103) (Alfonso et al., 2016, Bauer, 2016). Die WHO hat seit 2009 die UV-Strahlung als krebserzeugend beim Menschen in die Gruppe 1 der etablierten Karzinogene aufgenommen (Cogliano et al., 2011).

Des Weiteren müssen prädisponierende Risikofaktoren wie medikamentös induzierte Immunsuppression, Organtransplantationen oder chronische lymphatische Leukämie eruiert werden (Hillen et al., 2014).

Ein Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom muss immer histologisch gesichert werden. Histologische Sicherung kann mittels Stanz-, Shave-, oder Inzisionsbiopsie erfolgen. Genauso kann der Tumor auch exzidiert werden. Hierbei ist wichtig, dass die Diagnose den Subtyp und die prognostischen Faktoren enthält, ebenso die Angaben der Resektionsränder (Leiter et al., 2020b).

Der desmoplastische Subtyp, geprägt durch perivaskuläre und perineurale Infiltration, ist offiziell keine eigene Klassifikation. Er hat jedoch große therapeutische Bedeutung, da dieser eine ungünstige Prognose darstellt aufgrund von höheren Lokalrezidiven (Brenn, 2020, Haug et al., 2020).

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Tumordicke. Hier konnte sich zeigen, dass Tumordicken von >6 mm bis zu 16 % metastasieren. Bei Tumordicken von 2-6 mm waren es nur noch 4% und bei Tumordicken von <2 mm konnten keine Metastasen nachgewiesen werden (Brantsch et al., 2008). Nicht nur die Metastasierung, sondern auch ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive ist mit der Tumordicke assoziiert (Thompson et al., 2016).

Zusätzlich sind folgende wichtige Faktoren aus histologischer Sicht zu beachten: eine geringe Differenzierung, vaskuläre Invasion und eine Tumordinfiltration über das subkutane Fettgewebe hinaus (Thompson et al., 2016, Elder et al., 2020, Motaparthy et al., 2017).

Bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen werden die Lymphknoten sonographisch untersucht. Weitere Diagnostik bzgl. einer Tumorausbreitung findet laut Leitlinie nicht statt, wird jedoch empfohlen, wenn der Tumor lokal sehr fortgeschritten ist. Goldstandard ist in diesem Fall eine Computertomographie. Eine rein weiterführende Diagnostik ist mit einem Röntgen-Thorax und abdomineller Sonographie nicht ausreichend (Leiter et al., 2020b).

1.5 Klassifikation

Die WHO-Klassifikation gibt neben dem Standard, verhornendes Plattenepithelkarzinom, weitere histologische Subtypen an (Tabelle 2) (Elder et al., 2020).

Tabelle 2: Histologische Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms

Quelle: eigene Darstellung übernommen aus (Elder et al., 2020)

Histologische Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms	
Verhornendes Plattenepithelkarzinom	
Keratoakanthom	
Akantholytische Plattenepithelkarzinom	
Spindelzelliges Plattenepithelkarzinom	
Verruköses Plattenepithelkarzinom	
Klarzelliges Plattenepithelkarzinom	
Adenosquamöses Karzinom	
Seltene Varianten	Plattenepithelkarzinom mit sarkomatoider Differenzierung
	Lymphoepitheliomartiges Plattenepithelkarzinom
	Pseudovaskuläres Plattenepithelkarzinom
	Plattenepithelkarzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
Plattenepithelkarzinom in situ (Morbus Bowen)	

Das Plattenepithelkarzinom sollte ebenfalls nach derzeit gültigem TNM-System, UICC oder ACJJ klassifiziert werden, was in den nächsten Kapiteln in Tabellen dargestellt wird (AWMF, 2020).

1.5.1 TNM-Klassifikation

In diesem Kapitel werden die TNM-Klassifikationen in den nachfolgenden Tabellen dargestellt. Es gibt zwei verschiedene Klassifikationen: erstens die Klassifikation für das Plattenepithelkarzinom an der Haut der Lippen (ohne Lippenrot), dem Körperstamm sowie den oberen und unteren Extremitäten einschließlich Schulter, Hüfte und Skrotum (Tabellen 3, 5 und 6) und zweitens die ACJJ-Klassifikation für das Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs, hier gilt eine andere T-Klassifikation (Farasat et al., 2011) und eine andere N-Klassifikation laut S3-Leitlinie (Tabelle 4 und 7) (AWMF, 2020).

Tabelle 3: T-Kategorie ohne Kopf-Hals-Bereich

Quelle: eigene Darstellung übernommen aus (AWMF, 2020)

T-Kategorie für alles außer den Kopf-Hals-Bereich	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Keine Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoms in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm 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

Tabelle 4: T-Klassifikation Kopf-Hals-Bereich

Quelle: eigene Darstellung übernommen aus (AWMF, 2020)

T-Kategorie für den Kopf-Hals-Bereich	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Keine Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoms in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm 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
*	<p>**"tiefe Invasion" ist definiert als Invasion jenseits des subkutanen Fettgewebes oder >6 mm (gemessen vom Stratum granulosum der benachbarten Epidermis bis zur Basis des Tumors)</p> <p>Eine perineurale Invasion als Kriterium für T3 ist definiert als klinische oder radiologische Beteiligung benannter Nerven ohne Beteiligung der Foramina oder der Schädelbasis</p>

Tabelle 5: N-Kategorie ohne Kopf-Hals-Bereich

Quelle: eigene Darstellung übernommen aus (AWMF, 2020)

N-Kategorie	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, mehr als 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in einem Lymphknoten mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Tabelle 6: M-Kategorie

Quelle: eigene Darstellung übernommen aus (AWMF, 2020)

M-Kategorie	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 7: N-Kategorie Kopf-Hals-Bereich AJCC/UICC

Quelle: eigene Darstellung übernommen aus (AWMF, 2020)

N-Kategorie	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, kleiner als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, kleiner als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch in extranodaler Ausbreitung

1.5.2 Tumorstadium

Die untenstehende Tabelle zeigt die Tumorstadien des Plattenepithelkarzinoms basierend auf der S3-Leitlinie (AWMF, 2020).

Tabelle 8: Stadieneinteilung

Quelle: eigene Darstellung übernommen aus (AWMF, 2020)

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

1.6 Risikofaktor Immunsuppression

Eine Immunsuppression zählt als Risikofaktor an einem Plattenepithelkarzinom oder deren Vorstufen zu erkranken. Immunsuppression kann iatrogen durch z.B. Organtransplantation entstehen oder durch Komorbidität bei z.B. einer chronischen myeloischen Leukämie. Die weiteren Risikofaktoren sind auch hier Alter, Hauttyp und Vorgeschichte von epithelialen Hauttumoren (Gräger et al., 2019). Bei nieren- oder lebertransplantierten Patienten wird eine schwächere medikamentöse Immunsuppression benötigt wie bei Herz- oder Lungentransplantierten. Bei den Gruppen der Transplantierten spielen auch die Dauer und die Intensität eine Rolle bei der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms. Bei der Gruppe der Herz- oder Lungentransplantierten liegt ein deutlich höheres Risiko vor an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken (Krynitz et al., 2013).

Medikamente wie Azathioprin und Calcineurininhibitoren verstärken den kanzerogenen Einfluss von UV-Licht damit steigt natürlich das Erkrankungsrisiko. Im Gegenzug wirken sich z.B. mTOR-Inhibitoren günstig auf das Hautkrebsrisiko aus. Dies wurde in einer Studie belegt: in dieser weisen nierentransplantierte Patienten, die ein mTOR-Inhibitor erhalten haben im Vergleich zu Patienten, die ein Calcineurininhibitor erhalten haben, signifikant weniger nicht melanozytäre Hautkrebserkrankungen auf (Alter et al., 2014, Wulff et al., 2008).

1.7 Nachsorge

Bei der Nachsorge ist das Ziel eine Früherkennung von Rezidiven oder Sekundärtumoren. Die Nachsorge sollte individuell und risikoadaptiert durchgeführt werden. Bei Hochrisikopatienten besteht das Risiko zusätzlich an einem unabhängigen Sekundärtumor zu erkranken, was in der Literatur innerhalb von 5 Jahren mit einem Risiko von 30 – 50 % beschrieben wird (Khansur and Kennedy, 1991). Für diese Hochrisikopatienten wird eine engmaschige Nachbeobachtung empfohlen (Leiter et al., 2020b). Die meisten Rezidive sind innerhalb der ersten 2 Jahre zu erwarten, deshalb sollte eine risikoadaptierte Nachsorge in den ersten 5 Jahren postoperativ erfolgen (Brantsch et al., 2008, Stratigos et al., 2015, Leiter et al., 2020b).

Eine Nachsorgeuntersuchung sollte sich wie folgt gestalten: eine Inspektion des gesamten Hautorgans sowie eine Inspektion und Palpation der primären Exzisionsstelle, der regionalen Lymphknotenstationen und der Transitstrecke. Eine weiterführende sonographische Untersuchung wird empfohlen, wenn ein erhöhtes Metastasen Risiko oder ein unklarer Befund bei der Palpation besteht. Bei Hochrisikopatienten werden in den ersten beiden Jahren ein vierteljährlicher Kontrollturnus, danach ein sechsmonatiger Turnus empfohlen, hier inkl. einer sonographischen Lymphknoten-Kontrolle. Eine zusätzliche Schnittbilduntersuchung wird bei fortgeschrittenem oder metastasierten Plattenepithelkarzinom in den ersten drei Jahren halbjährlich empfohlen. Auch die Patientenschulung bzgl. einer detaillierten Selbstuntersuchung ist ein wichtiger Bestandteil der Nachsorge (Leiter et al., 2020b).

1.8 Therapien des Plattenepithelkarzinoms

In den folgenden Unterkapiteln werden die verschiedenen Therapieformen des Plattenepithelkarzinoms, wie die operative Therapie, Sentinellymphknotenbiopsie, operative Therapie bei Lymphknotenmetastasen, Strahlentherapie und medikamentöse Therapie, dargestellt.

1.8.1 Operative Therapie

Die Goldstandard Therapie ist eine operative Exzision mit histologischer Untersuchung der Exzisionsränder. Die vollständige Resektion des Plattenepithelkarzinoms ist mit einer sehr guten Heilungsrate assoziiert, mit bis zu 95%. Zwei Möglichkeiten stehen zur Verfügung: erstens die oben genannte Exzision des Tumors mit postoperativer histologischer Untersuchung der Schnittränder und zweitens eine mikroskopisch kontrollierte Chirurgie. Zusätzlich als Therapie bei sehr superfiziell gelegenen Plattenepithelkarzinomen besteht die Möglichkeit, laut Leitlinie, eine horizontale Shave-Exzision mit konventioneller Histologie durchzuführen (Leiter et al., 2020b, Stratigos et al., 2020).

Das Ausmaß der Exzision richtet sich primär nach der Tumordicke, Grading und Tumorgöße. Eine vollständige Exzision wird angestrebt, die später noch lokaltherapeutisch bzw. minimal-destruktiv nachbehandelt werden kann. Unterschieden werden muss zwischen Niedrigrisiko-Plattenepithelkarzinom und Hochrisiko-Plattenepithelkarzinom (Leiter et al., 2020a).

Die Niedrigrisiko-Plattenepithelkarzinome besitzen einen Tumordurchmesser von ≤ 2 cm, eine Tumordicke von bis zu 6 mm und einen Differenzierungsgrad von 1-2. Hier ist ein chirurgischer Sicherheitsabstand von 4 mm anzustreben, bei dem 95% der Plattenepithelkarzinome vollständig entfernt werden können (Leiter et al., 2020b).

Die Hochrisiko-Plattenepithelkarzinome sind mit einem Durchmesser > 2 cm, einer Dicke von > 6 mm und einer schlechten Differenzierung charakterisiert. Dazu kommen noch perineurales Wachstum, Rezidivtumore oder eine Lokalisation an Kopfhaut, Ohr, Augenlid oder Lippe. Hier sollte bei der chirurgischen Exzision ein Sicherheitsabstand von mindestens 6 mm das Ziel sein, um eine 95% Tumorfreiheit zu erreichen (Breuninger et al., 2019, Stratigos et al., 2020).

Eine andere Empfehlung kommt von der Leitlinie der EDF (European Dermatology Forum), EADO (European Association of Dermatocology) und EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Hier wird empfohlen, dass ein Sicherheitsabstand bei Niedrigrisiko-Plattenepithelkarzinomen, von mindestens 5 mm als Ziel zu nehmen ist. Bei den Hochrisiko-Plattenepithelkarzinomen wird sogar ein Sicherheitsabstand von 10 mm also Ziel gesetzt. Des Weiteren wird eine Exzisionstiefe bis in das subkutane Fettgewebe empfohlen, wobei Perichondrium, Aponeurosen und Periost erhalten bleiben sollten, sofern keine Tumorinfiltration stattgefunden hat (Stratigos et al., 2020).

1.8.2 Sentinellymphknotenbiopsie

Diverse Studien zeigen den Nutzen einer Sentinellymphknotenbiopsie, die zu einer deutlich geringeren Morbidität führt. Bei Plattenepithelkarzinomen, die einen Durchmesser von >2 cm zeigten, fand man bis zu 12,3 % positive Sentinellymphknoten. Bei T1 Tumoren wurden dagegen keine Sentinellymphknoten gefunden, während es bei T2 sogar bis zu 11 % waren und bei T4 sogar bis zu 60 % positive Sentinellymphknoten nachgewiesen wurden. Daher zählt ein positiver Befund als prognostisch ungünstiger Faktor (Schmitt et al., 2014, Rettberg and Horneck, 1999, Renzi et al., 2007).

Trotz zahlreicher Studien gibt es nur wenig Daten zur Empfehlung in der aktuellen S3 Leitlinie. Es wird bei Hochrisiko-Plattenepithelkarzinomen der Einsatz einer Sentinellymphknotenbiopsie diskutiert (Leiter et al., 2020b).

Zu Bedenken gilt und als limitierender Faktor anzusehen ist vor allem das hohe Alter der Patienten, welches zu einer operativen Einschränkung führen kann. Dazu kommen noch eine eingeschränkte Narkosefähigkeit sowie Komorbiditäten und evtl. Medikationen die Patienten im hohen Alter mitbringen können. Die Lokalisation des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich machen zudem aufgrund der anatomischen Strukturen nur eingeschränkte Operationen möglich. Da die Lymphabflüsse im Kopf-Hals-Bereich sehr vielfällig sind, ist auch immer mit einer sehr hohen Rate falsch negativer Ergebnisse zu rechnen. Aufgrund aller genannten Faktoren sollte der Einsatz genau diskutiert werden und evtl. auf eine gewisse Patientengruppe beschränkt werden, z.B. junge Patienten oder bei klar definierten Lymphabflusswegen (Leiter et al., 2020a).

1.8.3 Operative Therapie bei Lymphknotenmetastasen

Bei einer elektiven Lymphknotendisektion kann ein Nutzen nicht belegt werden, weder bzgl. eines Benefit im krankheitsspezifischen Fall noch beim Gesamtüberleben (Newlands et al., 2016, Martinez et al., 2009).

In der deutschen S3 Leitlinie wird eine therapeutische Lymphknotendisektion bei klinischen (cN+ im Staging, Makrometastase) oder bei histologisch gesicherten Metastasen (pN+, Mikro – oder Makrometastase) empfohlen (Stratigos et al., 2015, Heppt et al., 2020). Dies wird durch eine positive Datenlage gerechtfertigt, die eine bessere lokoregionäre Tumorkontrolle nachweist. Der Eingriff sollte genau diskutiert werden und nur bei sicherer R-0 Resektion der Metastasen stattfinden. Die Operation sollte so schonend (Muskeln, Gefäße und Nerven) wie möglich erfolgen nur bei ausgedehnten Befunden ist eine radikale Dissektion indiziert, was jedoch mit einer höheren Morbidität einhergeht. Bei einer eventuellen nicht Operabilität sollte immer eine interdisziplinäre Tumorkonferenz stattfinden und das weitere Vorgehen diskutiert werden (Leiter et al., 2020a).

1.8.4 Strahlentherapie

Eine Radiotherapie sollte unter gewissen Voraussetzungen immer empfohlen werden. Diese Voraussetzungen liegen bei folgenden Risikofaktoren vor: erhöhtes Risiko auf ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv, wie bei einer R1- oder R2-Resektion, wenn nur ein knapper Resektionsrand (<2 mm) möglich war und keine Nachresektion mehr möglich ist. Weitere Risikofaktoren in diesem Zusammenhang sind Rezidivtumore, Tumorgöße (>2 cm), Eindringtiefe (>4 mm), Infiltration des Fettgewebes, perineurale Infiltration und ausgedehnter Lymphknotenbefall bei mehr als einem Lymphknoten oder einem Kapseldurchbruch (Han and Ratner, 2007, Tanvetyanon et al., 2015, Veness, 2005, Veness et al., 2005, Waxweiler et al., 2011).

Bei R1- und R2-Resektionen oder knappen Resektionsrand sollte eine postoperative Radiotherapie stattfinden, vor allem, wenn die Nachresektion nicht möglich ist (Jambusaria-Pahlajani et al., 2009, Veness, 2005).

Bei positiven Lymphknotenstatus mit mehr als einem befallenen Lymphknoten oder Lymphknotenmetastasen mit einer Größe von >3 cm ist eine postoperative Radiotherapie obligat. Das Gesamtüberleben sowie ein reduziertes Rezidivrisiko und krankheitsfreies Überleben werden deutlich verbessert (Gurney and Newlands, 2014, Wang et al., 2012, Veness et al., 2003).

1.8.5 Systemtherapie

Die Systemtherapie kommt bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen (lokal fortgeschritten oder metastasiert) zum Einsatz, da fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome oft nicht mehr nur mittels einer Operation oder Radiotherapie behandelt werden können. Es gibt einen Unterschied zwischen einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom, das lokal ausgeprägt, aber inoperabel ist oder eine Metastasierung (Satelliten- bzw. In-transit-Metastasierung oder einer Fernmetastasierung) aufweist (Gutzmer and Becker, 2019).

In der Leitlinie wird für Patienten, die mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom diagnostiziert wurden, empfohlen, dass eine Elektrochemotherapie bei einem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom geprüft wird, um eine lokale Tumorkontrolle zu erzielen. Präferentiell kommt hier sowie auch bei metastasiertem Plattenepithelkarzinom eine Systemtherapie in Frage (Leiter et al., 2020b). Ein Ansprechen bei der Elektrochemotherapie wird retrospektiv in Studien bei 20% angegeben und führt zu einer Verbesserung der lokalen Kontrolle (Campana et al., 2019, Kreuter et al., 2015). Bei den medikamentösen Systemtherapien sind unkontrollierte prospektive Phase-I- und Phase-II-Studien vorhanden. Daher werden in der Leitlinie Behandlungen im Rahmen einer klinischen Studie empfohlen (Leiter et al., 2020b).

Bis 2019 gab es keine zugelassene medikamentöse Therapie. Es wurden verschiedene Chemotherapeutika und EGFR Antikörper allein oder in Kombination zur Behandlung eingesetzt (Hillen et al., 2018). Im Jahr 2019 kam die erste Zulassung des Checkpoint Inhibitor PD-1-Antikörper Cemiplimab zur Behandlung von fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen, bei welchen die Ansprechdauer verlängert ist und die Ansprechraten höher liegen bei ca. 44 – 50 % (Motaparathi et al., 2017, Migden et al., 2020). Es folgen momentan aktuelle Studien über den adjuvanten Einsatz von PD-1-Inhibitoren. Des Weiteren werden auch Studien für eine Kombinationstherapie von PD-L1 und EDVR-Inhibitoren durchgeführt (Gutzmer and Becker, 2019). Bei immunsupprimierten Patienten, wie Organtransplantierten, ist der Einsatz von Checkpoint Inhibitoren nur eingeschränkt möglich und dadurch für diese Patienten kein neuer Therapieansatz (Leiter et al., 2020a).

1.9 Zielgerichtete Therapie

1.9.1 Allgemein

Die zielgerichtete Therapie setzt an den verschiedenen Signaltransduktionswegen an, die zur Krebsentstehung führen können und bei Erkrankung diverse Mutationen aufweisen z.B. zu einer dauerhaften Aktivierung des Signaltransduktionsweges und somit zu einer gesteigerten Proliferation der Zellen führen. Die zielgerichtete Therapie hemmt die gesteigerte Proliferation, indem sie die Signalkaskaden hemmt. Diese Hemmung der Signalpräsentation, Signalaufnahme und Signaltransduktion kann über Antikörper, Aptamere, Rezeptorfusionsproteinen, Kinaseinhibitoren wie Proteinkinase-, Rezeptortyrosinkinaseinhibitoren und MAP-Kinaseinhibitoren, Antisense-Oligonukleotiden und siRNA erfolgen (Heinzerling et al., 2019).

Der Fokus des folgenden Kapitels liegt auf den EGFR-Inhibitoren (Tyrosinkinase-Inhibitor und Antikörper), da diese relevant für die Plattenepithelkarzinom-Therapie sind und auch eine Zulassung für Plattenepithelkarzinome des Hals-Kopf-Bereichs besitzen.

1.9.2 EGFR-Inhibitoren

Bei einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom wird der Einsatz von EGFR-Inhibitoren empfohlen mit z.B. Cetuximab (EGFR-Antikörper) und Erlotinib (EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor) (AWMF, 2020).

Der epidermal growth factor receptor (EGFR) spielt eine wichtige Rolle beim Überleben und der Vermehrung von den meisten Krebszellpopulationen. Erlotinib ist ein EGFR-Inhibitor, der als reversibler ATP-kompetitiver Inhibitor auf den Rezeptor der intrazellulären Tyrosinkinase wirkt, einen G1-Zellzyklus-Stillstand bewirkt und in präklinischen Studien zu einer verringerten Proliferation und einer erhöhten Apoptose führte (Heath et al., 2013).

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper. Er hemmt die Ligandenbindung und verhindert die Konformation, die für die Dimerisierung erforderlich ist. Dadurch wird die nachgeschaltete Signalübertragung beeinträchtigt, insbesondere die der Mitogen-aktivierten Kinase (MAPK). Dies bringt wiederum eine Verringerung der Proliferation mit sich (Mazzarella et al., 2018).

In diversen Studien wird ein Benefit der EGFR Therapie mit einer zusätzlichen Chemotherapie oder Radiotherapie gezeigt. Jedoch ist bei der Radiotherapie ein negativer dermatologischer Effekt als starke Nebenwirkung zu beobachten. Die Zytotoxizität steigt unter Radiotherapie und Chemotherapie, wenn zusätzlich noch eine Cetuximabtherapie stattfindet (Heath et al., 2013, Mazzarella et al., 2018).

1.10 Immuntherapie

1.10.1 Allgemein

Die Immuntherapien generell können unspezifisch oder spezifisch wirken. Das Prinzip der spezifischen Immuntherapie ist eine T-Zell-vermittelte Immunantwort gegen tumorassoziierte Antigene oder mutierte Antigene zu starten. Ein großes Problem der spezifischen Immuntherapien ist jedoch der große Unterschied zwischen klinischem Ansprechen und induzierter Immunantwort (Heinzerling et al., 2019).

Die sogenannten Immun-Escape-/Suppressionsmechanismen (Tabelle 9) verhindern eine suffiziente Abwehr der Tumorzellen durch Unterdrückung der Erkennung der Zellen oder Verhinderung der Tumorlyse durch das Immunsystem. Die unspezifische Immuntherapie versucht die Immun-Escape-Mechanismen zu umgehen bzw. die bereits vorhandenen Immunantworten zu verstärken. Vor allem die Checkpoint-Inhibitoren zeigen bei zahlreichen Tumoren langanhaltendes Ansprechen und eine Überlebensverlängerung. Der Checkpoint kann das Immunsystem regulieren, hier gibt es verschiedene Signalwege (kostimulatorische und koinhibitorische). Zugelassen sind vorwiegend inhibitorische Checkpoint-Antikörper. Kostimulierende Antikörper befinden sich noch in Studien. Hohe Mutationsraten bei Tumoren zeigen sich als besonders günstig bei einer Checkpoint-Inhibitor Therapie (Heinzerling et al., 2019).

Tabelle 9: Immun-Escape-/Suppressionsmechanismen

Quelle: eigene Darstellung übernommen aus (Heinzerling et al., 2019)

Immun-Escape-/Suppressionsmechanismen
Expression von inhibitorischen Molekülen wie PD-1-Ligand
Verlust der Expression von HLA-Molekülen oder Tumorantigenen
Förderung des Tumorwachstums durch regulatorische T-Zellen und MDSC (myeloid-derived suppressor cells), welche die antitumorale T-Zell-Antwort unterdrücken
Sekretion immunsuppressiver Zytokine (IL-10, TGF- β)
Tumorzell-induzierte Apoptose von Effektorzellen (Lymphozyten)
Fehlende kostimulatorische Moleküle

1.10.2 PD-1 und PD-L1

Bei den Checkpoint-Inhibitoren der Familie PD-1 und PD-L1 nimmt man an, dass sie ein breiteres Spektrum bei verschiedenen Tumortypen besitzen und gleichzeitig nachhaltiger sind als die CTLA-4 Inhibitoren. PD-1 reguliert, im Vergleich zu CTLA-4, unterschiedliche inhibitorische Signalwege, welche wenig überlappende Mechanismen zeigen zwischen den beiden Signalwegen.

Bei PD-1 handelt es sich um ein Transmembranprotein. Versuche mit Knockout-Mäusen zeigten, dass PD-1 ein negativer T-Zell-Regulator ist. Die Mäuse zeigten einen autoimmunen Phänotyp. Auch ein Fehlen des Bindungspartners PD-L1 zeigte, bei den Knockout-Mäusen, einen autoimmunen Phänotyp. Sowohl PD-1

als auch PD-L1 spielen eine fundamentale Rolle bei der Unterdrückung der T-Zell-Funktion. PD-L1 kann zusätzlich noch mit CD80 interagieren, was seine suppressive Rolle bei der T-Zell-Aktivierung verstärkt. CTLA-4 bindet ebenfalls an CD80 was einer Überschneidung der beiden Therapien gleichkommt.

Die PD-1 Inhibitoren, als zweite Generation, werden als effektivere Therapie vor allem bei metastasierenden Tumoren angesehen mit deutlich weniger schweren Nebenwirkungen als bei einer CTLA-4 Therapie (Li et al., 2019).

Tumorzellen können PD-L1 exprimieren und somit eine antitumorale Immunantwort hervorrufen. Bei Bindung des PD-L1 an PD-1 auf antigenpräsentierenden Zellen oder T-Lymphozyten wird eine T-Zellproliferation, eine zytotoxische T-Zellaktivität und eine Zytokinproduktion inhibiert. Dieser Mechanismus kann durch Anti-PD-L1 blockiert werden und damit wieder eine antitumorale Immunantwort reaktiviert werden, ohne der Gefahr einer Antikörper vermittelten zellulären Zytotoxizität. Der Einsatz einer Immuntherapie wie den Checkpoint-Inhibitoren entfaltet nur eine Wirksamkeit, wenn der Tumor keine komplette Suppression bewirkt und eine T-Zell-Antwort im Tumormikromilieu abläuft (Heinzerling et al., 2019).

Trotz der Tatsache, dass Anti-PD-1- und Anti-PD-L1-Antikörper unterschiedliche Wirkungen haben - Anti-PD-1 blockiert die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 und PD-L2, während Anti-PD-L1 die Interaktion zwischen PD-L1 und PD-1 blockiert - scheinen die präklinischen und klinischen Auswirkungen auf die Tumor-Clearance durch T-Zellen sehr ähnlich zu sein. Da die meisten Patienten aus den Studien stark vorbehandelt waren, unter anderem mit einer platinbasierten Chemotherapie, ist die Induktion eines dauerhaften Ansprechens bei diesen Patienten eine beachtliche Leistung und verdeutlicht die Stärke der Immuntherapie durch PD-1/PD-L1-Blockade. (Haanen and Robert, 2015).

In Bezug auf die Therapie mit Cemiplimab und Pembrolizumab, die beim kutanen Plattenepithelkarzinom eingesetzt wurde, zeigte sich in Studien eine Steigerung des medianen Gesamtüberlebens. Weiter ergab sich, dass deutlich weniger behandlungsbedingte Nebenwirkungen auftraten. Häufige Nebenwirkungen

waren Fatigue, Pneumonitis, Colitis, Diarrhoe, Nausea, Obstipation, Exanthem, Husten, verringerter Appetit, Pruritus, Kopfschmerzen, trockene Haut, Erbrechen, Anämie und Hypothyreoidismus (Migden et al., 2018).

Cemiplimab wurde 2019 als einziges Medikament für Immuntherapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms von der EMA zugelassen (Ärztezeitung, 2021).

1.11 Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Eine moderne Tumorthherapie hat viele Bausteine. Ein neuer, aber vielversprechender Ansatz ist die Immuntherapie vor allem mit den Checkpoint-Inhibitoren. Bei diversen Krebsarten bereits zugelassen (Melanom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) stellt sich die Frage, ob auch ein Benefit bei weiteren Tumorarten vorhanden sein könnte. Hier sind vor allem Tumore mit einer hohen Mutationslast zu nennen, hier steht das kutane Plattenepithelkarzinom als UV induzierter Tumor an der Spitze.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Kollektiv von 57 Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Universitäts- Hautklinik in Tübingen untersucht, die zwischen den Jahren 2011 und 2018 diagnostiziert und therapiert wurden.

Die Fragestellung dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob durch die neuen Ansätze der zielgerichteten Therapie und der Immuntherapie die Behandlungsergebnisse verbessert werden konnten. Die klassische Therapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms bestand in Chemotherapie. Seit ca. 10 Jahren steht eine zielgerichtete Therapie mit EGFR-Rezeptorinhibitoren (Cetuximab, Erlotinib) zur Verfügung, die zum Teil mit Chemotherapie und Strahlentherapie kombiniert wird. Seit ca. 2 Jahren gibt es die Option mit Checkpoint-Inhibitor-Immuntherapie zu behandeln. Hierfür wurden vorwiegend die Medikamente Pembrolizumab, Nivolumab und Cemiplimab verwendet. Die leitende Fragestellung dieser Arbeit ist, wie häufig Tumor-Remissionen (partielle Remission, komplette Remission) oder eine Kontrolle des Krankheitsprogresses (CR plus PR plus SD) erreicht werden können. In die Untersuchungen sollen nur Patienten aufgenommen werden, die mit den entsprechenden Medikamenten behandelt wurden. Auch hier bleibt das gesamte Kollektiv dieser Patienten zu beschreiben.

2. Material und Methoden

2.1 Erhobene Daten

Die Daten für diese retrospektive Analyse wurden aus den Tumorkonferenzen der Universitäts- Hautklinik Tübingen im Zeitraum von Januar 2011 bis Juni 2018 erfasst. Insgesamt wurden 201 Patienten in den Tumorkonferenzen vorgestellt. 195 mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Haut Stadium III-IV. Hiervon wurden 57 Patienten mit einer systemischen Therapie behandelt.

Die Datenerhebung und genauere Recherche der Patienten erfolgte anschließend in der Patienten- und Arztbriefdatenbank des Universitätsklinikums Tübingen (SAP ISH GUI for Windows, Copyright 1993-2004).

Die Daten wurden zur genaueren Auswertung in eine SPSS-Tabelle übertragen und nach folgenden Kriterien ausgewertet: Geschlecht, Datum der Erst-Diagnose, Lokalisation, Stadium, Tumordicke, desmoplastische Veränderung, perineurale Infiltration, Sentinal Lymph Node Biopsie (SLNB), Micrometastasen in den SLN, Immunsuppression, Art der Immunsuppression, Datum der fortgeschrittenen Erkrankung, Operabilität des Tumors, Grund für Inoperabilität, Operationen im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf, Radiotherapie, Radiotherapiedosis, lokale Rezidive, Lymphknotenmetastasen, Datum der Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, Datum der Fernmetastasen, Organ der Fernmetastasen, Todesdatum sowie Statuts der Patienten.

Des Weiteren wurden die Daten für diverse Therapieansätze vom ersten Ansatz bis zum siebten Ansatz nach folgenden Kriterien erhoben: Art der systemischen Therapie (Chemotherapie, EGFR, Immuntherapie oder Kombinationstherapien), Zyklen der Therapie, Start und Ende der jeweiligen Therapie sowie das Ansprechen auf die Therapie.

2.2 Auswertung

2.2.1 Klassifikation der Variablen

Patienten, die ein fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom entwickelt haben und eine systemische Therapie erhalten haben, wurden in die Auswertung eingeschlossen. Für die Analyse wurden folgende Parameter berücksichtigt: Alter der Patienten, Geschlecht, Lokalisation und Datum der fortgeschrittenen Erkrankung, Metastase-Situation, Operabilität des fortgeschrittenen Tumors, Charakteristika des Primärtumors sowie der Lokalrezidive wie Tumordicke, perineurale Veränderung sowie desmoplastische Veränderungen.

Weiterhin wurden die systemischen Therapien (EGFR, Chemotherapie, Immuntherapie sowie Kombinationstherapien) und die nicht-systemischen Therapien (Strahlentherapie und Operationstherapien) bezüglich Ansprechens, Zyklen und Dauer der Therapie erfasst.

Für alle Patienten erfolgte eine Einteilung nach Geschlecht (männlich, weiblich) sowie in vier Altersgruppen: 70 Jahre und jünger, zwischen 71 und 80 Jahren, zwischen 81 und 90 Jahren sowie 90 Jahre und älter. Das Alter der Patienten wurde bei Diagnose der fortgeschrittenen Tumorerkrankung erfasst, auch das mediane Alter inklusive Interquartile Ranges wurden angegeben.

Die Tumordicke wurde ebenfalls in zwei Gruppen unterteilt: >6 mm und ≤ 6 mm, die mediane Tumordicke inklusive Interquartile Ranges wurde berechnet.

2.2.2 Statistische Methoden

Das Patientenkollektiv wurde anhand deskriptiver Statistik ausgewertet und mittels Häufigkeitstabellen, Balkendiagrammen und Kreuztabellen charakterisiert. Hier kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Zum Vergleich der Mediane wurde der Median-Test angewandt. Für bestimmte Variablen wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und Median-Werte inklusive Interquartile berechnet.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven wurden Überlebensdaten errechnet. Der Beginn der Erfassung ist das Datum der Diagnose des Primärtumors, die zum Teil schon einer fortgeschrittenen Erkrankung entspricht (siehe Tabelle 21). Die entsprechende Therapie beginnt im Anschluss an die jeweilige Diagnose der fortgeschrittenen Erkrankung. Das Ende des Beobachtungszeitraums ist das Todesdatum des jeweiligen Patienten bzw. bei noch lebenden Patienten das Datum der letzten Kontrolluntersuchung. Für das rezidivfreie Überleben wird das Datum des nächsten Rezidivs nach Einleitung der Systemtherapie herangezogen.

Der p-Wert von 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die medianen Überlebenszeiten und Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven mit Log-Rank-Tests für die statistische Signifikanz-Prüfung ermittelt und dargestellt.

Zusätzlich wurden die relativen 95%-Konfidenzintervalle (95%-KIs) angegeben. Als signifikant wurden Unterschiede mit einem p-Wert von 0,05 bewertet. Des Weiteren werden noch die Sterbetafeln verwendet, um die „Number at Risk“ zu bestimmten Zeitpunkten darzustellen von 0 bis 60 Monaten.

Ein medianes Überleben für 6, 12 und 18 Monate wurde berechnet nach dem 95%-Konfidenzintervall.

Für die statistische Auswertung dieser Arbeit wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 27.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt 57 Patienten (n=57) wurden in dieser retrospektiven Auswertung berücksichtigt. Insgesamt bestand das Kollektiv aus 201 Patienten. Jedoch wurden nur die Patienten, die mit einer systemischen Therapie behandelt wurden, in dieser Arbeit herangezogen.

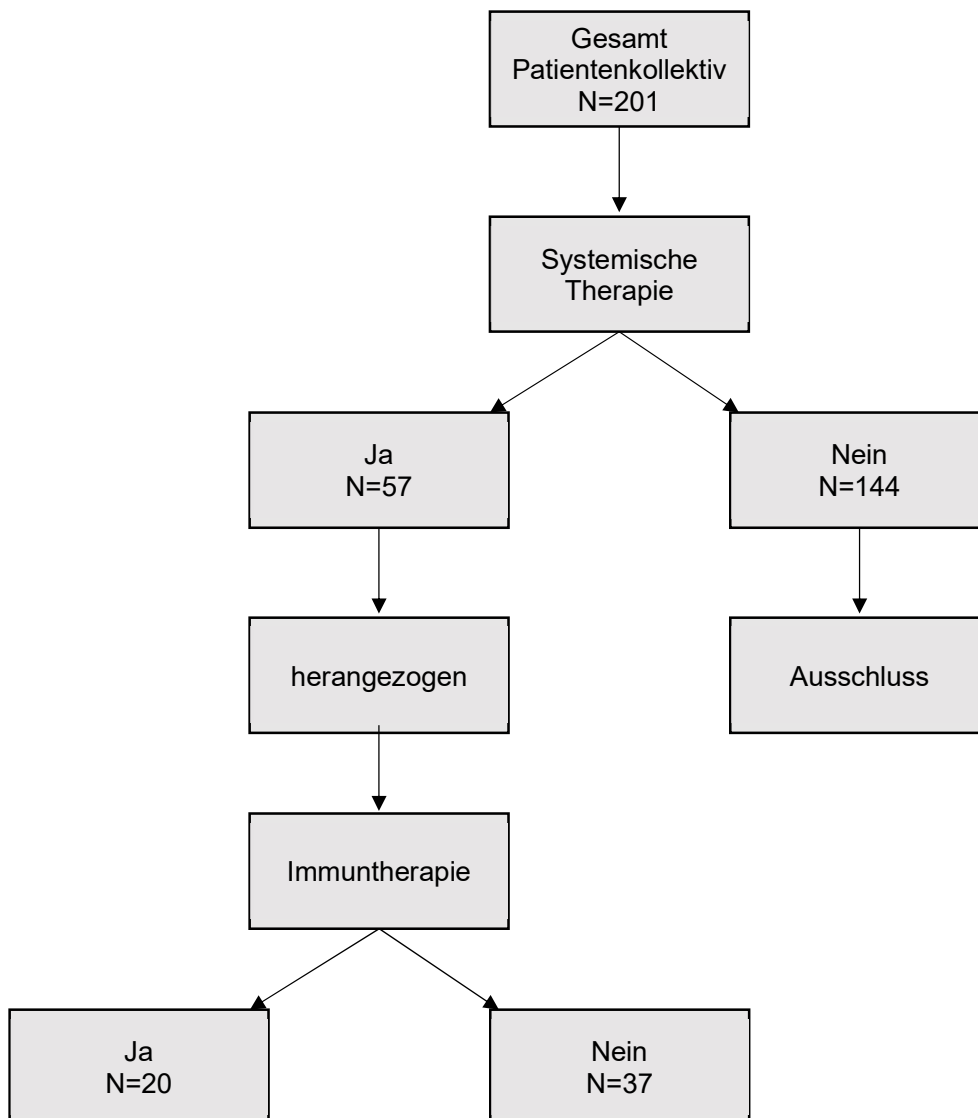


Abbildung 1: Flowchart Selektionsprozess

3.2 Prognostische Faktoren

3.2.1 Patientenmerkmale

3.2.1.1 Alter und Geschlecht

Für das zu Grunde liegende Patientenkollektiv (n=57) lag das mediane Alter bei 76 (IQR: 71.0-81.5) Jahren bei der Erstdiagnose des Plattenepithelkarzinoms. Die Patienten waren zwischen 32 Jahren (Minimum) und 93 Jahren (Maximum) alt. Die Standardabweichung lag bei 10,229 Jahren.

Das Gesamtkollektiv besteht aus 46 männlichen Patienten (80,7%) und 11 weiblichen Patienten (19,3%).

13 von 57 Patienten waren 70 Jahre oder jünger (entspricht 22,8%). Die Mehrheit, 26 von 57 Patienten, war zwischen 71 und 80 Jahre alt (45,6%), zwischen 81 und 90 Jahre alt waren 16 von 57 Patienten (28,1%) und 90 Jahre und älter waren 2 von 57 Patienten (3,5%).

Tabelle 10: Geschlechter

Geschlecht	Häufigkeit	Prozentual
männlich	46	80,7%
weiblich	11	19,3%
Gesamt	57	100%

Tabelle 11: Altersgruppen bei fortgeschrittener Erkrankung

Gruppen	Häufigkeit	Prozentual
Altersgruppe <= 70	13	22,8%
Altersgruppe 71-80	26	45,6%
Altersgruppe 81- 90	16	28,1%
Altersgruppe > 90	2	3,5%
Gesamt	57	100%

3.2.1.2 AJCC Einteilung und Immunsuppression

Folgende AJCC Einteilung der Patienten lag vor: 10 von 57 Patienten befanden sich zur Diagnose der fortgeschrittenen Erkrankungen in AJCC Stadium III (17,5%). Der Großteil, 47 von 57 der Patienten, befand sich im AJCC Stadium IV (82,5%).

Eine Immunsuppression lag bei 15 von 57 Patienten (26,3%) vor.

Die 15 immunsupprimierten Patienten sind wie folgt eingeteilt: 1 von 15 der Patienten (6,7%) war immunsupprimiert aufgrund einer Organtransplantation. Drei Patienten (20%) hatten eine iatrogene Immunsuppression aufgrund von Autoimmunerkrankungen. Die Mehrheit, nämlich 9 von 15 Patienten (60%), hatte eine hämatologische Grunderkrankung. Die fehlenden zwei der 15 Patienten (13,3%) hatten durch eine andere Erkrankung bedingte Immunsuppression.

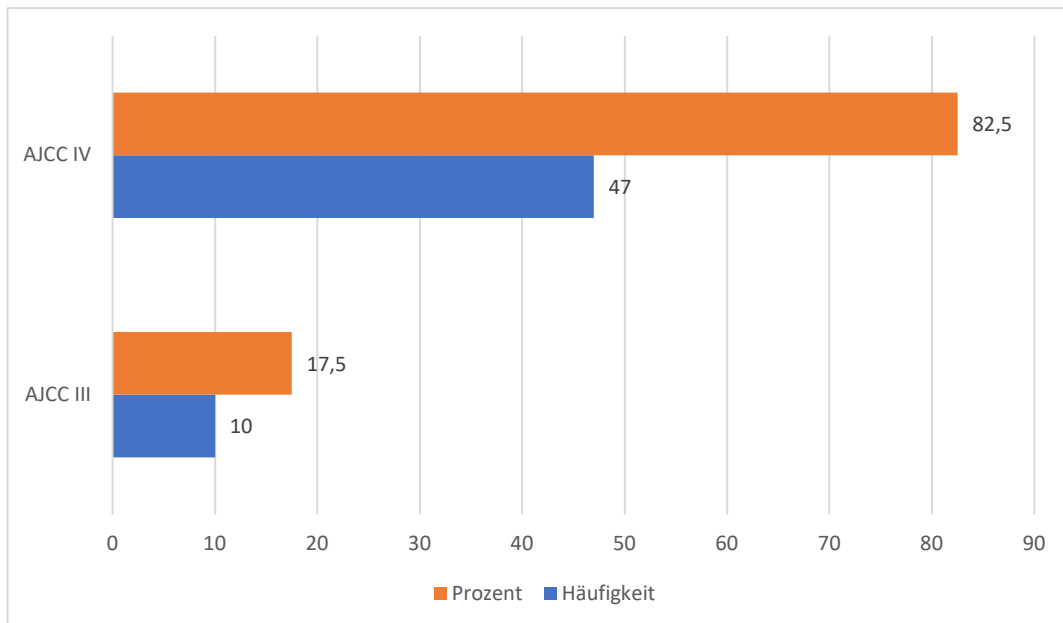


Abbildung 2: AJCC Stadien

Tabelle 12: Immunsuppression

Immunsuppression	Häufigkeit	Prozentual
Ja	15	26,3%
Nein	42	73,7%
Gesamt	57	100%

Tabelle 13: Arten der Immunsuppression

Arten der Immunsuppression	Häufigkeit	Prozentual
Transplantation	1	6,7%
Iatrogen Autoimmunerkrankung	3	20%
Hämatologische Erkrankung	9	60%
Durch andere Erkrankungen bedingt	2	13,3%
Gesamt	15	100%

3.2.2 Tumormerkmale

3.2.2.1 Lokalisation

Die Tumorlokalisation der Patienten teilt sich wie folgt auf: 2 von 57 der Patienten (3,5%) hatten den Tumor an der Lippenhaut, 1 von 57 der Patienten (1,8%) hatte den Tumor am Augenlid, 26 von 57 der Patienten (45,6%) hatten den Tumor an anderen Teilen der Gesichtshaut, was damit den häufigsten Fall darstellt, 13 von 57 der Patienten (22,8%) hatten den Tumor an der Kopfhaut, 3 von 57 der Patienten (5,3%) hatten den Tumor an der Haut des Stammes, 1 von 57 der Patienten (1,8%) hatte den Tumor an Arm oder Schulter, 3 von 57 der Patienten (5,3%) hatten den Tumor an Beinen oder Hüfte und 8 von 57 der Patienten (14,1%) hatten den Tumor an Stellen ohne nähere Angaben auf der Haut.

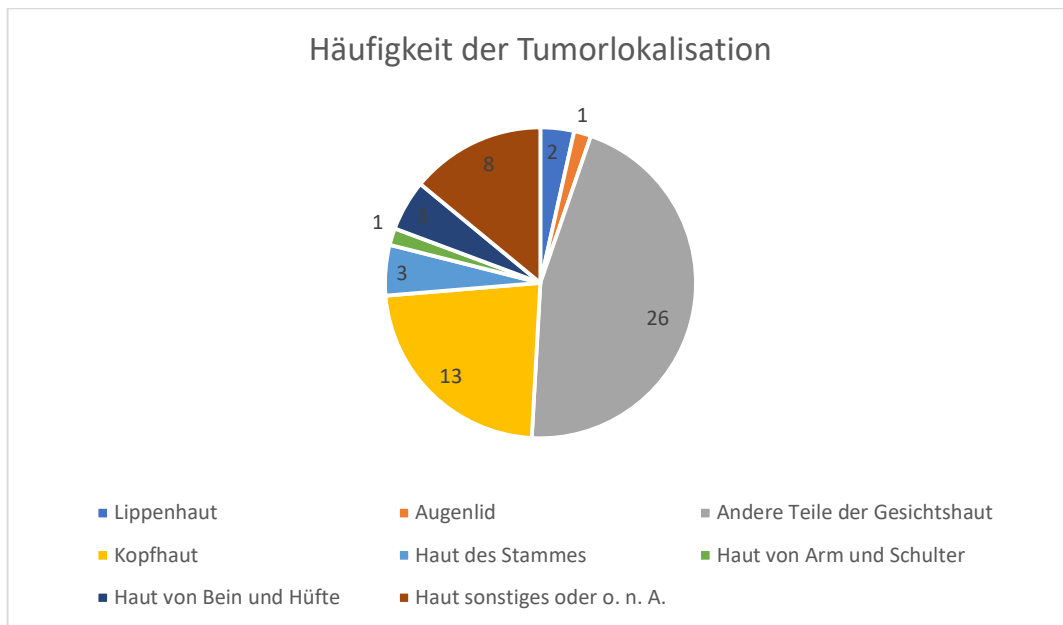


Abbildung 3: Häufigkeiten der Tumorlokalisationen

Tabelle 14: Lokalisation der Tumore

Lokalisation	Häufigkeit	Prozentual
Lippenhaut	2	3,5%
Augenlid	1	1,8%
Andere Teile der Gesichtshaut	26	45,6%
Kopfhaut	13	22,8%
Haut des Stammes	3	5,3%
Haut von Arm und Schulter	1	1,8%
Haut von Bein und Hüfte	3	5,3%
Haut sonstiges oder o. n. A.	8	14,1%
Gesamt	57	100%

3.2.2.2 Tumordicke

Die Tumordicke der Plattenepithelkarzinome bei Primärdiagnose reichte von 1,3 mm (Minimum) bis 16 mm (Maximum). Der Median liegt bei 6 mm (4.00 – 9.00). Die Standartabweichung liegt bei 3,22 mm. Es wurden zwei Gruppen gebildet: Patienten mit einer Tumordicke ≤ 6 mm und einer Tumordicke > 6 mm. In die Gruppe 0 - 6 mm wurden 23 von 57 Patienten (40,4%) zugeordnet und in die Gruppe > 6 mm 20 von 57 Patienten (35,1%). Die fehlenden 14 der 57 Patienten (24,6%) konnten keiner Gruppe zugeteilt werden, weil die Tumordicke nicht bekannt war.

Tabelle 15: Tumordicke in Gruppen

Gruppe	Häufigkeit	Prozentual
0 - 6 mm	23	40,4%
>6 mm	20	35,1%
Keine Angabe	14	24,6%
Gesamt	57	100%

3.2.2.3 Desmoplasie

Eine desmoplastische Veränderung wurde bei 16 von 57 (28,1%) der Patienten festgestellt. Bei 41 von 57 Patienten (71,9%) konnte keine desmoplastische Veränderung festgestellt werden.

Tabelle 16: Desmoplasie

Desmoplasie	Häufigkeit	Prozentual
Ja	16	28,1%
Nein	41	71,9%
Gesamt	57	100%

3.2.2.4 Perineurale Infiltration

Eine perineurale Infiltration konnte bei 5 der 57 Patienten (8,8%) festgestellt werden. 52 der 57 Patienten (91,2%) hatten keine perineurale Infiltration.

Tabelle 17: Perineurale Infiltration

Perineurale Infiltration	Häufigkeit	Prozentual
Ja	5	8,8%
Nein	52	91,2%
Gesamt	57	100%

3.2.2.5 Sentinellymphknoten

Eine positive Sentinellymphknotenbiopsie hatten 6 von 57 Patienten (10,5%). Bei den restlichen 51 Patienten (89,5%) konnte bei primärer Diagnosestellung kein positiver Sentinellymphknotenstatus festgestellt werden.

Tabelle 18: Sentinellymphknoten

Sentinellymphknoten	Häufigkeit	Prozentual
Ja	6	10,5%
Nein	51	89,5%
Gesamt	57	100%

3.2.2.6 Operabilität der Tumore

Einen inoperablen primär Tumor hatten 20 von 57 Patienten (35,1%). Bei 37 Patienten (65,9%) konnte eine primäre Operation des Tumors stattfinden. Die Gründe für eine nicht Operabilität des Tumors waren folgende: In 12 Fällen hat die Tumorkonferenz die Entscheidung getroffen, dass eine Operation nur mit einer erhöhten Morbidität, wie Exenteration Orbitae, neurochirurgischen Maßnahmen und ähnliches durchführbar gewesen wäre oder aufgrund des Allgemeinzustandes des Patienten nicht in Frage kam. In drei Fällen waren Fernmetastasen der Grund und in fünf Fällen fand eine Ablehnung seitens der Patienten statt.

Primär konnten von den insgesamt 57 Patienten mit Systemtherapie 37 von 57 (64,9%) mit einer primären operativen Versorgung behandelt werden. Bei 20 von 57 (35,1%) war keine primäre operative Therapie möglich.

Tabelle 19: Operabilität

Operabilität	Häufigkeit	Prozentual
Ja	37	64,9%
Nein	20	35,1%
Gesamt	57	100%

Tabelle 20: Gründe für eine Inoperabilität

Gründe für eine Inoperabilität	Häufigkeit
Entscheidung in der Tumorkonferenz multidisziplinär	12
Fernmetastasen	3
Ablehnung durch den Patienten	5

3.2.3 Dauer von Primärdiagnose zu fortgeschrittener Erkrankung

Die Dauer bis zum Eintritt in die fortgeschrittene Erkrankung lag bei 7 Monaten im Median (IQR: 16,5-2). Bei zehn Patienten wurde bereits bei Erstdiagnose eine fortgeschrittene Erkrankung diagnostiziert.

Tabelle 21: Dauer von Primärdiagnose zu fortgeschrittener Erkrankung

Monate	Feststellung der fortgeschrittenen Erkrankung (kumulativ)
0	10
6	28
12	38
18	46
24	49
36	54
≥48	57

3.2.4 Lokalrezidive

Lokalrezidive entwickelten sich bei 24 von 57 der Patienten (42,1%), zum Zeitpunkt der fortgeschrittenen Erkrankung.

Tabelle 22: Lokalrezidive

Lokalrezidive	Häufigkeit	Prozentual
Ja	24	42,1%
Nein	33	57,9%
Gesamt	57	100%

3.2.5 Lymphknotenmetastasen

Lymphknotenmetastasen hatten 45 der 57 Patienten (78,9%) zum Zeitpunkt der fortgeschrittenen Erkrankung.

Tabelle 23: Lymphknotenmetastasen

Lymphknotenmetastasen	Häufigkeit	Prozentual
Ja	45	78,9%
Nein	12	21,1%
Gesamt	57	100%

3.2.6 Fernmetastasen

Fernmetastasen wurden bei 16 von 57 Patienten (28,1%) zum Zeitpunkt der fortgeschrittenen Erkrankung nachgewiesen, die wie folgt auf die Organe verteilt waren: 9 von 16 Patienten (56,3%) hatten Lungenmetastasen, was die Mehrheit der Patienten darstellt. 3 von 16 Patienten (18,8%) hatten Knochenmetastasen, 1 von 16 Patienten (6,3%) hatte Weichteilmetastasen und 3 von 16 Patienten (18,8%) hatten an anderen Lokalisationen Fernmetastasen. Bei der Mehrheit, nämlich 41 von 57 der Patienten (71,9%), waren keine Fernmetastasen vorhanden.

Tabelle 24: Fernmetastasen

Fernmetastasen	Häufigkeit	Prozentual
Ja	16	28,1%
Nein	41	71,9%
Gesamt	57	100%

Tabelle 25: Lokalisation der Fernmetastasen

Lokalisation	Häufigkeit	Prozentual
Lunge	9	56,3%
Knochen	3	18,8%
Weichteile	1	6,3%
Andere	3	18,8%
Gesamt	16	100%

Tabelle 26: Feststellung von Lokalrezidiven, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen bei Fortgeschrittener Erkrankung

	Ja	Nein	Gesamt
Lokalrezidive	24	33	57
Lymphknotenmetastasen	45	12	57
Fernmetastasen	16	41	57

3.3 Patientencharakteristika: bei Immuntherapie und andere Systemtherapie im Vergleich

3.3.1 Geschlecht

Die in dieser Arbeit untersuchten 57 Patienten erhielten, unterteilt nach Geschlecht folgende Therapien: Eine Immuntherapie erhielten 15 männliche und fünf weibliche Patienten. 31 männliche und sechs weibliche Patienten erhielten eine andere Systemtherapie.

Tabelle 27: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Geschlecht

Geschlecht	Männlich	Weiblich	Gesamt
Immuntherapie	15	6	20
Andere Systemtherapien	31	6	37
Gesamt	46	11	57

3.3.2 Alter

Der Altersvergleich zeigt, dass vier Patienten mit einer Immuntherapie ≤ 70 Jahre alt sind. Acht Patienten befinden sich zwischen 71 und 80 Jahren. Sechs Patienten sind zwischen 81 und 90 Jahre alt und ein Patient mit Immuntherapie ist > 90 Jahre. Der Median des Alters lag bei 76 Jahren (IQR: 71.0-81.5).

Bei den anderen systemischen Therapien sind neun Patienten ≤ 70 Jahre alt. 17 befinden sich zwischen 71 und 80 Jahren. Zwischen 81 und 90 Jahren sind zehn Patienten und ebenfalls ein Patient ist > 90 Jahre alt bei den anderen systemischen Therapien.

Tabelle 28: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Alter

Alter	≤ 70 Jahre	71 – 80 Jahre	81 – 90 Jahre	> 90 Jahre	Gesamt
Immuntherapie	4	9	6	1	20
Andere Systemtherapie	9	17	10	1	37
Gesamt	13	26	16	2	57

3.3.3 Immunsuppression

Im folgenden Kapitel wird die Anzahl der Patienten mit Immunsuppression bei Immuntherapie und anderen Systemtherapien verglichen. Die insgesamt 20 Patienten mit einer Immuntherapie haben sich wie folgt aufgeteilt: drei Patienten hatten eine Immunsuppression. 17 hatten keine Immunsuppression. Bei den Patienten mit anderen systemischen Therapien hatten 12 eine Immunsuppression und 25 keine Immunsuppression.

Tabelle 29: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Immunsuppression

Immunsuppression	Ja	Nein	Gesamt
Immuntherapie	3	17	20
Andere Systemtherapien	12	25	37
Gesamt	15	42	57

3.3.4 AJCC Stadium

Im folgenden Kapitel wird die Anzahl der Patienten mit den verschiedenen ACJJ Stadien bei Immuntherapie und anderen Systemtherapien verglichen. Die insgesamt 20 Immuntherapie-Patienten befanden sich in Stadium III und IV, wobei vier Patienten in Stadium III und 16 Patienten in Stadium IV fallen. Bei den anderen 37 Patienten mit anderer systemischer Therapie befanden sich sechs Patienten in Stadium III und 31 Patienten in Stadium IV.

Tabelle 30: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: AJCC Stadien

AJCC Stadium	III	IV	Gesamt
Immuntherapien	4	16	20
Andere Systemtherapien	6	31	37
Gesamt	10	47	57

3.3.5 Tumordicke

Im folgenden Kapitel wird die Anzahl der Patienten mit verschiedenen Tumordicken bei Immuntherapie und anderen Systemtherapien verglichen. Bei der Tumordicke verhielt es sich folgendermaßen: in der Gruppe von 0 – 6 mm befanden sich neun Patienten mit einer Immuntherapie und in der Gruppe > 6 mm waren es fünf Patienten, die eine Immuntherapie erhielten. Bei den übrigen sechs Patienten mit Immuntherapie war keine Tumorgöße bekannt.

Bei den Patienten mit anderen systemischen Therapien zählte die Gruppe 0 – 6 mm 14 Patienten, die Gruppe > 6 mm 15 Patienten. Bei acht Patienten war keine Tumorgöße bekannt.

Tabelle 31: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Tumordicke

Tumordicke	0 – 6 mm	> 6 mm	N/A	Gesamt
Immuntherapie	9	5	6	20
Andere Systemtherapien	14	15	8	37
Gesamt	23	20	14	57

3.3.6 Desmoplasie

Im folgenden Kapitel wird die Anzahl der Patienten mit Desmoplasie bei Immuntherapie und anderen Systemtherapien verglichen. Bei den Desmoplasien verhielt es sich wie folgt: sechs Patienten mit Immuntherapie zeigten eine Desmoplasie. 14 Patienten mit Immuntherapie zeigten keine Desmoplasie.

Bei den 37 Patienten mit anderen systemischen Therapien zeigten zehn Patienten eine Desmoplasie.

Tabelle 32: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Desmoplasie

Desmoplasie	Ja	Nein	Gesamt
Immuntherapie	6	14	20
Andere Systemtherapien	10	27	37
Gesamt	16	41	57

3.3.7 Perineurale Infiltration

Im folgenden Kapitel wird die Anzahl der Patienten mit einer perineuralen Infiltration bei Immuntherapie und anderen Systemtherapien verglichen. Eine perineurale Infiltration zeigte sich bei Insgesamt 5 von 57 Patienten. Jedoch hatte nur ein Patient, der eine Immuntherapie erhalten hat, eine perineurale Infiltration. Die weiteren vier Patienten mit einer perineuralen Infiltration erhielten andere systemische Therapien. Die anderen 19 Patienten mit einer Immuntherapie zeigten keine perineurale Infiltration. Ebenso die 33 weiteren Patienten mit einer anderen systemischen Therapie zeigten keine perineurale Infiltration.

Tabelle 33: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Perineurale Infiltration

Perineurale Infiltration	Ja	Nein	Gesamt
Immuntherapie	1	19	20
Andere Systemtherapien	4	33	37
Gesamt	5	52	57

3.3.8 Sentinellymphknotenbiopsie

Im folgenden Kapitel wird die Anzahl der Patienten, die eine Sentinellymphknotenbiopsie erhalten hat, bei Immuntherapie und anderen Systemtherapien verglichen. Bei den insgesamt sechs positiven Sentinellymphknotenbiopsien war nur ein Patient betroffen, der eine Immuntherapie erhalten hat. Die weiteren fünf Patienten mit positiven Sentinellymphknoten erhielten andere systemische Therapien. Die Mehrheit (19 Patienten) mit einer Immuntherapie zeigte keinen positiven Sentinellymphknotenbefund. Ebenso war auch eine Großzahl (32 Patienten), die mit anderen systemischen Therapien behandelt wurden, negativ bei der Sentinellymphknotenbiopsie.

Tabelle 34: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Sentinellymphknotenbiopsie

Sentinel Lymphknoten positiv	Ja	Nein	Gesamt
Immuntherapie	1	19	20
Andere Systemtherapien	5	32	37
Gesamt	6	51	57

3.3.9 Operabilität

Bezüglich der Operabilität des Tumors zeigte sich, dass zehn der Patienten mit Immuntherapie an einem inoperablen Tumor litten. Bei den Patienten mit anderen systemischen Therapien waren bei ebenfalls zehn ein nicht-operabler Tumor feststellbar. Einen primär operablen Tumor weisen bei den Immuntherapien zehn Patienten und 27 Patienten bei den anderen systemischen Therapien auf.

Tabelle 35: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Inoperabilität

Inoperabilität	Ja	Nein	Gesamt
Immuntherapie	10	10	20
Andere Systemtherapien	10	27	37
Gesamt	20	37	57

3.3.10 Lokalrezidive

Lokalrezidive waren bei insgesamt 24 Patienten zu sehen. Darunter befanden sich neun Patienten, die eine Immuntherapie erhalten haben und 15 Patienten, die mit anderen systemischen Therapien behandelt wurden. Bei elf Patienten, die eine Immuntherapie bekommen haben, zeigte sich kein Lokalrezidiv und bei 22 Patienten mit anderen systemischen Therapien zeigte sich ebenfalls kein Lokalrezidiv.

Tabelle 36: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Lokalrezidive

Lokalrezidiv	Ja	Nein	Gesamt
Immuntherapie	9	11	20
Andere Systemtherapien	15	22	37
Gesamt	24	33	57

3.3.11 Lymphknotenmetastasen

Bei den Lymphknotenmetastasen waren insgesamt 45 Patienten von einem positiven Befund betroffen. Darunter befanden sich 16 Patienten, die eine Immuntherapie erhalten haben und 29 Patienten, die andere systemische Therapien erhalten haben. Vier der Immuntherapie-Patienten hatten keine Lymphknotenmetastasen und acht der Patienten mit anderen systemischen Therapien hatten ebenfalls keine Lymphknotenmetastasen.

Tabelle 37: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Lymphknotenmetastasen

Lymphknotenmetastasen	Ja	Nein	Gesamt
Immuntherapie	16	4	20
Andere Systemtherapien	29	8	37
Gesamt	45	12	57

3.3.12 Fernmetastasen

Die insgesamt 16 Patienten mit Fernmetastasen teilten sich wie folgt auf: sechs Patienten mit Immuntherapie, zehn Patienten mit anderen systemischen Therapien. Bei 14 Patienten mit Immuntherapie zeigten sich keine Fernmetastasen. Dasselbe trifft auf 27 Patienten zu, die andere systemische Therapien erhalten haben.

Tabelle 38: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Fernmetastasen

Fernmetastasen	Ja	Nein	Gesamt
Immuntherapie	6	14	20
Andere Systemtherapie	10	27	37
Gesamt	16	41	57

3.4 Art der Systemtherapie

In diesem Kapitel soll ein Überblick über die verschiedenen Therapiearten gegeben werden. Die 57 Patienten wurden in der Erstlinientherapie wie folgt behandelt: neun Patienten erhielten eine Immuntherapie, zwölf Patienten eine Chemotherapie plus zusätzlich eine EGFR Therapie, weitere zwölf Patienten erhielten Cetuximab und die übrigen 24 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit zusätzlicher lokaler Therapie (Tabelle 39). Tabelle 40 zeigt des Weiteren eine genaue Aufteilung der systemischen Therapien.

Insgesamt wurden 9 von 57 Patienten primär mit einer Immuntherapie behandelt. Die anderen 11 Patienten, die auch eine Immuntherapie erhielten, hatten davor andere systemische Therapien erhalten.

Tabelle 39: Erstlinientherapie: Verteilung

Therapie	Häufigkeit	Prozentual
Chemotherapie + Lokaltherapie (siehe Tabelle 40)	24	42,1%
Cetuximab	12	21,1%
Chemotherapie + EGFR	12	21,1%
Immuntherapie	9	15,8%
Gesamt	57	100%

Tabelle 40: Einzeldarstellung der Systemtherapien

Arte der Systemtherapie	Anzahl
Capecitabin	3
Carboplatin + Cetuximab	6
Carboplatin + Gemcitabin	1
Carboplatin + 5 FU	2
Cetuximab	9
Cetuximab + Carboplatin	2
Cetuximab + Radiotherapie	2
Cetuximab + Celecoxib	1
Cisplatin	4
Cisplatin + Cetuximab	1
Cisplatin + Paclitaxel	1
Cisplatin + Radiotherapie	4
Cisplatin + Doxorubicin	1
Elektrochemotherapie mit Bleomycin	4
Paclitaxel	1

Paclitaxel + Cetuximab	5
Pembrolizumab	5
Cemiplimab	4
MMC+5FU+ Radiotherapie	1
Gesamt	57

3.5 Überlebensanalysen: Gesamtüberleben

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens des Patientenkollektivs (N=57) – alle möglichen Therapieformen eingeschlossen – kann festgestellt werden, dass nach 36 Monaten 25 Patienten verstorben waren. Nach 60 Monaten waren 26 von 57 Patienten verstorben. Dies entspricht einer 5-Jahres-Überlebensrate von 54,4%. Das mediane Überleben liegt bei 25 Monaten (95%-KI: 6,5 – 43,5). Im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten zeigten sich 95%-KIs für das Gesamtüberleben wie in Tabelle 43 dargestellt.

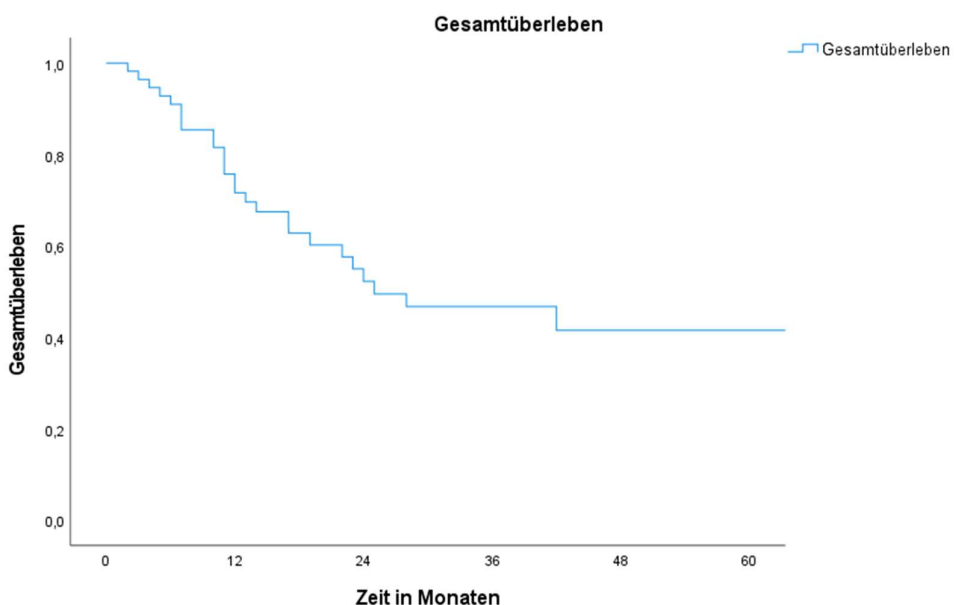


Abbildung 4: Gesamtüberleben

Tabelle 41: Number at Risk: Gesamtüberleben

Monate	0	12	24	36	48	60
Number at Risk	57	37	20	11	7	3

Tabelle 42: Gesamtüberleben (N=57)

Anzahl Monate	Anzahl Verstorbene (kumuliert)
6	5
12	15
24	23
36	26
48	26
60	26

Tabelle 43: Überlebenswahrscheinlichkeit

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit
6	91 (95%-KI: 83,6 – 98,4)
12	71,6 (95%-KI: 59,4 – 83,8)
18	60,2 (95%-KI: 49,3 – 76,3)

3.6 Überlebensanalysen: Einfluss der Behandlung auf das Überleben

Zu Beginn dieses Kapitels wird der Teil des Gesamtkollektivs, der eine Immuntherapie erhalten hat mit dem Teil, der andere systemische Therapien erhalten hat, bezüglich des Überlebens verglichen. In den nachfolgenden Kapiteln werden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven verschiedene Vergleiche gezogen. Der Teil des Patientenkollektivs, der eine Immuntherapie erhalten hat, wird hierbei immer mit Patienten, die andere systemische Therapien erhalten haben, verglichen. Dabei werden verschiedene Faktoren berücksichtigt: Es wird untersucht, ob eine Immuntherapie sich positiv auf das Überleben von Patienten auswirkt, die erstens eine Tumordicke von 0 – 6 mm oder eine Tumordicke von > 6 mm aufweisen, zweitens einen primär operablen oder nicht operierten Tumor aufweisen, drittens ein ACJJ Tumorstadium III oder IV aufweisen und viertens Patienten die ein Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen aufweisen.

3.6.1 Andere Systemtherapien im Vergleich zur Immuntherapie

Vergleicht man nun das Überleben der Patienten, die eine Immuntherapie erhalten haben, mit Patienten, die nur andere Systemtherapien erhalten haben, zeigt sich eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Immuntherapie. Diese entsprach 75%, was ein medianes Überleben bei Patienten mit Immuntherapie von 62 Monaten bedeutet (95%-KI: 44,6 – 79,9). Die anderen Systemtherapien (Chemotherapie, Radiotherapie sowie EGRF Therapie) zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 43,2% mit einem medianen Überleben von 40 Monaten (95%-KI: 25,9 – 53,4). Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,034 signifikant (Log-Rank-Test). Im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten zeigten sich 95%-KIs für das Gesamtüberleben bei Patienten mit einer Immuntherapie vs. anderen systemischen Therapien wie in Tabelle 47 dargestellt (Amaral et al., 2019).

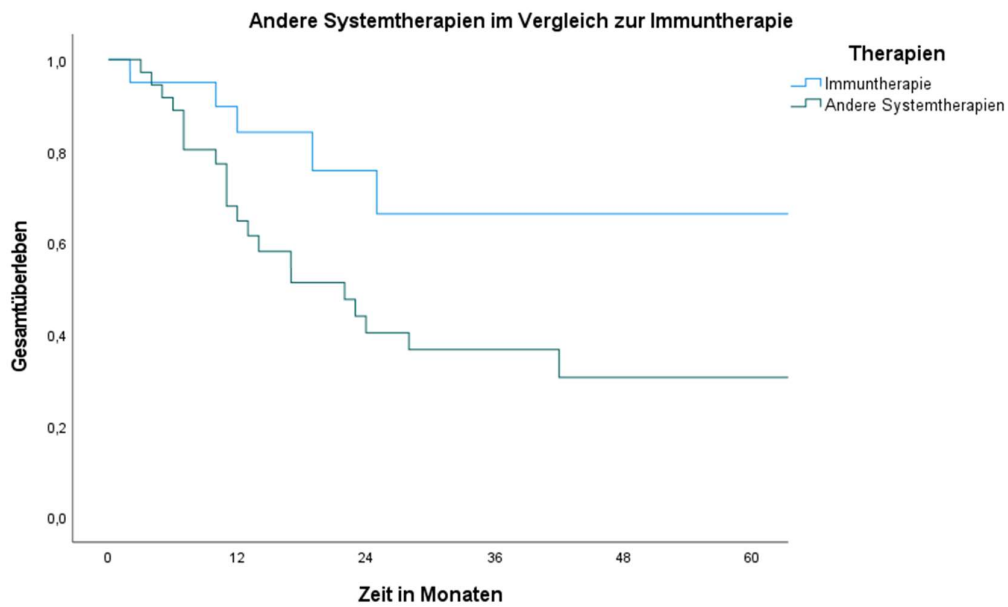


Abbildung 5: Immuntherapie im Vergleich zu anderen Systemtherapien (Amaral et al., 2019)

Tabelle 44: Number at Risk: Immuntherapie im Vergleich zu anderen Systemtherapien (Amaral et al., 2019)

Monate	0	12	24	36	48	60
Number at Risk	20	16	8	5	3	2
Immuntherapie						
Number at Risk Andere Systemtherapien	37	21	12	6	4	1

Tabelle 45: Verstorbene nach Zeit und Therapie (N=57)

Anzahl der Monate	Anzahl Verstorbene (Andere Systemtherapie)	Anzahl Verstorbene (Immuntherapie)
6	4	2
12	12	3
24	19	4
36	20	5
48	21	5
60	21	5

Tabelle 46: Anzahl der Verstorbenen nach Therapie

Therapie	Anzahl	Verstorben
Andere Systemtherapie	37	21
Immuntherapie	20	5
Gesamt	57	26

Tabelle 47: Überlebenswahrscheinlichkeit: Immuntherapie im Vergleich zu anderen Systemtherapien

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit bei Immuntherapie	Überlebenswahrscheinlichkeit bei Anderen Systemtherapien
6	89,7 (95%-KI: 85,4 – 105,0)	88,9 (95%-KI: 78,7 – 99,1)
12	84,1(95%-KI: 67,6 – 100,0)	64,7 (95%-KI: 48,4 – 81,0)
18	84,1 (95%-KI: 67,6 – 100,0)	47,6 (95%-KI: 33,8 – 68,6)

3.6.2 Überleben unter Immuntherapie nach Geschlecht

In diesem Kapitel werden Patienten, die eine Immuntherapie erhielten, auf das Ansprechen der Immuntherapie nach Geschlecht untersucht. Es erhielten 15 männliche Patienten eine Immuntherapie und 5 weibliche. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei den männlichen Patienten bei 63%. Bei den weiblichen Patienten lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 80%. Das mediane Überleben der männlichen Patienten betrug 60 Monate (95%-KI: 39,4 – 81). Die weiblichen Patienten zeigten ein medianes Überleben von 30,8 Monaten (95%-KI: 21,7 – 40). Der Unterschied der beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,861 nicht signifikant. Im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten zeigten sich 95%-KIs für das Gesamtüberleben bei männlichen und weiblichen Patienten mit Immuntherapie wie in Tabelle 50 dargestellt.

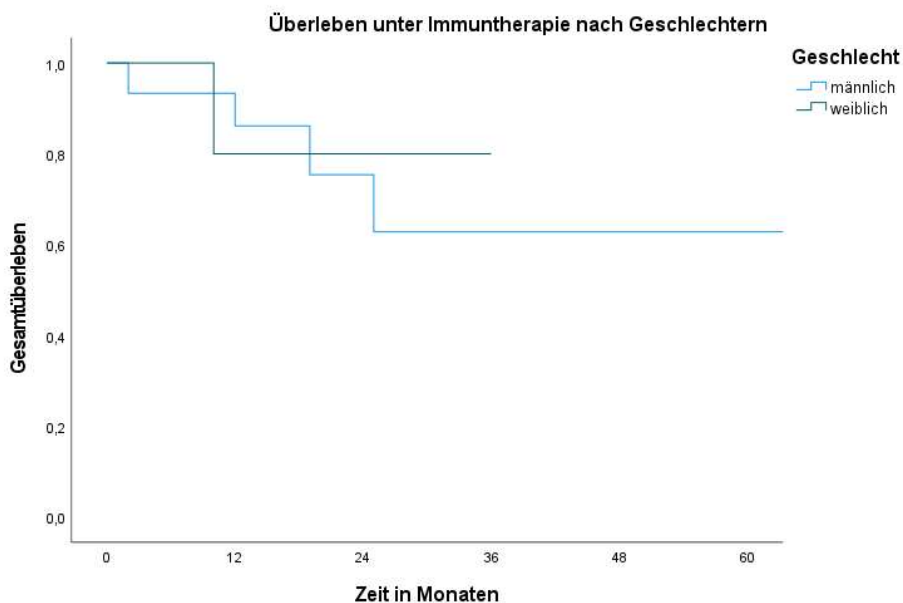


Abbildung 6: Überleben unter Immuntherapie nach Geschlechtern

Tabelle 48: Number at Risk Wirkung von Immuntherapie bei den Geschlechtern

Monate	0	12	24	36	48	60
Number at Risk männlich	15	13	6	4	3	2
Number at Risk weiblich	5	3	2	1		

Tabelle 49: Verstorbene nach Zeit und Geschlecht mit Immuntherapie (N=20)

Anzahl der Monate	Anzahl Verstorbener männlicher Patienten (kumuliert)	Anzahl Verstorbene weiblicher Patienten (kumuliert)
6	1	0
12	2	1
24	3	1
36	4	1
48	4	1
60	4	1

Tabelle 50: Überlebenswahrscheinlichkeit der Geschlechter unter Immuntherapie

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit männlicher Patienten	Überlebenswahrscheinlichkeit weiblicher Patienten
6	93,3 (95%-KI: 81 - 106)	80 (95%-KI: 45 - 115)
12	86,2 (95%-KI: 68 - 104)	80 (95%-KI: 45 - 115)
18	86,2 (95%-KI: 68 - 104)	80 (95%-KI: 45 - 115)

3.6.3 Überleben unter Immuntherapie nach Alter

In diesem Kapitel werden Patienten, die eine Immuntherapie erhielten, auf das Ansprechen der Immuntherapie nach Alter untersucht. Es gab 13 Patienten, die eine Immuntherapie erhielten und ≤ 80 Jahre alt waren und 7 Patienten, die eine Immuntherapie erhielten, die > 80 Jahre alt waren. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei den ≤ 80 Jahre alten Patienten bei 76,9%. Bei den > 80 Jahre alten Patienten lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 71,4%. Das mediane Überleben der ≤ 80 Jahre alten Patienten betrug 67,8 Monate (95%-KI: 50 – 85,5). Die > 80 Jahre alten Patienten zeigten ein medianes Überleben von 14,3 Monaten (95%-KI: 9,9 – 18,8). Der Unterschied der beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,120 nicht signifikant. Im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten zeigten sich 95%-KIs für das Gesamtüberleben bei ≤ 80 Jahre alten und > 80 Jahre alten Patienten mit Immuntherapie wie in Tabelle 53 dargestellt.

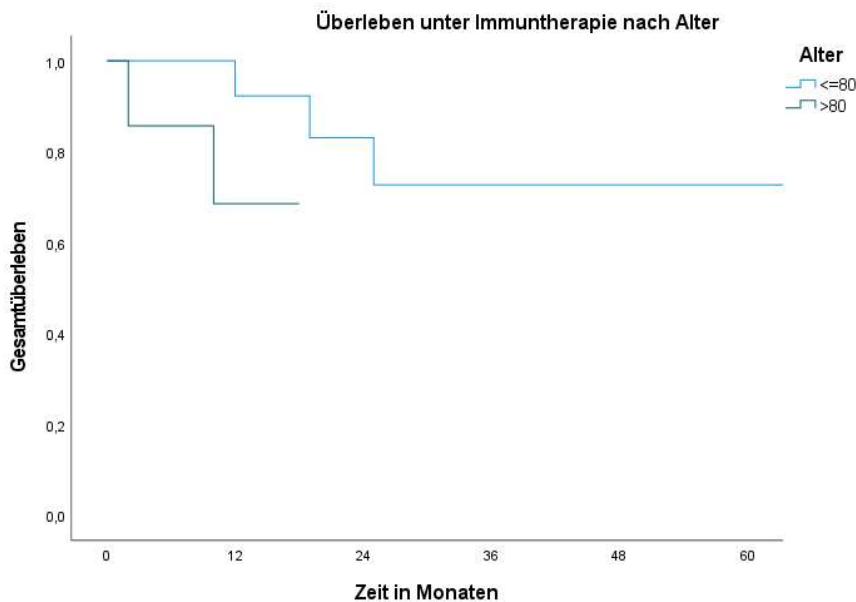


Abbildung 7: Überleben unter Immuntherapie nach Alter

Tabelle 51: Number at Risk Wirkung Immuntherapie beim Alter

Monate	0	12	24	36	48	60
Number at Risk ≤ 80 Jahre	13	13	8	5	3	2
Number at Risk > 80 Jahre	7	3				

Tabelle 52: Verstorbene nach Zeit und Alter (N=20)

Anzahl der Monate	Anzahl Verstorbener ≤ 80 Jahre alter Patienten (kumuliert)	Anzahl Verstorbene > 80 Jahre alter Patienten (kumuliert)
6	0	1
12	1	2
24	2	2
36	3	2
48	3	2
60	3	2

Tabelle 53: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Alter unter Immuntherapie

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit ≤ 80 Jahre alte Patienten	Überlebenswahrscheinlichkeit > 80 Jahre alte Patienten
6	92,3 (95%-KI: 78 - 107)	68,6 (95%-KI: 32 - 105)
12	92,3 (95%-KI: 78 - 107)	68,6 (95%-KI: 32 - 105)
18	92,3 (95%-KI: 78 - 107)	68,6 (95%-KI: 32 - 105)

3.6.4 Überleben unter Immuntherapie bei metastasierten Tumoren

In diesem Kapitel werden Patienten, die eine Immuntherapie erhielten auf das Ansprechen der Immuntherapie bei vorhandenem Metastasierten Tumor untersucht. Es erhielten 17 Patienten mit einem metastasierten Tumor eine Immuntherapie und 3 Patienten ohne einen metastasierten Tumor. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei den Patienten mit einem metastasierten Tumor bei 76,5%. Bei den Patienten ohne einen metastasierten Tumor lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 66,7%. Das mediane Überleben der Patienten mit einem metastasierten Tumor betrug 64,5 Monate (95%-KI: 46,6 – 82,3). Die Patienten ohne einen metastasierten Tumor zeigten ein medianes Überleben von 12 Monaten (95%-KI: 3,9 - 20). Der Unterschied der beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,289 nicht signifikant. Im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten zeigten sich 95%-KIs für das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem metastasierten Tumor und ohne einen metastasierten Tumor mit Immuntherapie wie in Tabelle 56 dargestellt.

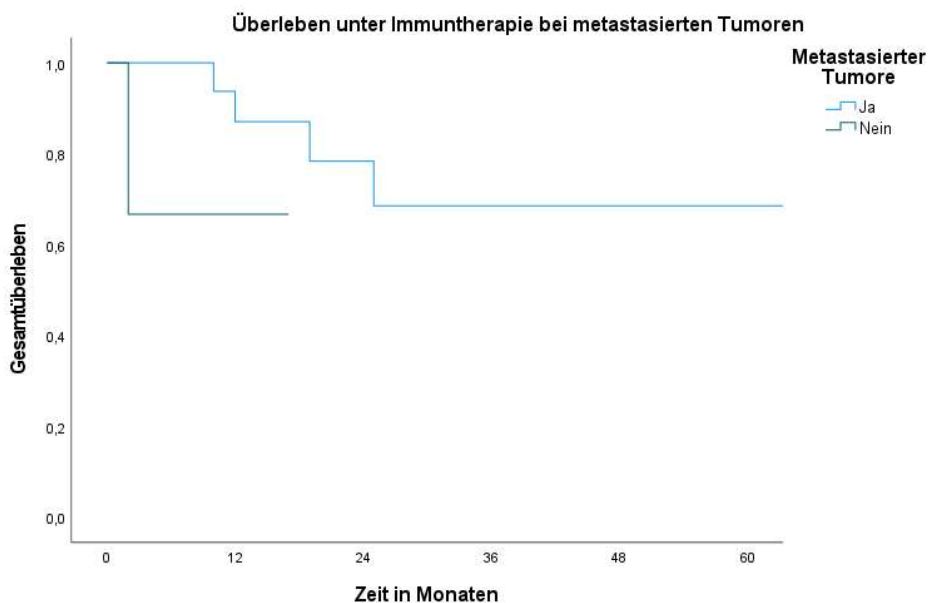


Abbildung 8: Überleben nach Immuntherapie bei metastasierten Tumoren

Tabelle 54: Number at Risk metastasierte vs. Nicht metastasierte Tumore

Monate	0	12	24	36	48	60
Number at Risk metastasierte Tumore	17	14	8	5	3	2
Number at Risk nicht metastasierte Tumore	3	2				

Tabelle 55: Anzahl verstorbener Patienten nach Zeit und nach metastasierete vs. nicht metastasierte Tumore (N=20)

Anzahl der Monate	Anzahl Verstorbener bei metastasierten Tumoren (kumuliert)	Anzahl Verstorbene ohne metastasierte Tumore (kumuliert)
6	0	1
12	2	1
24	3	1
36	4	1
48	4	1
60	4	1

Tabelle 56: Überlebenswahrscheinlichkeit bei metastasierten Tumoren unter Immuntherapie

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit bei metastasierten Tumoren	Überlebenswahrscheinlichkeit ohne metastasierte Tumore
6	93,8 (95%-KI: 82 - 105)	66,7 (95%-KI: 13 - 120)
12	87,1 (95%-KI: 70 - 104)	66,7 (95%-KI: 13 - 120)
18	87,1 (95%-KI: 70 - 104)	66,7 (95%-KI: 13 - 120)

3.6.5 Überleben unter Immuntherapie bei Immunsuppression

In diesem Kapitel werden Patienten, die eine Immuntherapie erhielten, auf das Ansprechen der Immuntherapie nach Immunsuppression untersucht. Es gab 3 Patienten, die eine Immuntherapie erhielten und immunsupprimiert waren und 17 Patienten, die eine Immuntherapie erhielten und nicht immunsupprimiert waren. Bei den immunsupprimierten Patienten lagen keine Todesfälle im Beobachtungszeitraum in der Kohorte mit Immuntherapie vor. Bei den Patienten ohne Immunsuppression lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 70,6%. Der Unterschied der beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,318 nicht signifikant. Im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten zeigten sich 95%-KIs für das Gesamtüberleben bei Patienten mit und ohne Immunsuppression und einer Immuntherapie wie in Tabelle 59 dargestellt.

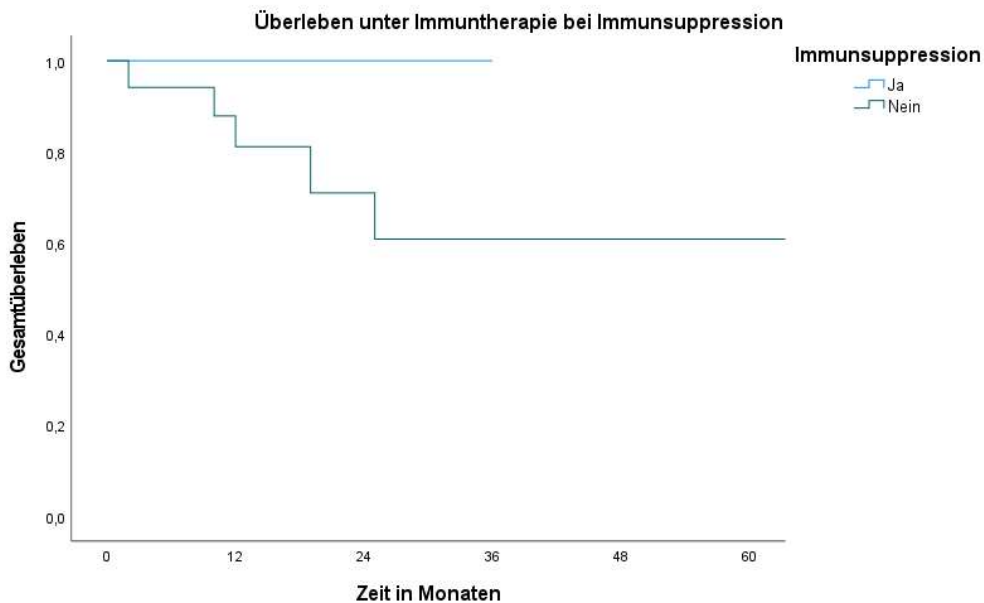


Abbildung 9: Überleben unter Immuntherapie bei Immunsuppression

Tabelle 57: Number at Risk bei Immunsuppression

Monate	0	12	24	36	48	60
Number at Risk mit Immunsuppression	3	3	1	1		
Number at Risk ohne Immunsuppression	17	13	7	4	3	2

Tabelle 58: Anzahl verstorbener Patienten nach Zeit bei Immunsuppression (N=20)

Anzahl der Monate	Anzahl Verstorbener Patienten mit Immunsuppression (kumuliert)	Anzahl Verstorbene Patienten ohne Immunsuppression (kumuliert)
6	0	1
12	0	3
24	0	4
36	0	5
48	0	5
60	0	5

Tabelle 59: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Immunsuppression unter Immuntherapie

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Immunsuppression	Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten ohne Immunsuppression
6	(95%-KI: nicht berechenbar)	87,8 (95%-KI: 72 - 104)
12	(95%-KI: nicht berechenbar)	81,1 (95%-KI: 62 - 100)
18	(95%-KI: nicht berechenbar)	81,1 (95%-KI: 62 - 100)

3.6.6 Überleben unter Immuntherapie bei nicht primär operablen Tumoren

In diesem Kapitel soll nun ein Vergleich der Wirkung von Immuntherapie und anderen systemischen Therapien auf nicht operable Tumore durchgeführt werden. Insgesamt wiesen 20 Patienten einen nicht operablen Tumor auf. Von diesen erhielten zehn eine Immuntherapie und zehn andere systemische Therapien. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei den zehn Patienten mit Immuntherapie 70%. Die zehn Patienten mit anderer systemischer Therapie zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 20%. Das mediane Überleben der Patienten mit Immuntherapie lag bei 52 Monaten (95%-KI: 32,0 – 71,1). Die Patienten mit anderen systemischen Therapien zeigten ein medianes Überleben von 16,2 Monaten (95%-KI: 9,9 – 22,5). Der Unterschied der beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,029 signifikant. Im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten zeigten sich 95%-KIs für das Gesamtüberleben bei Patienten mit nicht operablem Tumor wie in Tabelle 62 dargestellt.

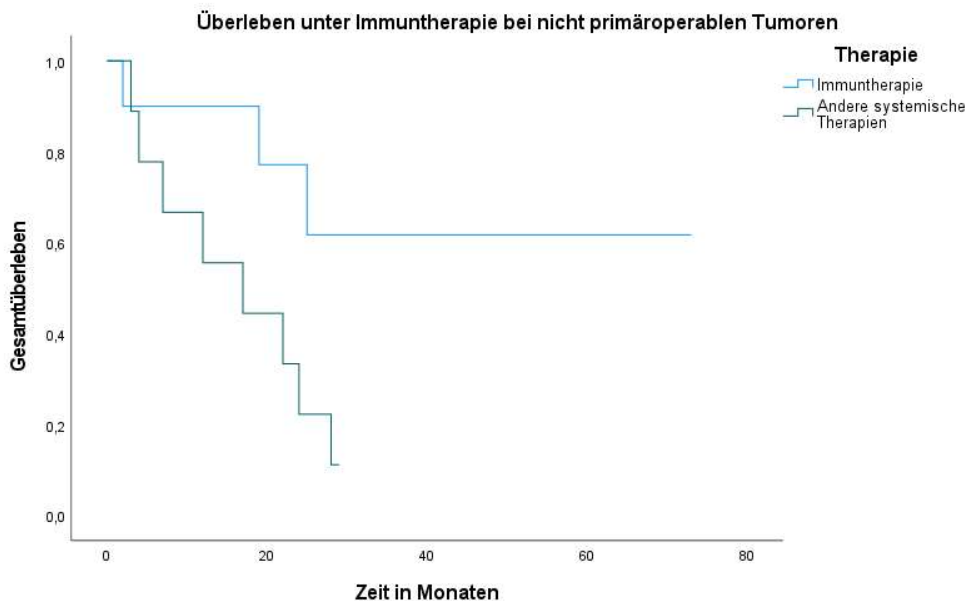


Abbildung 10: Überleben unter Immuntherapie bei nicht operablen Tumoren

Tabelle 60: Number at Risk bei nicht operablen Patienten

Monate	0	12	24	36	48	60
Number at Risk Immuntherapie	10	8	5	2	1	1
Number at Risk Andere Systemtherapien	10	6	3			

Tabelle 61: Verstorbene nach Zeit bei nicht operablen Tumoren (N=20)

Anzahl der Monate	Anzahl Verstorbene Andere Systemtherapie (kumuliert)	Anzahl Verstorbene Immuntherapie (kumuliert)
6	2	1
12	4	1
24	7	2
36	8	3
48	8	3
60	8	3

Tabelle 62: Überlebenswahrscheinlichkeit bei nicht operablen Tumoren: Immuntherapie vs. andere Systemtherapien

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit Immuntherapie	Überlebenswahrscheinlichkeit Andere Systemtherapien
6	90 (95%-KI: 71,4 – 108,6)	66,7 (95%-KI: 50,6 – 105,0)
12	90 (95%-KI: 71,4 – 108,6)	55,6 (95%-KI: 23,1 – 88,1)
18	90 (95%-KI: 71,4 – 108,6)	33,3 (95%-KI: 11,9 – 76,9)

3.6.7 Überleben unter Immuntherapie nach ACJJ Tumorstadium III

In diesem Kapitel wird ein Vergleich zwischen Patienten mit einem ACJJ Stadium III gezogen unter Berücksichtigung der Art der erhaltenen Therapie: Immuntherapie vs. andere systemische Therapien. Insgesamt befanden sich zehn Patienten im Stadium III. Hiervon haben vier Patienten eine Immuntherapie erhalten. Von diesen vier starb innerhalb von 12 Monaten ein Patient am fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom während bei drei weiteren Patienten keine Aussage möglich ist, da die Nachsorge abgebrochen wurde. Bei sechs Patienten, die andere systemische Therapien erhalten haben, starben innerhalb der ersten 12 Monate zwei Patienten und innerhalb der ersten 24 Monate insgesamt vier Patienten, zwei von sechs Patienten lebten noch nach 24 Monaten. Das mediane Überleben der Patienten mit Immuntherapie lag bei 13,3 Monaten (95%-KI: 6,9 – 19,6). Die Patienten mit anderer systemischer Therapie zeigten ein medianes Überleben von 25,8 Monaten (95%-KI: 10,3 – 41,3). Der Unterschied der beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,879 nicht signifikant. Im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten zeigten sich 95%-KIs für das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem ACJJ Stadium III wie in Tabelle 65 dargestellt.

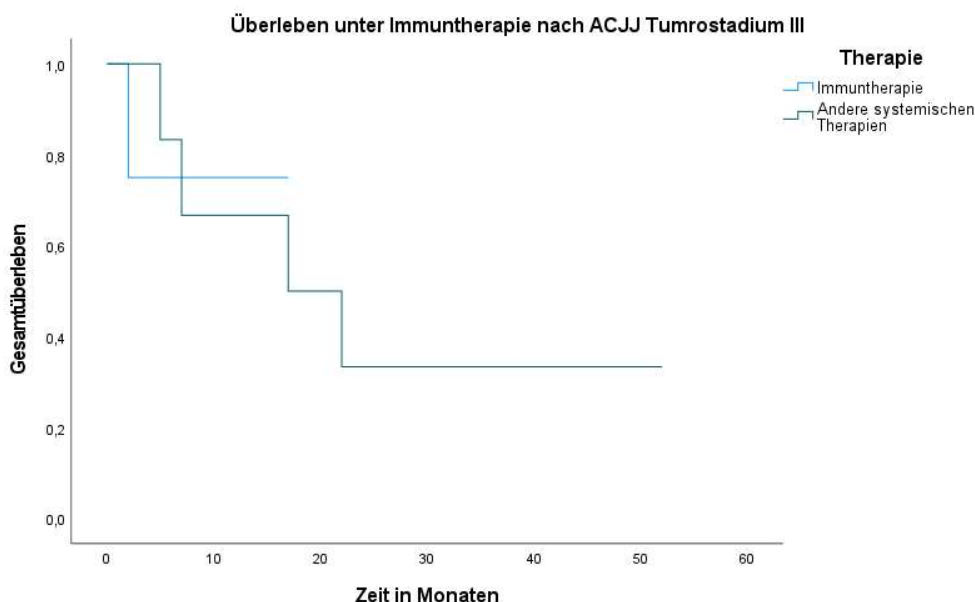


Abbildung 11: Überleben unter Immuntherapie nach ACJJ Tumorstadium III

Tabelle 63: Number at Risk bei ACJJ Stadium III

Monate	0	12	24	36	48	60
Number at Risk Immuntherapie	4	2				
Number at Risk Andere Systemtherapien	6	4	2	1	1	

Tabelle 64: Verstorbene nach Zeit bei ACJJ Stadium III (N=10)

Anzahl der Monate	Anzahl Verstorbene Andere Systemtherapie (kumuliert)	Anzahl Verstorbene Immuntherapie (kumuliert)
6	1	1
12	2	1
24	4	1
36	4	1
48	4	1
60	4	1

Tabelle 65: Überlebenswahrscheinlichkeit bei ACJJ Stadium III

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit Immuntherapie	Überlebenswahrscheinlichkeit Andere Systemtherapien
6	75 (95%-KI: 32,5 – 117,5)	83,3 (95%-KI: 53,5 – 113,1)
12	75 (95%-KI: 32,5 – 117,5)	66,7 (95%-KI: 29,1 – 104,3)
18	75 (95%-KI: 32,5 – 117,5)	33,3 (95%-KI: 10,0 – 89,9)

3.6.8 Überleben unter Immuntherapie nach ACJJ Tumorstadium IV

Auch in diesem Abschnitt sollen Patienten mit Immuntherapie und Patienten mit anderen systemischen Therapien verglichen werden, diesmal unter Berücksichtigung des Faktors ACJJ Tumorstadium IV. Untenstehende Graphik verdeutlicht die Wirkung von einer Immuntherapie bei einem ACJJ Tumorstadium IV. Insgesamt hatten 47 Patienten ein ACJJ Tumorstadium IV. 16 von diesen erhielten eine Immuntherapie und hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75%. Die 31 Patienten mit anderen systemischen Therapien wiesen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 45,2% auf. Das mediane Überleben der Patienten mit Immuntherapie lag bei 65,5 Monaten (95%-KI: 46,6 – 82,2). Bei Patienten mit anderen systemischen Therapien lag das mediane Überleben bei 39,6 Monaten (95%-KI: 24,4 – 54,9). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von 0,03. Im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten zeigten sich 95%-KIs für das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem ACJJ Stadium IV wie in Tabelle 68 dargestellt.

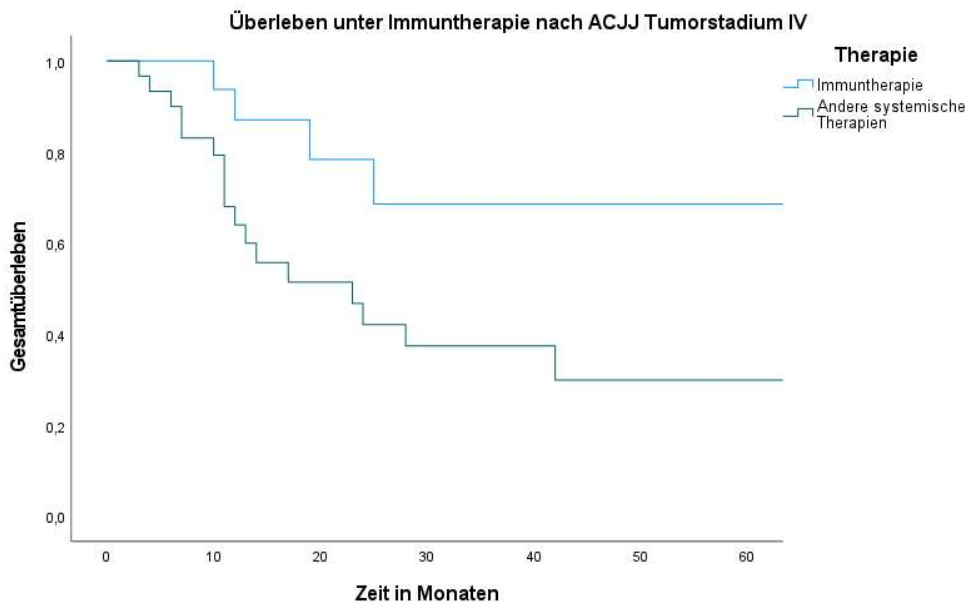


Abbildung 12: Wirkung von Immuntherapie bei ACJJ Tumorstadium IV

Tabelle 66: Number at Risk bei ACJJ Tumorstadium IV

Monate	0	12	24	36	48	60
--------	---	----	----	----	----	----

Number at Risk Immuntherapie	16	14	8	5	3	2
Number at Risk Andere Systemtherapien	31	17	10	5	3	1

Tabelle 67: Verstorbene nach Zeit bei ACJJ Tumorstadium IV (N=47)

Anzahl der Monate	Anzahl Verstorbene Andere Systemtherapie (kumuliert)	Anzahl Verstorbene Immuntherapie (kumuliert)
6	3	0
12	10	2
24	15	3
36	16	4
48	17	4
60	17	4

Tabelle 68: Überlebenswahrscheinlichkeit bei ACJJ Stadium IV

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit Immuntherapie	Überlebenswahrscheinlichkeit Andere Systemtherapien
6	93,8 (95%-KI: 81,8 – 105,8)	90 (95%-KI: 79,2 – 100,8)
12	87,1 (95%-KI: 70,2 – 104,0)	64 (95%-KI: 46,0 – 82,0)
18	87,1 (95%-KI: 70,2 – 104,0)	51,4 (95%-KI: 32,0 – 70,8)

3.6.9 Überleben unter Immuntherapie bei lokalfortgeschrittenen Tumoren

In diesem Kapitel soll ein Vergleich zwischen Immuntherapie und anderen systemischen Therapien bei Patienten, die ein lokalfortgeschrittenen Tumor aufwiesen, gezogen werden. Insgesamt hatten 24 Patienten einen lokalfortgeschrittenen Tumor. Davon erhielten neun Patienten eine Immuntherapie und 15 Patienten andere systemische Therapien. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei den Patienten mit Immuntherapie bei 66,7%. Bei den Patienten mit anderen systemischen Therapien lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 40%. Das mediane Überleben der Patienten mit zusätzlicher Immuntherapie betrug 50,3 Monate (95%-KI: 20,7 – 79,8). Die Patienten ohne Immuntherapie zeigten ein medianes Überleben von 25,7 Monaten (95%-KI: 13,9 – 37,4). Der Unterschied der beiden Gruppen ist mit einem p-Wert von 0,254 nicht signifikant. Im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten zeigten sich 95%-KIs für das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem lokalfortgeschrittenen Tumor wie in Tabelle 71 dargestellt.

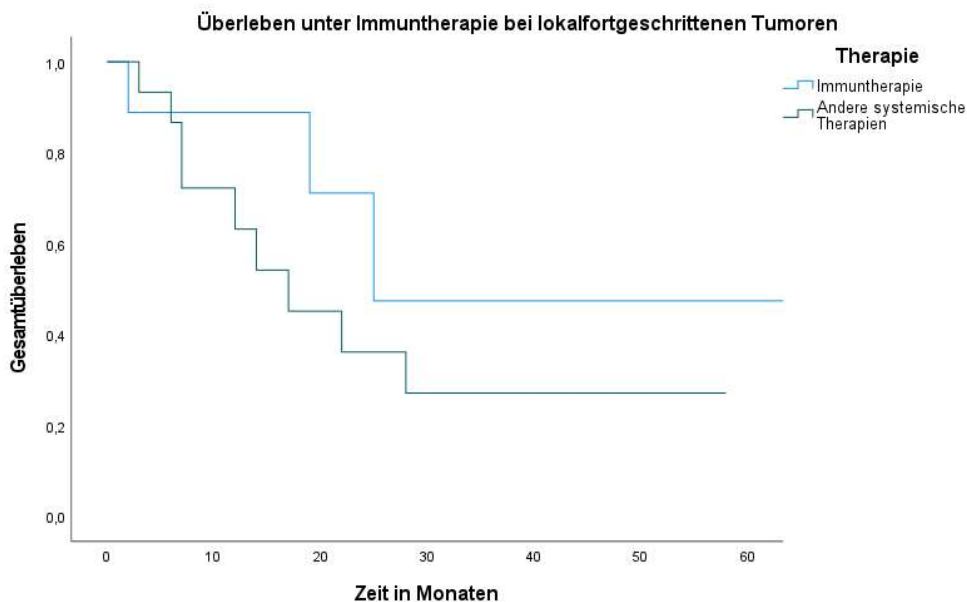


Abbildung 13: Überleben unter Immuntherapie bei lokalfortgeschrittenen Tumoren

Tabelle 69: Number at Risk bei lokalfortgeschrittenen Tumoren

Monate	0	12	24	36	48	60
Number at Risk Immuntherapie	9	7	3	2	1	1
Number at Risk Andere Systemtherapien	15	8	4	1	1	

Tabelle 70: Verstorbene nach Zeit bei lokalfortgeschrittenen Tumoren (N=24)

Anzahl der Monate	Anzahl Verstorbene Andere Systemtherapie (kumuliert)	Anzahl Verstorbene Immuntherapie (kumuliert)
6	2	1
12	5	1
24	8	2
36	9	3
48	9	3
60	9	3

Tabelle 71: Überlebenswahrscheinlichkeit bei lokalfortgeschrittenen Tumoren

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit Immuntherapie	Überlebenswahrscheinlichkeit Andere Systemtherapien
6	88,9 % (95%-KI: 68,3 – 109,5)	86,7 % (95%-KI: 69,5 – 103,9)
12	88,9 % (95%-KI: 68,3 – 109,5)	63,2 % (95%-KI: 36,9 – 89,5)
18	88,9 % (95%-KI: 68,3 – 109,5)	45,1 % (95%-KI: 16,9 – 73,3)

3.6.10 Überleben unter Immuntherapie bei Lymphknotenmetastasen

Weiterhin soll die Wirkung einer Immuntherapie auf Patienten mit Lymphknotenmetastasierung untersucht werden. Insgesamt 45 der Patienten wiesen eine Lymphknotenmetastasierung auf. Von diesen wurden 16 mit einer Immuntherapie behandelt, während 29 keine Immuntherapie erhielten. Es zeigte sich, dass Patienten mit Immuntherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75% aufwiesen und Patienten mit anderen systemischen Therapien eine 5-Jahres-Überlebensrate von 44,8%. Das mediane Überleben der Patienten mit Immuntherapie lag bei 64,5 Monaten (95%-KI: 46,6 - 82,3). Bei Patienten mit anderen systemischen Therapien betrug das mediane Überleben 40,5 Monate (95%-KI: 24,9 - 56,2). Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,025 signifikant. Im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten zeigten sich 95%-KIs für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen wie in Tabelle 74 dargestellt.

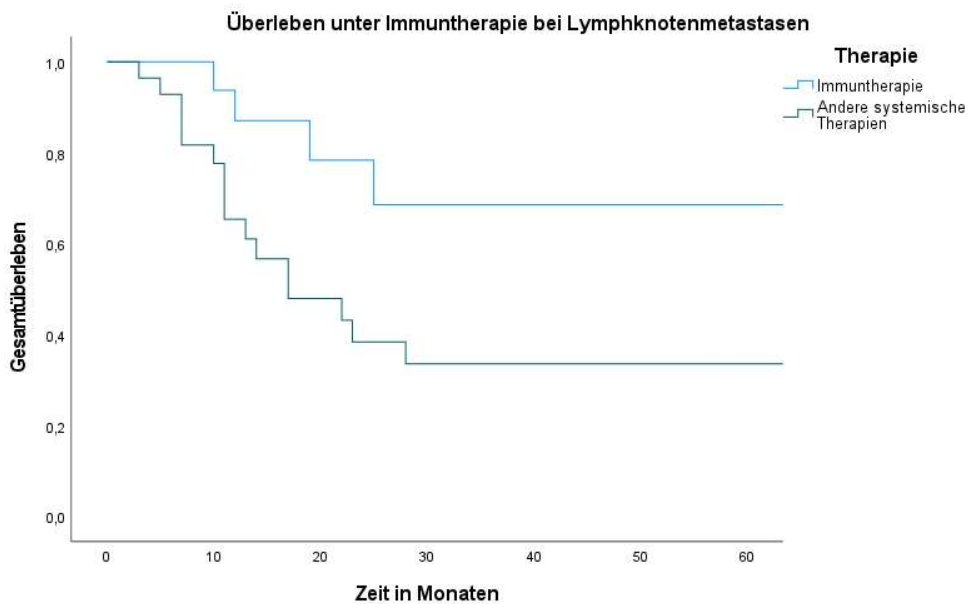


Abbildung 14: Überleben unter Immuntherapie bei Lymphknotenmetastasen

Tabelle 72: Number at Risk Lymphknotenmetastasen

Monate	0	12	24	36	48	60
Number at Risk Immuntherapie	16	14	8	5	3	2
Number at Risk Andere Systemtherapien	29	15	8	4	3	1

Tabelle 73: Verstorbene nach Zeit bei Lymphknotenmetastasen (N=45)

Anzahl der Monate	Anzahl Verstorbene Andere Systemtherapie (kumuliert)	Anzahl Verstorbene Immuntherapie (kumuliert)
6	2	0
12	9	2
24	15	3
36	16	4
48	16	4
60	16	4

Tabelle 74: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Lymphknotenmetastasen

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit Immuntherapie	Überlebenswahrscheinlichkeit Andere Systemtherapien
6	93,8 (95%-KI: 81,8 – 105,8)	92,9 (95%-KI: 83,3 – 102,5)
12	87,1 (95%-KI: 70,2 – 104,0)	61 (95%-KI: 47,0 – 84,0)
18	87,1 (95%-KI: 70,2 – 104,0)	43,1 (95%-KI: 28,0 – 68,0)

3.6.11 Überleben unter Immuntherapie bei Fernmetastasen

Im nächsten Schritt soll ein Vergleich zwischen Immuntherapie und anderen systemischen Therapien bei Fernmetastasen gezogen werden. Insgesamt hatten 16 Patienten Fernmetastasen. Sechs Patienten davon bekamen eine Immuntherapie und zehn Patienten wurden mit anderen systemischen Therapien behandelt. Es zeigte sich, dass Patienten mit zusätzlicher Immuntherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 66,7% aufwiesen und Patienten mit anderen systemischen Therapien eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40%. Das mediane Überleben der Patienten mit Immuntherapie lag bei 47,5 Monaten (95%-KI: 22,4 – 72,6). Bei Patienten mit anderen systemischen Therapien betrug das mediane Überleben 36,6 Monate (95%-KI: 10,7 – 62,6). Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,191 nicht signifikant. Im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten zeigten sich 95%-KIs für das Gesamtüberleben bei Patienten mit Fernmetastasen wie in Tabelle 77 dargestellt.

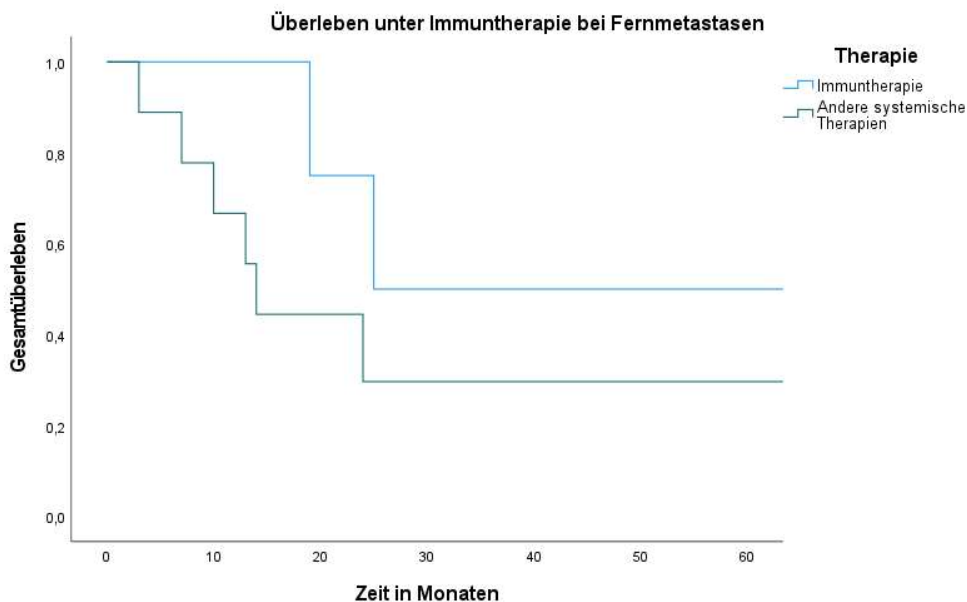


Abbildung 15: Überleben unter Immuntherapie bei Fernmetastasen

Tabelle 75: Number at Risk bei Fernmetastasen

Monate	0	12	24	36	48	60
Number at Risk Immuntherapie	6	5	3	2	1	1
Number at Risk Andere Systemtherapien	10	6	3	1	1	1

Tabelle 76: Verstorbene nach Zeit bei Fernmetastasen (N=16)

Anzahl der Monate	Anzahl Verstorbene Andere Systemtherapie (kumuliert)	Anzahl Verstorbene Immuntherapie (kumuliert)
6	2	0
12	3	0
24	6	1
36	6	2
48	6	2
60	6	2

Tabelle 77: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Fernmetastasen

Monate	Überlebenswahrscheinlichkeit Immuntherapie	Überlebenswahrscheinlichkeit Andere Systemtherapien
6	75 (95%-KI: 32,5 – 117,5)	77,8 (95%-KI: 68,3 – 109,5)
12	75 (95%-KI: 32,5 – 117,5)	55,6 (95%-KI: 35,9 – 97,5)
18	75 (95%-KI: 32,5 – 117,5)	29,6 (95%-KI: 11,9 – 76,9)

4. Diskussion

4.1 Epidemiologische Ergebnisse im Literaturvergleich

In dieser Arbeit wurde ein Patientenkollektiv von insgesamt 57 Patienten mit einem fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom, behandelt an der Universitätsklinik Tübingen (2011 – 2018), untersucht. Die Daten für das Patientenkollektiv stammen aus Tumorkonferenzen der Universitätsklinik Tübingen. Ziel dieser Arbeit ist zu untersuchen, ob die Behandlung mit einer Immuntherapie bei fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom einen positiven Einfluss auf das Überleben hat. Das fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom ist in der Literatur nicht einheitlich definiert (Breuninger et al., 2012, Stratigos et al., 2015, Eigentler et al., 2017, Cuccurullo and Mansi, 2010). Kann ein Tumor auf chirurgischem Wege nicht mehr komplett entfernt werden oder ist dies nur mit hoher Morbidität erreichbar wie Exenteratio orbitae, neurochirurgischen Maßnahmen etc., wird dieser meistens als fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom angesehen. Da beim Plattenepithelkarzinom oft mehrere Disziplinen zusammenarbeiten (z.B. Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie, Dermatologie und Hals- Nasen- Ohren-Heilkunde) sind auch Einschätzungen bezüglich Operabilität sehr unterschiedlich. In der Dermatologie beispielsweise werden deutlich weniger invasive Operationen durchgeführt als in den anderen Fachdisziplinen (Amaral et al., 2019).

Unter Berücksichtigung oben aufgeführter Faktenlage wurde in dieser Arbeit folgende operationale Definition gewählt: Patienten, die in der interdisziplinären Tumorkonferenz mit Plattenepithelkarzinomen vorgestellt werden, gelten als fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome.

4.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

In vorliegender Analyse wurden 57 Patienten eingeschlossen. Diese Stichprobengröße scheint akzeptabel, da in vergleichbaren Studien existierender Literatur Stichprobengrößen von beispielsweise 10 bis über 360 Patienten zu finden sind. Somit liegt das Patientenkollektiv dieser Arbeit von 57 im für dieses Patientenklientel typischen Bereich. (Salzmann et al., 2020, Migden et al., 2018, In et al., 2021, Hanna et al., 2020, Gellrich et al., 2019, Ferris et al., 2016). In den folgenden Kapiteln werden die Patientencharakteristika als auch die Tumorcharakteristika des verwendeten Kollektivs beschrieben.

4.2.1 Patientenmerkmale

In nachfolgendem Abschnitt werden die Patientencharakteristika des Kollektivs mit vergleichbarer Literatur diskutiert, berücksichtigt werden die Charakteristika Alter, Geschlecht, Tumorstadium und Immunsuppression.

Ähnlichkeiten bzgl. des Alters der analysierten Kohorte mit der Vergleichsliteratur konnte ebenfalls gefunden werden. Das mediane Alter des Patientenkollektivs in der vorliegenden Untersuchung betrug 76 Jahre (71,0 – 81,5). Leicht höhere, aber dennoch ähnliche Werte bezüglich des medianen Alters lagen auch bei folgenden Studien vor: Bei den Arbeiten von Hanna et al (75 Jahre), In et al (64,5 Jahre) und Migden et al (Phase 1, 73 Jahre und Phase 2, 71 Jahre) (Hanna et al., 2020, In et al., 2021, Migden et al., 2018).

Bezüglich der Geschlechterverteilung kann folgendes festgestellt werden: Die Mehrzahl der 57 Patienten in dieser Arbeit waren männlich, nämlich 46 von 57 Patienten, was einem Prozentsatz von 80,7 % entspricht. In vergleichbaren Arbeiten zeigt sich eine ähnliche Datenlage: In der Analyse von Hanna et al waren 49 der berücksichtigten Patienten männlich (80 %) und 12 weiblich (20 %). Auch weitere Studien zeigen diese Verteilung, bei In et al waren 19 von 26 Patienten männlich, bei Salzman et al waren 31 von 46 Patienten männlich und bei Stevenson et al lagen 19 männliche Patienten bei insgesamt 24 Patienten vor. Die Literatur zeigt damit einen deutlich höheren Anteil männlicher Patienten bei Plattenepithelkarzinomen (Hanna et al., 2020, In et al., 2021, Salzman et al., 2020, Stevenson et al., 2017).

Weiterhin sind in vorliegender Arbeit nur Patienten mit einem Tumorstadium III oder IV eingeschlossen worden. In Tumorstadium III befanden sich 10 von 57 Patienten (17,5 %) und in Tumorstadium IV befanden sich 47 von 57 Patienten (82,5 %). Auch in anderen Studien wurde das Tumorstadium als Kriterium gewählt. Bei Hanna et al wurden zwar auch Patienten mit Tumorstadium I und II (17 von 61) berücksichtigt, der Großteil der Patienten befand sich jedoch in Tumorstadium III und IV (44 von 61) was einem Anteil von 72 % entspricht (Hanna et al., 2020).

Die Immunsuppression ist ein weiteres wichtiges Kriterium, das in vorliegender Arbeit analysiert wurde. Immunsuppressiv sind 15 von 57 Patienten (26,3 %). Da die Patienten meist im hohen Alter an dieser Krankheit erkranken, spielen auch die durch das hohe Alter bedingten Begleiterkrankungen eine Rolle und damit auch eine eventuelle Immunsuppression (Omura et al., 2016, Brantsch et al., 2008). In anderen Arbeiten wurden diese Kriterien ebenfalls berücksichtigt: Bei Hanna et al waren 19 von 61 Patienten von einer Immunsuppression betroffen, was einem prozentualen Anteil von 31% entspricht. Auch bei In et al waren 3 von 26 Patienten mit einer Immunsuppression vertreten, was einem Anteil von 11,5% entspricht (Hanna et al., 2020, In et al., 2021).

4.2.2 Tumormerkmale

Nach der Diskussion der Patientencharakteristika sollen nun auch die Tumormerkmale mit vergleichbarer Literatur diskutiert werden. Folgende Merkmale wurden in vorliegender Arbeit berücksichtigt: Lokalisation, Tumordicke, Desmoplasie, perineurale Infiltration, Sentinellymphknoten, Operabilität, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen.

Basierend auf der Literatur wurde folgende Einteilung für die Lokalisation des Plattenepithelkarzinoms gewählt: Kopf und Hals, Extremitäten, Stamm und unbekannt. Insgesamt 42 von 57 Patienten (74 %) hatten in vorliegender Studie das Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. An den Extremitäten hatten 4 von 57 (7 %) Patienten das Plattenepithelkarzinom. Am Stamm waren es 3 von 57 (5 %) Patienten und eine unbekannte Lokalisation lag bei 8 von 57 Patienten (14 %) vor. In anderen Arbeiten sind die Patienten mit einer Lokalisation im Kopf- und Hals-Bereich auch dominierend wie bei In et al (10 von 26 Patienten, 38,5 %), Salzmann et al (33 von 46 Patienten, 72 %), Migden et al (18 von 26 Patienten, 69 % in Phase 1 und 38 von 58 Patienten, 64 % in Phase 2). Bei Hanna et al sind die Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom am Kopf und Hals nur am zweit häufigsten (17 von 61 Patienten, 28 %), hier sind die Extremitäten (25 von 61, 41 %) die häufigste Lokalisation (Hanna et al., 2020, In et al., 2021, Migden et al., 2018, Salzmann et al., 2020). Es gibt sogar Studien, die nur Patienten mit Plattenepithelkarzinom am Kopf- und Hals-Bereich einschließen wie Ferris et al mit insgesamt 361 Patienten (Ferris et al., 2016).

Die Tumordicke, als wichtiger prognostischer Faktor des Primärtumors, wird in dieser Arbeit in drei Gruppen eingeteilt: die erste Gruppe mit 0 – 6 mm, die zweite Gruppe mit >6 mm und die dritte Gruppe, in welcher die Tumordicke nicht bekannt war. In der ersten Gruppe befanden sich 23 von 57 Patienten (40 %), in der zweiten 20 von 57 Patienten (35 %) und in der dritten Gruppe 14 von 57 Patienten (25 %). In der Literatur wird neben der Tumordicke noch der Tumordurchmesser berücksichtigt, wie beispielsweise bei In et al, der einen Tumordurchmesser von >2 cm (22 von 26 Patienten, 84,6 %) und eine Tumordicke von ebenfalls >6 mm (17 von 26 Patienten, 65,4 %) als Kriterien in seine Arbeit einschloss (In et al., 2021).

Das Charakteristikum der Desmoplastie wird als ein weiterer Hochrisiko-Faktor angesehen. Andere Arbeiten wie Breuninger et al konnten zeigen, dass ein vorhanden sein von desmoplastischen Veränderungen mit einer sechsfach höheren Metastasierung einhergeht und sogar mit einem zehnfach höheren Risiko eines Lokalrezidives des Plattenepithelkarzinoms (Navarrete-Dechent et al., 2018, Breuninger et al., 1997). Deshalb wird die desmoplastische histologische Eigenschaft des Tumors auch in dieser Arbeit berücksichtigt. 16 von 57 Patienten (28 %) zeigten einen positiven Befund bezüglich einer desmoplastischen Veränderung.

Mit einer perineuralen Infiltration des Plattenepithelkarzinoms gehören Patienten zu den Hochrisiko-Patienten. In dieser Arbeit hatten 5 von 57 Patienten (9 %) einen positiven Befund auf eine perineurale Infiltration. In anderen Studien der existierenden Literatur findet die perineurale Infiltration ebenfalls Beachtung wie beispielsweise bei In et al, in dessen Untersuchung 17 von 26 Patienten (65,4 %) eine perineurale Infiltration zeigten, was einem deutlich höheren Anteil entspricht als in der vorliegenden Arbeit (In et al., 2021).

Eine Sentinellymphknotenbiopsie wird in der Literatur nicht einheitlich behandelt, da kaum Daten vorliegen. Vereinzelt wird jedoch ein positiver Befund in der Sentinellymphknotenbiopsie mit einer negativen Überlebenszeit in Verbindung gebracht und diskutiert (Navarrete-Dechent et al., 2018). Ein höheres Risiko auf eine positive Sentinellymphknotenbiopsie haben Patienten, die bereits mehrere Hochrisikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms vorweisen. Dies konnte in der Arbeit von Schmitt et al nachgewiesen werden (Schmitt et al., 2014). Bei anderen Tumorerkrankungen, wie dem Melanom, gehört eine Sentinellymphknotenbiopsie zum festen primären Staging. Hier kann daraufhin eine angepasste Therapieempfehlung erfolgen. Patienten, die von einer regionalen Therapie profitieren können, können herausgehoben werden. Auch wenn eine elektive Lymphadenektomie bei Melanom-Patienten keinen nachweislichen Benefit gebracht hat, wäre trotzdem eine Durchführung empfehlenswert (Navarrete-Dechent et al., 2018). In dieser Arbeit lag ein positiver Befund bei der Sentinellymphknotenbiopsie bei 6 von 57 Patienten (10,5 %) vor.

Die Operabilität des Tumors ist ein sehr wichtiger prognostischer Faktor für die Therapie. Es gibt zwei verschiedene Methoden der Operation: zum ersten die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie, die meistens in der Literatur Erwähnung findet, und zum zweiten eine lokale Tumorexzision. Eine chirurgische Therapie hat Einfluss auf die Lokalrezidive und die Metastasierung. In der Literatur gibt es zwar Erwähnungen für ein bessere Prognose bei mikroskopisch kontrollierter Chirurgie, da weniger Lokalrezidive auftreten, jedoch sind die lokalen Tumorexzisionen häufig mit einem ausgedehnteren Tumorbefund assoziiert, so dass ein genauer Vergleich nicht möglich ist. Es benötigt weitere prospektive randomisierte Studien um einen aussagekräftigen Vergleich zwischen den beiden operativen Verfahren zu ermöglichen (Breuninger et al., 2019). In dieser Arbeit wurde speziell die lokale Tumorexzision berücksichtigt. Primär fand bei 37 von 57 Patienten (65 %) eine operative Versorgung statt.

Lymphknotenmetastasen sind ein weiterer wichtiger Prognosefaktor in dieser Arbeit. Bei 45 von 57 Patienten (79 %) lag ein positiver Lymphknotenmetastasen-Befund vor. 12 von 57 Patienten (21 %) hatten einen Lymphknotenbefall. In anderen Arbeiten wurden Lymphknotenmetastasen ebenfalls berücksichtigt. Hier sind niedrigere bis ähnlich hohe Zahlen bzgl. der Lymphknotenmetastasen zu finden, beispielsweise bei Hanna et al (14 von 61 Patienten, 23 %), In et al (18 von 26 Patienten, 69,2 %), Midgen et al (8 von 26 Patienten, 31 %) und Salzmann et al (19 von 46 Patienten, 41 %). Auch Fernmetastasen wurden in dieser Arbeit berücksichtigt. 16 von 57 Patienten (28 %) zeigten einen positiven Befund für Fernmetastasen, während 41 von 57 Patienten (72 %) keine Fernmetastasen hatten. Bezüglich der Häufigkeit von Fernmetastasen lässt sich beobachten, dass in vergleichbarer Literatur ähnliche Werte wie in vorliegender Arbeit vertreten sind: In et al (9 von 26 Patienten, 34,6 %), Midgen et al (8 von 26 Patienten, 31 %) und Salzmann et al (21 von 46 Patienten, 46 %). Die Ausnahme bildet Hanna et al, wo ein deutlich höherer Anteil an Fernmetastasen dokumentiert wurde (47 von 61 Patienten, 77 %) (Hanna et al., 2020, In et al., 2021, Migden et al., 2018, Salzmann et al., 2020).

Die Metastasierung wird vor allem beeinflusst von der Tumordicke und Differenzierung. Bei der Tumordicke spielt die Tiefe der Infiltration des Tumors eine Rolle. Bei Tiefen über das subkutane Fettgewebe hinaus besteht ein höheres Metastasierungsrisiko. Bei der Differenzierung kann festgestellt werden je schlechter diese histologisch ausfällt desto wahrscheinlicher ist eine Metastasierung. Weitere wichtige prognostisch ungünstige Faktoren für eine verstärkte Metastasierung sind eine perineurale Infiltration, Lokalisation an der Schläfe, Lokalisation an der Lippe, Lokalisation am Ohr und eine Immunsuppression (Thompson et al., 2016).

4.3 Immuntherapie

Die Immuntherapie, die in dieser Arbeit anderen systemischen Therapien vergleichend gegenübergestellt wurde, erhielten 20 von 57 Patienten (35 %). 37 von 57 Patienten (65 %) erhielten keine Immuntherapie, sondern eine andere systemische Therapie. Insgesamt kamen in vorliegender Arbeit verschiedene PD-1 Inhibitoren zum Einsatz (Nivolumab, Cemiplimab und Pembrolizumab). In der Erstlinientherapie sind vor allem Pembrolizumab (fünf Patienten) und Cemiplimab (vier Patienten) zum Einsatz gekommen. In den weiteren Therapielinien kam zusätzlich Nivolumab hinzu. In vergleichbaren Arbeiten sind auch mehrere PD-1 Inhibitoren in die Auswertung miteingeflossen. Die Ausnahme bildet Ferris et al, der seine Studie nur mit Nivolumab im Vergleich zu anderen systemischen Therapien durchgeführt hat. Bei Ferris et al wurden 240 von 361 Patienten mit Nivolumab behandelt und 121 von 361 Patienten bekamen keinen PD-1 Inhibitor. Bei den Arbeiten von Hanna et al wurden 4 von 61 Patienten mit PD-1 Inhibitoren behandelt, hier kam auch einer der drei PD-1 Inhibitoren zum Einsatz (Nivolumab, Cemiplimab und Pembrolizumab). In der Arbeit von Salzmann et al bekamen alle 46 Patienten der Studie einen PD-1 Inhibitor; acht Cemiplimab, zehn Nivolumab und 28 Pembrolizumab. In der EMPOWER Studie wurde Cemiplimab eingesetzt, wobei in der Phase eins 13 von 26 Patienten den PD-1 Inhibitor und in Phase zwei 28 von 59 Patienten den PD-1 Inhibitor erhielten. Bei In et al wurden ebenfalls alle 26 Patienten mit einem PD-1 Inhibitor behandelt. Abschließend lässt sich somit sagen, dass vergleichbare Studien – mit Ausnahme von Ferris et al – eine sehr ähnliche Anzahl an Patienten zur Verfügung hatten, wie vorliegende Arbeit, die mit einem PD-1 Inhibitor behandelt wurden (Ferris et al., 2016, Hanna et al., 2020, In et al., 2021, Migden et al., 2018, Salzmann et al., 2020)

4.4 Prognose und Überleben

Die Follow-up Zeit ist mit der Differenz zwischen letzter Kontrolluntersuchung oder Todeszeitpunkt und dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Plattenepithelkarzinoms definiert. Die mediane Follow-up Zeit beträgt in vorliegender Arbeit 17 Monate. In der Literatur sind kürzere mediane Follow-up Zeiten zu finden wie bei Hanna et al (8,5 Monate), In et al (5,8 Monate), Migden et al (7,9 Monate und 9,3 Monate), Salzmann et al (14,8 Monate) und Ferris et al (5,1 Monate) (Ferris et al., 2016, Hanna et al., 2020, In et al., 2021, Migden et al., 2018, Salzmann et al., 2020, Migden et al., 2020)

4.4.1 Gesamtüberleben des Patientenkollektivs

Das mediane Überleben des Gesamtkollektivs liegt bei 25 Monaten (95%-KI: 6,5 – 43,5) in dieser Arbeit. Im Zeitraum von 12 Monaten liegt das Überleben des Gesamtkollektivs bei 71,6 % (95%-KI: 59,4 – 83,8). In der Literatur sind geringere mediane Gesamtüberlebenszeiten zu finden wie bei Hanna et al 8 Monate (95%-KI: 7,6 – 12,3), Ferris et al 7,5 Monate (95% KI: 5,5 – 9,1) und bei Migden et al war in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten ein Gesamtüberleben von 81 % (95%-KI: 68 – 89) angegeben (Ferris et al., 2016, Hanna et al., 2020, Migden et al., 2018).

4.4.2 Andere systemische Therapien vs. Immuntherapie

Der direkte Vergleich zwischen Patienten mit Immuntherapie und Patienten mit einer anderen systemischen Therapie zeigt bezüglich des medianen Gesamtüberlebens im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten, 12 Monaten und 18 Monaten in dieser Arbeit folgende Ergebnisse: bei der Immuntherapie beträgt das mediane Überleben 89,7 % (95%-KI 85,4 – 105) im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten, im Beobachtungszeitraum von 12 und 18 Monaten beträgt das Gesamtüberleben 84,1% (95%-KI jeweils 67,6 – 100). Im Vergleich dazu beträgt das Gesamtüberleben bei anderen systemischen Therapien im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten 88,9 % (95%-KI: 78,7 – 99,1), im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten 64,7 % (95%-KI: 48,4 – 81) und im Beobachtungszeitraum von 18 Monaten 47,6 % (95%-KI: 33,8 – 68,6). Im Vergleich ist somit das mediane Gesamtüberleben länger mit einer Immuntherapie als ausschließlich mit einer anderen systemischen Therapie. Dies ist auch in der Analyse mit einem p-Wert von 0,034 signifikant. Auch andere Arbeiten unterstützen dieses Ergebnis: bei Ferris et al lag das Gesamtüberleben bei 7,5 Monaten (95% KI: 5,5 – 9,1) mit einer Immuntherapie (Nivolumab), während das Gesamtüberleben ohne Immuntherapie bei 5,1 Monaten (95% KI: 4,0 – 6,0) lag. Auch hier zeigt sich somit, dass die mediane Gesamtüberlebenszeit bei einer Therapie mit PD-1 Inhibitoren erhöht ist (Ferris et al., 2016).

4.4.3 Einfluss des Geschlechts und Alters beim Patienten mit Immuntherapie

Der Einfluss des Geschlechts und des Alters auf das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit Immuntherapie zeigt sich in vorliegender Arbeit wie folgt: die männlichen Patienten zeigten ein Gesamtüberleben bei 6 Monaten von 93,3 % (95%-KI: 81 – 106) sowie bei 12 und 18 Monaten von 86,2 % (95%-KI: 68 – 104). Die weiblichen Patienten zeigten ein Gesamtüberleben bei 6,12 und 18 Monaten von 80 % (95%-KI: 45 – 115).

Hier ist mit einem p-Wert von 0,861 zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied festzustellen. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass in vorliegender Arbeit deutlich mehr männliche Patienten (46 männliche Patienten, 80,3%) als weibliche Patienten (11 weibliche Patienten, 19,7%) abgebildet sind.

Das Alter wurde in zwei Gruppen aufgeteilt: ≤ 80 Jahre und > 80 Jahre. Die Gruppe ≤ 80 Jahre zeigte ein medianes Gesamtüberleben bei 6,12 und 18 Monaten von 92,3 % (95%-KI: 78 – 107). Die Gruppe > 80 Jahre zeigte bei 6, 12 und 18 Monaten einen Wert von 68,6 % (95%-KI: 78 – 107) beim medianen Überleben.

Dies zeigt, dass Patienten mit einem Alter von unter 80 Jahren noch deutlich besser von einer Immuntherapie profitieren. Jedoch ist der Unterschied der beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0,120 nicht signifikant, was auch an der geringen Zahl der Fälle liegen könnte. Weitere Publikationen zeigten ebenfalls keinen Unterschied in verschiedenen Altersgruppen (Rischin et al., 2021).

In der Literatur sind meistens ältere Patienten vertreten, da die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms im Alter deutlich ansteigt (Hanna et al., 2020, Migden et al., 2020, Migden et al., 2018, In et al., 2021). Auch zeigte sich in der Literatur, dass eine Immuntherapie bei älteren Patienten gut vertragen wird. Ebenso ist auch ein gutes Ansprechen auf die Therapie zu erkennen. Bei Migden et al waren unerwünschte Nebenwirkungen des Grades 3-4 bei 44 % der Patienten aufgetreten. Die häufigsten waren Bluthochdruck (8 %) und Lungenentzündungen (5 %). Schwere unerwünschte Wirkungen lagen bei 29%. Ein objektives Ansprechen auf die Immuntherapie lag bei 34 von 78 Patienten (44 %) vor, wobei zehn Patienten voll angesprochen haben und 24 Patienten nur teilweise angesprochen haben (Migden et al., 2020).

4.4.4 Einfluss einer Immunsuppression bei Patienten mit Immuntherapie

Bei der Betrachtung von Patienten mit Immuntherapie zeigt sich folgender Einfluss einer Immunsuppression auf das mediane Gesamtüberleben: da es nur drei Patienten mit einer Immuntherapie und einer Immunsuppression in vorliegender Arbeit gab und bei diesen im Beobachtungszeitraum keine Todesfälle zu verzeichnen waren, kann keine zuverlässige Aussage über das Gesamtüberleben dieser Kohorte getroffen werden. Bei den 13 Patienten mit Immuntherapie, bei welchen keine Immunsuppression vorlag, zeigte sich ein Gesamtüberleben nach 6 Monaten von 87,8 % (95%-KI: 72 – 104) sowie bei 12 und 18 Monaten von 81,1 % (95%-KI: 62 – 100). Ein Vergleich ist aufgrund der fehlenden Ereignisse bei den Patienten mit Immunsuppression nicht möglich. Normalerweise sprechen Patienten mit einer Immunsuppression deutlich kürzer und etwas schlechter an als Patienten ohne eine Immunsuppression. In dieser Arbeit sind nur 3 Patienten mit einer Immunsuppression vertreten. Da somit nur eine geringe Anzahl an Fällen vorliegt, kann an diesem Patientenkollektiv kein klares Ergebnis abgelesen werden. Generell lässt sich laut Literatur sagen, dass auch Patienten mit einer Immunsuppression ebenfalls auf eine Immuntherapie ansprechen, jedoch deutlich schlechter und kürzer als ein immunkompetenter Patient (Leiter et al., 2020c).

Zu Patienten, die eine Organtransplantation erhielten, gibt es nur wenige Einzelfälle in der Literatur. Da bei einer Anti PD-1 Therapie mit einer Abstoßungsreaktion zu rechnen ist, werden die Patienten in den Studien ausgeschlossen und die Therapie kam bislang nur in Einzelfällen zum Einsatz (Ali et al., 2020).

In den Arbeiten von In et al und Salzmann et al zeigte sich, dass Patienten mit einer CLL und einer Immuntherapie in eine kontrollierte Krankheitssituation kamen, jedoch schlecht auf eine Anti PD-1 Therapie ansprachen (Salzmann et al., 2020, In et al., 2021).

4.4.5 Einfluss von Tumoren mit und ohne Metastasen bei Patienten mit Immuntherapie

Der Vergleich von Tumoren mit und ohne Metastasen bei Patienten mit Immuntherapie zeigte in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben in dieser Arbeit folgendes:

Bei Patienten mit Immuntherapie und einem metastasierten Tumor, lag das Gesamtüberleben nach 6 Monaten bei 93,8 % (95%-KI: 81,8 – 105,8) sowie nach 12 und 18 Monaten bei 87,1 % (95%-KI: 70,2 – 104). Bei Patienten mit Immuntherapie und Tumor ohne Metastasen lag das Gesamtüberleben nach 6, 12 und 18 Monaten bei 66,7 % (95%-KI: 13 - 120). Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,289 nicht signifikant.

In der Literatur, die sich mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom beschäftigt, ist es auch üblich Patienten mit metastasierten Tumoren einzuschließen. In Studien mit einer Monotherapie Pembrolizumab zeigte sich eine klinische sehr bedeutsame Antitumoraktivität. Es zeigte sich zudem ein schnelles und dauerhaftes Ansprechen auf die Immuntherapie mit deutlich allgemein verbesserter Verträglichkeit (Grob et al., 2020).

Auch in vorliegender Arbeit zeigte sich ein verbessertes medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und einer Immuntherapie. Eine Aufteilung der Metastasen in Lymphknoten- und Fernmetastasen findet sich in Kapitel 4.4.8.

4.4.6 Einfluss einer bei Immuntherapie nicht primäroperablen Patienten

Bei den Patienten, die einen nicht primäroperablen Tumor hatten und eine Immuntherapie erhalten haben, sieht das mediane Gesamtüberleben in dieser Arbeit wie folgt aus: bei einem Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten lag jeweils ein Gesamtüberleben von 90% (95%-KI von 71,4 – 108,6) vor. Bei Patienten mit nicht operablem Tumor, die andere systemische Therapien erhalten haben, zeigt sich beim Gesamtüberleben folgendes: bei einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten lag ein Gesamtüberleben von 66,7 % (95%-KI von 50,6 – 105,0) vor, bei einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten lag ein Gesamtüberleben von 55,6 % (95%-KI von 23,1 – 88,1) vor und bei einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten lag ein Gesamtüberleben von 33,3 % (95% KI von 11,9 – 76,9) vor. Hier ist ein klarer Vorteil in der Therapie mit PD-1 Inhibitoren zu sehen, die das mediane Gesamtüberleben bei nicht primäroperablen Tumoren erhöht im Vergleich zu anderen systemischen Therapien. Die dazugehörige Analyse war mit einem p-Wert von 0,029 signifikant.

Die meisten Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom sind oft schon früh bei primärer Diagnosestellung nicht mehr operabel (Amaral et al., 2019). In vorliegender Arbeit zeigt sich bei den primär inoperablen Patienten ein Gesamtüberleben von 90 % bei Patienten mit Immuntherapie. Im Vergleich dazu liegt bei Patienten mit anderen systemischen Therapien, das Gesamtüberleben für 6,12 und 18 Monaten zwischen 33,3 % bis 66,7 %. Auch die Literatur macht deutlich, dass Patienten mit einem fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom, welches primär nicht operabel ist, einen deutlichen Benefit durch eine Immuntherapie haben (Migden et al., 2020, Hanna et al., 2020, In et al., 2021, Salzmann et al., 2020).

4.4.7 Einfluss der Immuntherapie bei ACJJ Stadium III und IV

In dieser Arbeit wurden nur Patienten in den ACJJ Stadien III und IV berücksichtigt. Patienten mit einer Immuntherapie in Stadium III zeigten ein medianes Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten von 75 % (95%-KI 32,5 – 117,5). Die Patienten mit anderer systemischer Therapie und Stadium III zeigten ein Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten von 83,3 % (95%-KI von 53,5 – 113,1), bei einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten von 66,7% (95%-KI von 29,1 – 104,3) und bei einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten von 33,3% (95%-KI von 10,0 – 89,9). Die Analyse ist hier nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,879, was aber auch an der geringen Zahl der Fälle liegen könnte.

Im Stadium IV lag das Gesamtüberleben bei den Patienten mit einer Immuntherapie bei einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten bei 93,8 % (95%-KI von 81,8 – 105,8), bei einem Beobachtungszeitraum von 12 und 18 Monaten bei 87,1 % (95%-KI von 70,2 – 104,0). Bei Patienten, die eine andere systemische Therapie im Stadium IV erhalten haben, lag das Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten bei 90 % (95%-KI 79,2 – 100,8), bei einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten lag es bei 64 % (95%-KI 46,0 – 82,0) und bei einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten bei 51,4 % (95%-KI 32,0 – 70,8). Bei Patienten mit einem Stadium IV zeigt die Analyse eine Signifikanz mit einem p-Wert von 0,029.

Damit scheint der Einsatz von Immuntherapien bei Patienten in einem höheren Tumorstadium von Vorteil zu sein. Die Immuntherapie erhöht das Gesamtüberleben im Tumorstadium IV, vor allem in längeren Beobachtungszeiträumen von 12 und 18 Monaten. In Tumorstadium III sind in dieser Arbeit nur wenige Patienten abgebildet und daher keine signifikante Aussage möglich.

Die ACJJ Einteilung wurde eingeführt für eine deutlich verbesserte Stadieneinteilung der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich. Ein ACJJ Stadium III und IV sind eher selten, häufiger sind die Stadien I und II. Stadium III und IV beschreiben lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Tumore und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert (Jambusaria-Pahlajani et al., 2013).

Bei diesen fortgeschrittenen Tumoren ist eine Immuntherapie zugelassen, welche in der Literatur meistens als gut verträglich und mit einem deutlich besseren Ansprechen beschrieben wird. In den Zulassungsstudien wurden PD1 Inhibitoren bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung eingesetzt. Hier waren am häufigsten Patienten mit einem Tumorstadium IV (82,9%) vertreten, 13,3 % befanden sich im Stadium III (Grob et al., 2020).

4.4.8 Einfluss der Immuntherapie bei lokalfortgeschrittenem Tumor, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen

Bei Patienten, die an einem lokalfortgeschrittenen Tumor leiden und mit einer Immuntherapie behandelt werden, zeigt sich in vorliegender Arbeit ein Gesamtüberleben in einem Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten von 88,9 % (95%-KI: 68,3 – 109,5). Patienten mit lokalfortgeschrittenem Tumor und einer anderen systemischen Therapie zeigten folgende Werte: das Gesamtüberleben in einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten lag bei 86,7 % (95%-KI lag bei 69,5 – 103,9), in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten bei 63,2 % (95%-KI bei 36,9 – 89,5) und bei einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten bei 45,1 % (95%-KI bei 16,9 – 73,3). Bei Patienten mit einem lokalfortgeschrittenen Tumor zeigte sich keine Signifikanz mit einem p-Wert von 0,254.

Das Auftreten von Lokalrezidiven wird in der Literatur wie folgt dargestellt: meistens treten sie innerhalb eines Jahres nach Primärtumordiagnose auf. Nach über sechs Jahren der Primärtumordiagnose treten sehr selten Lokalrezidive auf. Desmoplasie, zunehmende Tumordicke, zunehmende Tumorgröße, Immunsuppression und schlechte Differenzierung sind signifikante prognostische Faktoren, die das Auftreten eines Lokalrezidivs begünstigen (Brantsch et al., 2008).

Patienten, die Lymphknotenmetastasen aufwiesen und eine Immuntherapie erhielten, zeigten in dieser Arbeit bei einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten ein Gesamtüberleben von 93,8 % (95%-KI: 81,8 – 105,8) und bei einem Beobachtungszeitraum von 12 und 18 Monaten von 87,1 % (95%-KI: 70,2 – 104,0). Bei Lymphknotenmetastasen und einer anderen systemischen Therapie zeigte sich ein Gesamtüberleben in einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten von 92,9 % (95%-KI: 83,3 – 102,5), bei einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten von 61 % (95%-KI: 47,0 – 84,0) und bei einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten von 43,1 % (95%-KI: 28,0 – 68,0). Der P-Wert von 0,025 zeigte einen signifikanten Vorteil einer Immuntherapie bei Lymphknotenmetastasen gegenüber anderen systemischen Therapien.

Lymphknotenmetastasen traten in der Literatur häufig schon in 50 % der Fälle bei Primärtumordiagnose auf. 30 % der Patienten zeigten einen positiven Lymphknotenbefund nach der primären Behandlung des Tumors (Feinstein et al., 2019).

Patienten, die eine Immuntherapie im fernmetastasierten Stadium erhielten, zeigten im Beobachtungszeitraum von 6, 12 und 18 Monaten ein Gesamtüberleben von 75 % (95%-KI: 32,5 – 117,5). Bei Patienten mit Fernmetastasen und einer anderen systemischen Therapie war das Gesamtüberleben in einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten 77,8 % (95%-KI: 68,3 – 109,5), in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten 55,6 % (95%-KI: 35,9 – 97,5) und in einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten 29,6 % (95%-KI: 11,9 – 76,9). Patienten mit Fernmetastasen und einer Immuntherapie zeigten in der Analyse keinen signifikanten p-Wert mit 0,191.

In der Arbeit von Migden et al waren Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor vertreten. Davon zeigten 10 von 20 Patienten (50 % (95%-KI: 27-73)) ein objektives Ansprechen. Bei 16 von 20 Patienten (80 % (95%-KI: 56-94)) lag eine Krankheitskontrolle bei lokalfortgeschrittenem Tumor, der aufgrund der Ausdehnung nicht komplett reseziert werden konnte, vor. Bei weiteren 30 Patienten mit einem inoperablen Tumor zeigte sich ein objektives Ansprechen bei 17 Patienten (57 % (95%-KI: 37 – 75)) und bei 26 Patienten (87 % (95%-KI: 69 – 96)) wurde eine Krankheitskontrolle beobachtet (Migden et al., 2020). Auch in vorliegender Arbeit zeigte sich ein über 50 %iges Ansprechen auf eine Immuntherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumor.

Bei Patienten mit einer metastasierten Plattenepithelkarzinomerkrankung, zeigte sich bei Migden ein 47 %iges (95%-KI: 34 – 61) objektives Ansprechen und eine 61 %ige (95%-KI: 47 – 74) Krankheitskontrolle bei insgesamt 59 Patienten in der Arbeit. Es wurde von einer geschätzten Gesamtüberlebenszeit bei 12 Monaten von 81 % (95%-KI: 68 – 89) ausgegangen (Migden et al., 2018). In vorliegender Arbeit wurden bei Lymphknotenmetastasen (87,1 %) und Fernmetastasen (75 %) ähnlich hohe Gesamtüberlebenszeiten auf einen Betrachtungszeitraum von 12 Monaten beobachtet.

In der Publikation von Salzmann et al wurden 46 Patienten analysiert. Auch hier weisen insgesamt 27 Patienten ein vollständiges oder teilweises Ansprechen auf die Immuntherapie auf. Bei zehn Patienten lag zusätzlich eine stabile Erkrankung vor. Das geschätzte 12 Monats Gesamtüberleben lag bei 79,3 % (95%-KI: 66,4 – 92,2). Hier konnte kein Unterschied zwischen metastasiertem oder nur lokalfortgeschrittenem Tumor festgestellt werden (Salzmann et al., 2020). In der vorliegenden Arbeit liegt das Gesamtüberleben nach 12 Monaten ähnlich hoch (88,9 %).

In der Arbeit von In et al wurden Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung untersucht. Diese Arbeit zeigte ein objektives Ansprechen auf die Immuntherapie von 42,3 % der Patienten und bei 23,1 % der Patienten lag eine Stabilisierung der Erkrankung vor (In et al., 2021). Auch in vorliegender Arbeit wiesen die Patienten mit Fernmetastasen (75 %) im Vergleich zu lokal fortgeschrittenen Tumoren (88,9 %) oder Lymphknotenmetastasen (87,1 %) ein schlechteres Gesamtüberleben nach 12 Monaten auf.

In der Arbeit von Hanna et al wurden Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung untersucht. Diese Arbeit zeigte ein 46,1 % Gesamtüberleben bei 12 Monaten bei einem kompletten Ansprechen von 28 % der Patienten mit Immuntherapie (Hanna et al., 2020). An dieser Stelle wird ein deutliches Abweichen der Ergebnisse von Hanna et al zu den Ergebnissen vorliegender Arbeit erkennbar: ein Gesamtüberleben von 88,9% bei 12 Monaten in vorliegender Arbeit stehen 46,1 % bei Hanna et al gegenüber. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass Hanna et al - abweichend von vorliegender Arbeit - ausschließlich Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren am Kopf-Hals-Bereich inklusive Schleimhauttumore einschloss, somit sind die Kollektive nicht vergleichbar.

5. Zusammenfassung

Das fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom ist eine Erkrankung des hohen Alters. Jedoch können auch jüngere Patienten betroffen sein, die einer hohen UV-Strahlenbelastung und Immunsuppression ausgesetzt sind. Bislang liegen nur wenig Daten zur Immuntherapie bei einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom in einer real world Population vor. In vorliegender Arbeit wurden insgesamt 57 Patienten eingeschlossen, bei welchen im Zeitraum von Januar 2011 bis Juni 2018 ein fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom diagnostiziert und behandelt wurde. Diese wurden an der Universitäts-Hautklinik in Tübingen behandelt. Die Daten wurden anhand der elektronischen Patientenakte sowie anhand von Tumorkonferenzprotokollen erhoben. 20 Patienten erhielten eine Immuntherapie. Die Patienten und das mediane Gesamtüberleben wurde von Diagnosestellung des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms bis zum Zeitpunkt des Todes definiert.

Die prognostischen Faktoren und medianen Überlebenszeiten sowie Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven mit Log-Rank-Tests für die statistische Signifikanz-Prüfung ermittelt, dargestellt und analysiert.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 25 Monate (95%-KI: 6,5 – 43,5) für alle Patienten. Für die Patienten, die eine Immuntherapie erhalten haben, lag das Gesamtüberleben bei einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten bei 89,7% (95%-KI von 85,4 – 105 %), bei einem Beobachtungszeitraum von 12 und 18 Monaten bei 84,1 % (95%-KI von 67,6 – 100 %). Im Vergleich dazu lag das Gesamtüberleben bei Patienten mit einer anderen systemischen Therapie bei einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten bei 88,9 % (95%-KI von 78,7 – 99,1 %), bei einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten bei 64,7 % (95%-KI von 48,4 – 81 %) und bei einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten bei 47,6 % (95%-KI von 33,8 – 68,6 %).

Eine Immuntherapie erhielten Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom, die bereits andere systemische Therapien erhalten haben bzw. zum Teil bereits als Erstlinientherapie. Diese kam dann in Frage, wenn die operativen Möglichkeiten ausgeschöpft waren oder es keinen Therapieerfolg mit den anderen systemischen Therapien gab. Eine Immuntherapie zeigte vor allem, bei nicht operablen Tumoren, einem Stadium IV nach ACJJ 2017 und Lymphknotenmetastasen signifikante Vorteile im Gesamtüberleben.

Die Arbeit lässt folgende Schlussfolgerungen zu:

1. Patienten, die als Systemtherapie eine Immuntherapie erhalten, zeigen ein deutlich besseres Überleben als diejenigen mit anderen Systemtherapien.
2. Lokal fortgeschrittene Tumore sowie metastasierte Tumore sprechen auf die Immuntherapie an.
3. Die Verbesserung des Überlebens unter Immuntherapie ist unabhängig von den prognostischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, bzw. lokal fortgeschrittenem Primärtumor.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relatives Risiko in Verbindung mit Hautmalignomen bei transplantierten Patienten.....	13
Tabelle 2: Histologische Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms	15
Tabelle 3: T-Kategorie ohne Kopf-Hals-Bereich	16
Tabelle 4: T-Klassifikation Kopf-Hals-Bereich.....	17
Tabelle 5: N-Kategorie ohne Kopf-Hals-Bereich.....	18
Tabelle 6: M-Kategorie.....	18
Tabelle 7: N-Kategorie Kopf-Hals-Bereich AJCC/UICC	19
Tabelle 8: Stadieneinteilung.....	20
Tabelle 9: Immun-Escape-/Suppressionsmechanismen	31
Tabelle 10: Geschlechter.....	39
Tabelle 11: Altersgruppen bei fortgeschrittener Erkrankung	39
Tabelle 12: Immunsuppression	41
Tabelle 13: Arten der Immunsuppression	41
Tabelle 14: Lokalisation der Tumore	43
Tabelle 15: Tumordicke in Gruppen	44
Tabelle 16: Desmoplasie	44
Tabelle 17: Perineurale Infiltration	44
Tabelle 18: Sentinellymphknoten	45
Tabelle 19: Operabilität.....	46
Tabelle 20: Gründe für eine Inoperabilität	46
Tabelle 21: Dauer von Primärdiagnose zu fortgeschrittener Erkrankung.....	47
Tabelle 22: Lokalrezidive	48
Tabelle 23: Lymphknotenmetastasen.....	48
Tabelle 24: Fernmetastasen	49
Tabelle 25: Lokalisation der Fernmetastasen	49
Tabelle 26: Feststellung von Lokalrezidiven, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen bei Fortgeschrittener Erkrankung	49
Tabelle 27: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Geschlecht	50
Tabelle 28: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Alter	51
Tabelle 29: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Immunsuppression	52
Tabelle 30: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: AJCC Stadien.....	53
Tabelle 31: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Tumordicke	54
Tabelle 32: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Desmoplasie	55
Tabelle 33: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Perineurale Infiltration.....	56
Tabelle 34: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Sentinellymphknotenbiopsie	57
Tabelle 35: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Inoperabilität	58

Tabelle 36: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Lokalrezidive.....	58
Tabelle 37: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Lymphknotenmetastasen	59
Tabelle 38: Vergleich Immuntherapie und andere Systemtherapien: Fernmetastasen	60
Tabelle 39: Erstlinientherapie: Verteilung	61
Tabelle 40: Einzeldarstellung der Systemtherapien.....	62
Tabelle 41: Number at Risk: Gesamtüberleben.....	65
Tabelle 42: Gesamtüberleben (N=57).....	66
Tabelle 43: Überlebenschancen.....	66
Tabelle 44: Number at Risk: Immuntherapie im Vergleich zu anderen Systemtherapien (Amaral et al., 2019).....	68
Tabelle 45: Verstorbene nach Zeit und Therapie (N=57).....	69
Tabelle 46: Anzahl der Verstorbenen nach Therapie	69
Tabelle 47: Überlebenschancen: Immuntherapie im Vergleich zu anderen Systemtherapien	69
Tabelle 48: Number at Risk Wirkung von Immuntherapie bei den Geschlechtern	70
Tabelle 49: Verstorbene nach Zeit und Geschlecht mit Immuntherapie (N=20)	71
Tabelle 50: Überlebenschancen der Geschlechter unter Immuntherapie	71
Tabelle 51: Number at Risk Wirkung Immuntherapie beim Alter	73
Tabelle 52: Verstorbene nach Zeit und Alter (N=20)	73
Tabelle 53: Überlebenschancen nach Alter unter Immuntherapie	73
Tabelle 54: Number at Risk metastasierte vs. Nicht metastasierte Tumore	75
Tabelle 55: Anzahl verstorbener Patienten nach Zeit und nach metastasierter vs. nicht metastasierter Tumore (N=20).....	75
Tabelle 56: Überlebenschancen bei metastasierten Tumoren unter Immuntherapie	75
Tabelle 57: Number at Risk bei Immunsuppression	77
Tabelle 58: Anzahl verstorbener Patienten nach Zeit bei Immunsuppression (N=20).....	77
Tabelle 59: Überlebenschancen bei Immunsuppression unter Immuntherapie	77
Tabelle 60: Number at Risk bei nicht operablen Patienten.....	79
Tabelle 61: Verstorbene nach Zeit bei nicht operablen Tumoren (N=20)	79
Tabelle 62: Überlebenschancen bei nicht operablen Tumoren: Immuntherapie vs. andere Systemtherapien.....	79
Tabelle 63: Number at Risk bei ACJJ Stadium III	81
Tabelle 64: Verstorbene nach Zeit bei ACJJ Stadium III (N=10)	81
Tabelle 65: Überlebenschancen bei ACJJ Stadium III	81
Tabelle 66: Number at Risk bei ACJJ Tumorstadium IV	82
Tabelle 67: Verstorbene nach Zeit bei ACJJ Tumorstadium IV (N=47).....	84
Tabelle 68: Überlebenschancen bei ACJJ Stadium IV.....	84
Tabelle 69: Number at Risk bei lokal fortgeschrittenen Tumoren	86
Tabelle 70: Verstorbene nach Zeit bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (N=24)	86
Tabelle 71: Überlebenschancen bei lokal fortgeschrittenen Tumoren	86

Tabelle 72: Number at Risk Lymphknotenmetastasen	87
Tabelle 73: Verstorbene nach Zeit bei Lymphknotenmetastasen (N=45)	88
Tabelle 74: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Lymphknotenmetastasen	88
Tabelle 75: Number at Risk bei Fernmetastasen	90
Tabelle 76: Verstorbene nach Zeit bei Fernmetastasen (N=16)	90
Tabelle 77: Überlebenswahrscheinlichkeit bei Fernmetastasen	90

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart Selektionsprozess	38
Abbildung 2: AJCC Stadien.....	40
Abbildung 3: Häufigkeiten der Tumorlokalisationen.....	42
Abbildung 4: Gesamtüberleben	65
Abbildung 5: Immuntherapie im Vergleich zu anderen Systemtherapien (Amaral et al., 2019).....	68
Abbildung 6: Überleben unter Immuntherapie nach Geschlechtern.....	70
Abbildung 7: Überleben unter Immuntherapie nach Alter	72
Abbildung 8: Überleben nach Immuntherapie bei metastasierten Tumoren	74
Abbildung 9: Überleben unter Immuntherapie bei Immunsuppression	76
Abbildung 10: Überleben unter Immuntherapie bei nicht operablen Tumoren ..	78
Abbildung 11: Überleben unter Immuntherapie nach ACJJ Tumorstadium III...	80
Abbildung 12: Wirkung von Immuntherapie bei ACJJ Tumorstadium IV	82
Abbildung 13: Überleben unter Immuntherapie bei lokalfortgeschrittenen Tumoren	85
Abbildung 14: Überleben unter Immuntherapie bei Lymphknotenmetastasen ..	87
Abbildung 15: Überleben unter Immuntherapie bei Fernmetastasen.....	89

8. Literaturverzeichnis

- ALFONSO, J. H., MARTINSEN, J. I., PUKKALA, E., WEIDERPASS, E., TRYGGVADOTTIR, L., NORDBY, K. C. & KJÆRHEIM, K. 2016. Occupation and relative risk of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): A 45-year follow-up study in 4 Nordic countries. *J Am Acad Dermatol*, 75, 548-555.
- ALI, S. A., ARMAN, H. E., PATEL, A. A. & BIRHIRAY, R. E. 2020. Successful Administration of Cemiplimab to a Patient With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Renal Transplantation. *JCO Oncol Pract*, 16, 137-138.
- ALTER, M., SATZGER, I., SCHREM, H., KALTENBORN, A., KAPP, A. & GUTZMER, R. 2014. Non-melanoma skin cancer is reduced after switch of immunosuppression to mTOR-inhibitors in organ transplant recipients. *J Dtsch Dermatol Ges*, 12, 480-8.
- AMARAL, T., OSEWOLD, M., PRESSER, D., MEIWES, A., GARBE, C. & LEITER, U. 2019. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real world data of patient profiles and treatment patterns. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33 Suppl 8, 44-51.
- ÄRZTEZEITUNG. 2021. *Zwei neue Indikationen für Cemiplimab* [Online]. Available: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Zwei-neue-Indikationen-fuer-Cemiplimab-421086.html> [Accessed].
- AWMF. 2020. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. Langfassung der Leitlinie "Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut"* [Online]. Available: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-022OL.html> [Accessed 10.06.2021].
- BAUER, A. 2016. [Skin cancer as occupational disease]. *Hautarzt*, 67, 884-890.
- BRANTSCH, K. D., MEISNER, C., SCHÖNFISCH, B., TRILLING, B., WEHNER-CAROLI, J., RÖCKEN, M. & BREUNINGER, H. 2008. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*, 9, 713-20.
- BRENN, T. 2020. Soft Tissue Special Issue: Cutaneous Pleomorphic Spindle Cell Tumors. *Head Neck Pathol*, 14, 109-120.

- BREUNINGER, H., BRANTSCH, K., EIGENTLER, T. & HÄFNER, H. M. 2012. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges*, 10, 579-86.
- BREUNINGER, H., EIGENTLER, T., HÄFNER, H. M. & LEITER, U. 2019. Local surgical treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: deficits and controversies in the literature. *J Dtsch Dermatol Ges*, 17, 999-1004.
- BREUNINGER, H., SCHAUMBURG-LEVER, G., HOLZSCHUH, J. & HORNY, H. P. 1997. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer*, 79, 915-9.
- CAMPANA, L. G., EDHEMOVIC, I., SODEN, D., PERRONE, A. M., SCARPA, M., CAMPANACCI, L., CEMAZAR, M., VALPIONE, S., MIKLAVČIČ, D., MOCELLIN, S., SIENI, E. & SERSA, G. 2019. Electrochemotherapy - Emerging applications technical advances, new indications, combined approaches, and multi-institutional collaboration. *Eur J Surg Oncol*, 45, 92-102.
- COGLIANO, V. J., BAAN, R., STRAIF, K., GROSSE, Y., LAUBY-SECRETAN, B., EL GHISSASSI, F., BOUVARD, V., BENBRAHIM-TALLAA, L., GUHA, N., FREEMAN, C., GALICHET, L. & WILD, C. P. 2011. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst*, 103, 1827-39.
- COLLINS, L., QUINN, A. & STASKO, T. 2019. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin*, 37, 83-94.
- CUCCURULLO, V. & MANSI, L. 2010. AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual (7th edition) ; Springer, New York 2010, ISBN: 978-0-387-88442-4. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* ; volume 38, issue 2, page 408-408 ; ISSN 1619-7070 1619-7089, -1.
- EIGENTLER, T. K., LEITER, U., HÄFNER, H. M., GARBE, C., RÖCKEN, M. & BREUNINGER, H. 2017. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol*, 137, 2309-2315.
- ELDER, D. E., BASTIAN, B. C., CREE, I. A., MASSI, D. & SCOLYER, R. A. 2020. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med*, 144, 500-522.
- ENGLISH, D. R., ARMSTRONG, B. K., KRICKER, A., WINTER, M. G., HEENAN, P. J. & RANDELL, P. L. 1998. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int J Cancer*, 76, 628-34.

- FARASAT, S., YU, S. S., NEEL, V. A., NEHAL, K. S., LARDARO, T., MIHM, M. C., BYRD, D. R., BALCH, C. M., CALIFANO, J. A., CHUANG, A. Y., SHARFMAN, W. H., SHAH, J. P., NGHIEM, P., OTLEY, C. C., TUFARO, A. P., JOHNSON, T. M., SOBER, A. J. & LIÉGEOIS, N. J. 2011. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol*, 64, 1051-9.
- FEINSTEIN, S., HIGGINS, S., AHADIAT, O. & WYSONG, A. 2019. A Retrospective Cohort Study of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma With Lymph Node Metastasis: Risk Factors and Clinical Course. *Dermatol Surg*, 45, 772-781.
- FERRIS, R. L., BLUMENSCHNEIN, G., JR., FAYETTE, J., GUIGAY, J., COLEVAS, A. D., LICITRA, L., HARRINGTON, K., KASPER, S., VOKES, E. E., EVEN, C., WORDEN, F., SABA, N. F., IGLESIAS DOCAMPO, L. C., HADDAD, R., RORDORF, T., KIYOTA, N., TAHARA, M., MONGA, M., LYNCH, M., GEESE, W. J., KOPIT, J., SHAW, J. W. & GILLISON, M. L. 2016. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*, 375, 1856-1867.
- GELLRICH, F. F., HÜNING, S., BEISSERT, S., EIGENTLER, T., STOCKFLETH, E., GUTZMER, R. & MEIER, F. 2019. Medical treatment of advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33 Suppl 8, 38-43.
- GRÄGER, N., LEFFLER, M., GOTTLIEB, J., FUGE, J., WARNECKE, G., GUTZMER, R. & SATZGER, I. 2019. Risk Factors for Developing Nonmelanoma Skin Cancer after Lung Transplantation. *J Skin Cancer*, 2019, 7089482.
- GROB, J. J., GONZALEZ, R., BASSET-SEGUIN, N., VORNICOVA, O., SCHACHTER, J., JOSHI, A., MEYER, N., GRANGE, F., PIULATS, J. M., BAUMAN, J. R., ZHANG, P., GUMUSCU, B., SWABY, R. F. & HUGHES, B. G. M. 2020. Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol*, 38, 2916-2925.
- GURNEY, B. & NEWLANDS, C. 2014. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 1. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 52, 294-300.
- GUTZMER, R. & BECKER, J. C. 2019. Neues zum kutanen Plattenepithelkarzinom. *J Dtsch Dermatol Ges*, 17, 1097-1098.
- HAANEN, J. B. & ROBERT, C. 2015. Immune Checkpoint Inhibitors. *Prog Tumor Res*, 42, 55-66.

- HAN, A. & RATNER, D. 2007. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer*, 109, 1053-9.
- HANNA, G. J., RUIZ, E. S., LEBOEUF, N. R., THAKURIA, M., SCHMULTS, C. D., DECAPRIO, J. A. & SILK, A. W. 2020. Real-world outcomes treating patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors (CPI). *Br J Cancer*, 123, 1535-1542.
- HAUG, K., BREUNINGER, H., METZLER, G., EIGENTLER, T., EICHNER, M., HÄFNER, H. M. & SCHNABL, S. M. 2020. Prognostic Impact of Perineural Invasion in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Study of 1,399 Tumors. *J Invest Dermatol*, 140, 1968-1975.
- HEATH, C. H., DEEP, N. L., NABELL, L., CARROLL, W. R., DESMOND, R., CLEMONS, L., SPENCER, S., MAGNUSON, J. S. & ROSENTHAL, E. L. 2013. Phase 1 study of erlotinib plus radiation therapy in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85, 1275-81.
- HEINZERLING, L., HARTMANN, A. & HUND, M. 2019. Medikamentöse Tumorthherapie in der Dermato-Onkologie. In: HEINZERLING, L., HARTMANN, A. & HUND, M. (eds.) *Springer eBooks. Medicine*. 2. Auflage ed. Berlin ; Heidelberg: Springer.
- HEPPT, M. V., LEITER, U., STEEB, T., AMARAL, T., BAUER, A., BECKER, J. C., BREITBART, E., BREUNINGER, H., DIEPGEN, T., DIRSCHKA, T., EIGENTLER, T., FLAIG, M., FOLLMANN, M., FRITZ, K., GREINERT, R., GUTZMER, R., HILLEN, U., IHRER, S., JOHN, S. M., KÖLBL, O., KRAYWINKEL, K., LÖSER, C., NASHAN, D., NOOR, S., NOTHACKER, M., PFANNENBERG, C., SALAVASTRU, C., SCHMITZ, L., STOCKFLETH, E., SZEIMIES, R.-M., ULRICH, C., WELZEL, J., WERMKER, K., BERKING, C. & GARBE, C. 2020. S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ – Kurzfassung, Teil 1: Diagnostik, Interventionen bei aktinischen Keratosen, Versorgungsstrukturen und Qualitätsindikatoren. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 18, 275-294.
- HILLEN, U., LEITER, U., HAASE, S., KAUFMANN, R., BECKER, J., GUTZMER, R., TERHEYDEN, P., KRAUSE-BERGMANN, A., SCHULZE, H. J., HASSEL, J., LAHNER, N., WOLLINA, U., ZILLER, F., UTIKAL, J., HAFNER, C., ULRICH, J., MACHENS, H. G., WEISHAUPT, C., HAUSCHILD, A., MOHR, P., PFÖHLER, C., MAURER, J., WOLFF, P., WINDEMUTH-KIESELBACH, C., SCHADENDORF, D. & LIVINGSTONE, E. 2018. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*, 96, 34-43.

- HILLEN, U., ULRICH, M., ALTER, M., BECKER, J. C., GUTZMER, R., LEITER, U., LONSDORF, A., MESSERSCHMIDT, A. & ULRICH, C. 2014. [Cutaneous squamous cell carcinoma: a review with consideration of special patient groups]. *Hautarzt*, 65, 590-9.
- IN, G. K., VAIDYA, P., FILKINS, A., HERMEL, D. J., KING, K. G., RAGAB, O., TSENG, W. W., SWANSON, M., KOKOT, N., LANG, J. E., MENENDEZ, L., DECLERCK, B., KIM, G., HU, J. C., TERANDO, A., JADVAR, H., RICKER, C., MILLER, K. A., PENG, D. H. & WYSONG, A. 2021. PD-1 inhibition therapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis from the University of Southern California. *J Cancer Res Clin Oncol*, 147, 1803-1811.
- JAMBUSARIA-PAHLAJANI, A., KANETSKY, P. A., KARIA, P. S., HWANG, W. T., GELFAND, J. M., WHALEN, F. M., ELENITSAS, R., XU, X. & SCHMULTS, C. D. 2013. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol*, 149, 402-10.
- JAMBUSARIA-PAHLAJANI, A., MILLER, C. J., QUON, H., SMITH, N., KLEIN, R. Q. & SCHMULTS, C. D. 2009. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg*, 35, 574-85.
- KHANSUR, T. & KENNEDY, A. 1991. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer*, 67, 2030-2.
- KREUTER, A., VAN EIJK, T., LEHMANN, P., FISCHER, M., HORN, T., ASSAF, C., SCHLEY, G., HERBST, R., KELLNER, I., WEISBRICH, C., HYUN, J., WIELAND, U., SCHLAAK, M., RÜBBEN, A. & LOMMEL, K. 2015. Electrochemotherapy in advanced skin tumors and cutaneous metastases - a retrospective multicenter analysis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 13, 308-15.
- KRYNITZ, B., EDGREN, G., LINDELÖF, B., BAECKLUND, E., BRATTSTRÖM, C., WILCZEK, H. & SMEDBY, K. E. 2013. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008--a Swedish population-based study. *Int J Cancer*, 132, 1429-38.
- LEITER, U., EIGENTLER, T. & GARBE, C. 2014. Epidemiology of Skin Cancer. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. New York, NY: Springer New York.
- LEITER, U., GUTZMER, R., ALTER, M., ULRICH, C., MEIWES, A., HEPPT, M. V., STEEB, T., BERKING, C., LONSDORF, A. S., SACHSE, M. M., GARBE, C. & HILLEN, U. 2020a. [Cutaneous squamous cell carcinoma]. *Hautarzt*, 71, 597-606.

- LEITER, U., HEPPT, M. V., STEEB, T., AMARAL, T., BAUER, A., BECKER, J. C., BREITBART, E., BREUNINGER, H., DIEPGEN, T., DIRSCHKA, T., EIGENTLER, T., FLAIG, M., FOLLMANN, M., FRITZ, K., GREINERT, R., GUTZMER, R., HILLEN, U., IHRLER, S., JOHN, S. M., KÖLBL, O., KRAYWINKEL, K., LÖSER, C., NASHAN, D., NOOR, S., NOTHACKER, M., PFANNENBERG, C., SALAVASTRU, C., SCHMITZ, L., STOCKFLETH, E., SZEIMIES, R. M., ULRICH, C., WELZEL, J., WERMKER, K., GARBE, C. & BERKING, C. 2020b. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) - short version, part 2: epidemiology, surgical and systemic treatment of cSCC, follow-up, prevention and occupational disease. *J Dtsch Dermatol Ges*, 18, 400-413.
- LEITER, U., KEIM, U., EIGENTLER, T., KATALINIC, A., HOLLECZEK, B., MARTUS, P. & GARBE, C. 2017. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol*, 137, 1860-1867.
- LEITER, U., LOQUAI, C., REINHARDT, L., RAFEI-SHAMSABADI, D., GUTZMER, R., KAEHLER, K., HEINZERLING, L., HASSEL, J. C., GLUTSCH, V., SIROKAY, J., SCHLECHT, N., RÜBBEN, A., GAMBICHLER, T., SCHATTON, K., PFOEHLER, C., FRANKLIN, C., TERHEYDEN, P., HAFERKAMP, S., MOHR, P., BISCHOF, L., LIVINGSTONE, E., ZIMMER, L., WEICHENTHAL, M., SCHADENDORF, D., MEIWES, A., KEIM, U., GARBE, C., BECKER, J. C. & UGUREL, S. 2020c. 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.
- LI, B., CHAN, H. L. & CHEN, P. 2019. Immune Checkpoint Inhibitors: Basics and Challenges. *Curr Med Chem*, 26, 3009-3025.
- LUO, J. L., TONG, W. M., YOON, J. H., HERGENHAHN, M., KOOMAGI, R., YANG, Q., GALENDO, D., PFEIFER, G. P., WANG, Z. Q. & HOLLSTEIN, M. 2001. UV-induced DNA damage and mutations in Hupki (human p53 knock-in) mice recapitulate p53 hotspot alterations in sun-exposed human skin. *Cancer Res*, 61, 8158-63.
- MARTINEZ, L. S., SCHWARTZ, J. S., FRERES, D., FRAZE, T. & HORNIK, R. C. 2009. Patient-clinician information engagement increases treatment decision satisfaction among cancer patients through feeling of being informed. *Patient Educ Couns*, 77, 384-90.
- MAZZARELLA, L., GUIDA, A. & CURIGLIANO, G. 2018. Cetuximab for treating non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther*, 18, 483-493.
- MIGDEN, M. R., KHUSHALANI, N. I., CHANG, A. L. S., LEWIS, K. D., SCHMULTS, C. D., HERNANDEZ-AYA, L., MEIER, F., SCHADENDORF, D., GUMINSKI,

- A., HAUSCHILD, A., WONG, D. J., DANIELS, G. A., BERKING, C., JANKOVIC, V., STANKEVICH, E., BOOTH, J., LI, S., WEINREICH, D. M., YANCOPOULOS, G. D., LOWY, I., FURY, M. G. & RISCHIN, D. 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., RISCHIN, D., SCHMULTS, C. D., GUMINSKI, A., HAUSCHILD, A., LEWIS, K. D., CHUNG, C. H., HERNANDEZ-AYA, L., LIM, A. M., CHANG, A. L. S., RABINOWITS, G., THAI, A. A., DUNN, L. A., HUGHES, B. G. M., KHUSHALANI, N. I., MODI, B., SCHADENDORF, D., GAO, B., SEEBACH, F., LI, S., LI, J., MATHIAS, M., BOOTH, J., MOHAN, K., STANKEVICH, E., BABIKER, H. M., BRANA, I., GIL-MARTIN, M., HOMSI, J., JOHNSON, M. L., MORENO, V., NIU, J., OWONIKOKO, T. K., PAPADOPOULOS, K. P., YANCOPOULOS, G. D., LOWY, I. & FURY, M. G. 2018. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 379, 341-351.
- MOTAPARTHI, K., KAPIL, J. P. & VELAZQUEZ, E. F. 2017. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv Anat Pathol*, 24, 171-194.
- NAVARRETE-DECHENT, C., VENESS, M. J., DROPELMANN, N. & URIBE, P. 2018. Cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy. *G Ital Dermatol Venereol*, 153, 403-418.
- NEWLANDS, C., CURRIE, R., MEMON, A., WHITAKER, S. & WOOLFORD, T. 2016. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*, 130, S125-s132.
- OMURA, G., ANDO, M., SAITO, Y., KOBAYASHI, K., YAMASOBA, T. & ASAKAGE, T. 2016. Comorbidity as predictor poor prognosis for patients with advanced head and neck cancer treated with major surgery. *Head Neck*, 38, 364-9.
- PIERCEALL, W. E., GOLDBERG, L. H., TAINSKY, M. A., MUKHOPADHYAY, T. & ANANTHASWAMY, H. N. 1991. Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Mol Carcinog*, 4, 196-202.
- RENZI, C., CAGGIATI, A., MANNOORANPARAMPIL, T. J., PASSARELLI, F., TARTAGLIONE, G., PENNASILICO, G. M., CECCONI, S., POTENZA, C. & PASQUINI, P. 2007. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol*, 33, 364-9.

- RETTBERG, P. & HORNECK, G. 1999. Intrinsic and extrinsic biomarkers for the assessment of risks from environmental UV radiation. *J Epidemiol*, 9, S78-83.
- RISCHIN, D., KHUSHALANI, N. I., SCHMULTS, C. D., GUMINSKI, A., CHANG, A. L. S., LEWIS, K. D., LIM, A. M., HERNANDEZ-AYA, L., HUGHES, B. G. M., SCHADENDORF, D., HAUSCHILD, A., THAI, A. A., STANKEVICH, E., BOOTH, J., YOO, S. Y., LI, S., CHEN, Z., OKOYE, E., CHEN, C. I., MASTEY, V., SASANE, M., LOWY, I., FURY, M. G. & MIGDEN, M. R. 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.
- SALZMANN, M., LEITER, U., LOQUAI, C., ZIMMER, L., UGUREL, S., GUTZMER, R., THOMS, K. M., ENK, A. H. & HASSEL, J. C. 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, 125-132.
- SCHMITT, A. R., BREWER, J. D., BORDEAUX, J. S. & BAUM, C. L. 2014. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol*, 150, 19-24.
- SCHMITT, J., SEIDLER, A., DIEPGEN, T. L. & BAUER, A. 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.
- STEVENSON, M. L., WANG, C. Q., ABIKHAIR, M., ROUDIANI, N., FELSEN, D., KRUEGER, J. G., PAVLICK, A. C. & CARUCCI, J. A. 2017. Expression of Programmed Cell Death Ligand in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Treatment of Locally Advanced Disease With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*, 153, 299-303.
- STRATIGOS, A., GARBE, C., LEBBE, C., MALVEHY, J., DEL MARMOL, V., PEHAMBERGER, H., PERIS, K., BECKER, J. C., ZALAUDEK, I., SAIAG, P., MIDDLETON, M. R., BASTHOLT, L., TESTORI, A. & GROB, J. J. 2015. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 51, 1989-2007.
- STRATIGOS, A. J., GARBE, C., DESSINIOTI, C., LEBBE, C., BATAILLE, V., BASTHOLT, L., DRENO, B., FARGNOLI, M. C., FORSEA, A. M., FRENARD, C., HARWOOD, C., HAUSCHILD, A., HOELLER, C., KANDOLFSEKULOVIC, L., KAUFMANN, R., KELLENERS-SMEETS, N. W., MALVEHY, J., DEL MARMOL, V., MIDDLETON, M. R., MORENO-RAMIREZ, D., PELLECANI, G., PERIS, K., SAIAG, P., VAN DEN BEUKEN-

- VAN EVERDINGEN, M. H. J., VIEIRA, R., ZALAUDEK, I., EGGERMONT, A. M. M. & GROB, J. J. 2020. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*, 128, 60-82.
- TANVETYANON, T., PADHYA, T., MCCAFFREY, J., KISH, J. A., DECONTI, R. C., TROTTI, A. & RAO, N. G. 2015. Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 37, 840-5.
- THOMPSON, A. K., KELLEY, B. F., PROKOP, L. J., MURAD, M. H. & BAUM, C. L. 2016. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 152, 419-28.
- ULRICH, C., ARNOLD, R., FREI, U., HETZER, R., NEUHAUS, P. & STOCKFLETH, E. 2014. Skin changes following organ transplantation: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int*, 111, 188-94.
- VENESS, M. J. 2005. Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas Radiol*, 49, 365-76.
- VENESS, M. J., MORGAN, G. J., PALME, C. E. & GEBSKI, V. 2005. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope*, 115, 870-5.
- VENESS, M. J., PALME, C. E., SMITH, M., CAKIR, B., MORGAN, G. J. & KALNINS, I. 2003. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes (nonparotid): a better outcome with surgery and adjuvant radiotherapy. *Laryngoscope*, 113, 1827-33.
- WANG, J. T., PALME, C. E., MORGAN, G. J., GEBSKI, V., WANG, A. Y. & VENESS, M. J. 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.
- WAXWEILER, W., SIGMON, J. R. & SHEEHAN, D. J. 2011. Adjunctive radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. *J Surg Oncol*, 104, 104-5.
- WULFF, B. C., KUSEWITT, D. F., VANBUSKIRK, A. M., THOMAS-AHNER, J. M., DUNCAN, F. J. & OBERYSZYN, T. M. 2008. Sirolimus reduces the incidence and progression of UVB-induced skin cancer in SKH mice even with co-administration of cyclosporine A. *J Invest Dermatol*, 128, 2467-73.

9. Erklärung zum Eigenanteil

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

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

Diese Arbeit wurde in der Universitätshautklinik des UKTs unter Betreuung von Frau Professor Dr. U. Leiter-Stöppke durchgeföhrt. Frau Professor Dr. U. Leiter-Stöppke hat das Manuskript kritisch kommentiert und mir Hinweise für die Korrektur gegeben.

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte durch meine Person in Zusammenarbeit mit Teresa Amaral und Miriam Osewold. Die statistische Auswertung wurde ebenfalls von mir selbst in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Amaral vorgenommen.

Tübingen, den 7. Juli 2022

10. Veröffentlichungen

Amaral T, Osewold M, Presser D, Meiwes A, Garbe C, Leiter U (2019) „Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real world data of patient profiles and treatment patterns” Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology JEADV-2019-1624

11. Danksagungen

Ich möchte meiner Doktormutter und Mentorin Prof. Dr. U. Leiter-Stöppke für ihre geduldige Betreuung und Hilfe über den gesamten Zeitraum der Ausarbeitung dieser Arbeit danken. Ohne ihre Unterstützung und ihr Vertrauen in mich wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Ein besonderer Dank auch an meine Kollegin Frau Dr. Teresa Amaral, die mir immer zur Seite stand und mich motiviert hat. Für ihre Kollegialität und Unterstützung bin ich ihr sehr dankbar.

Für die Unterstützung geht auch ein Dank an meine Kollegin Miriam Osewold, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nimmt meine Familie ein, die mich immer unterstützt hat, ebenso geht ein großer Dank an meine Freundin, die immer an mich geglaubt hat.