

Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut

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

Leitlinie (Kurzversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Kapitel 5

Die Therapie der aktinischen Keratose wurde aktualisiert und um neu zugelassene Präparate ergänzt. Das Balance-Sheet wurde weiter nach praktisch relevanten Aspekten überarbeitet.

Kapitel 6

Neu aufgenommen wurden Empfehlungen zur Therapie der Cheilitis actinica. Ablative und arzneimittelgestützte Verfahren werden dargestellt und evidenzbasierte Empfehlungen hierzu abgegeben. Die Therapieoptionen werden in einem Balance-Sheet zusammengefasst.

Kapitel 7

Erstmals wird der M. Bowen in die Leitlinie implementiert. Hier wurde eine Adaptation aus dem Cochrane Review aus 2012 vorgenommen, dieses wurde als Grundlage herangezogen und die Literaturrecherche aktualisiert. Es werden evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapie des M. Bowen gegeben.

Kapitel 8

Die Empfehlungen zur chirurgischen Therapie des Plattenepithelkarzinoms wurden durch einen Algorithmus zur chirurgischen Exzision, Wahl der Sicherheitsabstände, Empfehlungen zur histologischen Schnittrandkontrolle, Empfehlungen zur Nachexzision jeweils unter Berücksichtigung spezieller Risikofaktoren präzisiert und schematisch dargestellt.

Die Empfehlungen zur adjuvanten und postoperativen Radiatio wurden separat dargestellt.

Die Empfehlungen zur Systemtherapie wurden aktualisiert, hierbei wurde auf Änderungen seit der Zulassung von Cemiplimab 08/2019 und auf Alternativen nach Progress und bei Kontraindikationen eingegangen.

Ein Abschnitt zur Palliativmedizin wurde ergänzt.

Kapitel 9

Die Empfehlungen zur Nachsorge des Plattenepithelkarzinoms wurden tabellarisch überarbeitet, die Empfehlungen zur Lymphknotenultraschalluntersuchung auf 6-12-monatige Abstände reduziert. Weiter wurde ergänzt, dass auch bei geringem Rezidivrisiko nicht auf eine Nachsorge verzichtet werden kann, sondern diese auch hier zur Früherkennung von sekundären Plattenepithelkarzinomen der Haut durchgeführt werden soll.

Inhalt

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie	8
1.1 Herausgeber.....	8
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en).....	8
1.3 Finanzierung der Leitlinie	8
1.4 Kontakt.....	8
1.5 Zitierweise.....	8
1.6 Besonderer Hinweis	9
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	9
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	10
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	11
1.9.1 Koordination.....	11
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	11
1.10 Abkürzungsverzeichnis	11
2 Einführung.....	14
2.1 Geltungsbereich und Zweck.....	14
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	14
2.1.2 Adressaten	15
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	16
2.2 Grundlagen der Methodik.....	16
2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	16
3 Epidemiologie und Ätiologie	17
3.1 Epidemiologie der aktinischen Keratose.....	17
3.2 Epidemiologie des invasiven Plattenepithelkarzinoms	17
3.2.1 Inzidenz	17
3.2.2 Mortalität.....	21
3.2.3 Ätiologie und Pathogenese.....	21
3.2.4 Risikofaktor Immunsuppression	22

3.3	Prognostische Faktoren für den Übergang von aktinischer Keratose in ein invasives Plattenepithelkarzinom.....	22
3.4	Prognostische Faktoren für die Metastasierung beim invasiven Plattenepithelkarzinom.....	23
4	Diagnostik	24
4.1	Klassifikation, Definition und Nomenklatur der aktinischen Keratose.....	24
4.2	Klassifikation, Definition und Nomenklatur der Cheilitis actinica	24
4.3	Klassifikation, Definition und Nomenklatur des Plattenepithelkarzinoms in situ (Morbus Bowen).....	25
4.4	Klassifikation, Definition und Nomenklatur des invasiven Plattenepithelkarzinoms	25
4.5	Feldkanzerisierung	32
4.6	Stellenwert nicht-invasiver diagnostischer Verfahren	33
4.7	Gewinnung der Histologie.....	33
4.8	Parameter des histologischen Befundberichtes.....	35
4.9	Ausbreitungsdiagnostik bei invasivem Plattenepithelkarzinom	36
5	Therapie der aktinischen Keratose.....	37
5.1	Literaturrecherche und Studienselektion	37
5.2	Indikationsstellung und natürlicher Krankheitsverlauf	37
5.3	Grundlagen der Therapie.....	37
5.4	Kombinationstherapien	39
5.5	Ablative und physikalische Verfahren.....	40
5.6	Topische arzneimittelgestützte Verfahren	41
5.7	Photodynamische Therapie.....	42
5.8	Therapie bei Immunsuppression und Organtransplantation.....	43
5.9	Andere Interventionen	43
5.10	Zusammenfassende und balancierende Darstellung der zugelassenen Therapieoptionen	44
6	Therapie der Cheilitis actinica	51
6.1	Literaturrecherche und Studienselektion	51

6.2	Indikationsstellung und natürlicher Krankheitsverlauf	51
6.3	Grundlagen der Therapie	51
6.4	Ablative Verfahren.....	52
6.5	Topische arzneimittelgestützte Verfahren	53
6.6	Kombinationstherapien	54
6.7	Zusammenfassende und balancierende Darstellung der zugelassenen Therapieoptionen (Balance Sheet)	55
7	Therapie des Plattenepithelkarzinoms in situ (Morbus Bowen)	58
7.1	Literaturrecherche und Studienselektion	58
7.2	Klinische Charakterisierung und natürlicher Krankheitsverlauf	58
7.3	Indikationsstellung und Therapiemodalitäten.....	58
7.4	Chirurgische Verfahren.....	59
7.5	Destruktive Verfahren.....	59
7.6	Topische arzneimittelgestützte Verfahren	59
7.7	Photodynamische Therapie.....	60
8	Therapie des invasiven Plattenepithelkarzinoms der Haut	61
8.1	Chirurgische Therapie des Primärtumors	61
8.2	Operatives Vorgehen nach R0–Resektion	62
8.3	Wächterlymphknotenbiopsie.....	63
8.4	Prophylaktische und therapeutische Lymphadenektomie.....	63
8.5	Lymphadenektomie im Kopf–Hals–Bereich	64
8.6	Strahlentherapie und postoperative Radiatio	65
8.7	Therapie des lokalen bzw. loko–regionären Rezidivs	66
8.8	Therapie im fortgeschrittenen (lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten) Stadium	67
8.9	Palliativmedizinische Versorgung.....	70
9	Nachsorge und Prävention.....	72
9.1	Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge	72

9.2	Maßnahmen zur Primärprävention von aktinischer Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut.....	75
9.3	Präventive Maßnahmen für spezielle Risikogruppen	75
10	Berufsbedingte Erkrankung an Plattenepithelkarzinom der Haut oder/und aktinischer Keratose.....	76
10.1	Diagnostik und Meldung bei Verdacht auf einen arbeitsbedingten Hautkrebs	76
10.2	Prävention bei beruflichem Hautkrebs.....	77
10.3	Nachsorge bei der BK-Nr. 5103 BKV	77
10.4	Arbeitsmedizinische Vorsorge bei Tätigkeiten im Freien mit intensiver Belastung durch natürliche UV-Strahlung	77
11	Versorgungsstrukturen bei aktinischer Keratose und Plattenepithelkarzinom	78
11.1	Hauttumorzentren.....	78
11.2	Qualitätsindikatoren.....	78
12	Anlagen.....	80
12.1	Änderungen in der Version 2.....	80
13	Anhang	94
13.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	94
13.1.1	Koordination.....	94
13.1.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	94
13.1.3	Arbeitsgruppen.....	97
13.1.4	Patientenbeteiligung	98
13.1.5	Methodische Begleitung	98
13.2	Grundlagen der Methodik.....	99
13.2.1	Schema der Evidenzgraduierung	99
13.2.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	100
13.2.3	Statements	101
13.2.4	Expertenkonsens (EK).....	102
14	Abbildungsverzeichnis	103

15	Tabellenverzeichnis	104
16	Literaturverzeichnis	105

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



Deutsche Dermatologische Gesellschaft
e.V. (DDG)



Arbeitsgemeinschaft Dermatologische
Onkologie (ADO) der Deutschen
Dermatologischen Gesellschaft (DDG)
und der Deutschen Krebsgesellschaft
(DKG)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Kurzversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/022OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des

Gesundheitssystemen ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Kurzversion der S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut. Neben der Kurzversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Langversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie

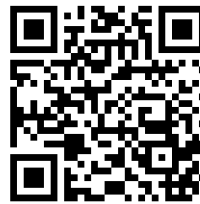
Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>)
- AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-022OL.html>)
- Homepages der beteiligten Fachgesellschaften (www.derma.de; [ADO-Homepage](#))
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Prof. Dr. Carola Berking, Hautklinik, Uniklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen

Prof. Dr. Ulrike Leiter, Zentrum für Dermatookologie, Universitäts-Hautklinik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen

PD Dr. Markus Heppt, Hautklinik, Uniklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen

Prof. Dr. Claus Garbe, Zentrum für Dermatookologie, Universitäts-Hautklinik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen

Redaktion

Sarah Glandien, ADO-Geschäftsstelle, Berlin

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Kapitel 13.1.2](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter/innen sowie beteiligte Patientenvertreter/innen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
5-ALA	5-Aminolävulinsäure
5-FU	5-Fluorouracil
AFXL	Ablative fractional laser
AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Aktinische Keratose
ArbMedVV	Arbeitsmedizinische Versorgungsverordnung
ArbSchG	Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit

Abkürzung	Erläuterung
BK	Berufskrankheit
BKV	Berufskrankheitenverordnung
HNSCC	PEK des Kopf-Hals-Bereichs (head and neck squamous cell carcinoma)
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard Ratio
i.d.R.	In der Regel
IGII	Investigator Global Improvement Index
ILDS	International League of Dermatological Societies
IMB	Ingenolmebutat
IPL	Intense pulsed light
KI	Konfidenzintervall
KIN	Keratinozytäre intraepidermale Neoplasie
LED	Light-emitting diode
LK	Lymphknoten
MAL	Methyl-Aminolävulinat
Mio.	Millionen
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NMSC	Nicht-melanozytärer Hautkrebs
pAIN	Perianale intraepitheliale Neoplasie
PDT	Photodynamische Therapie
PEK	Plattenepithelkarzinom oder spinozelluläres Karzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

Abkürzung	Erläuterung
PGII	Patient Global Improvement Index
PIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
PUVA	Psoralen plus UV-A
RCM	Konfokale Lasermikroskopie
RCT	Randomized Controlled Trial
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SA	Salicylsäure
SED	Standard-Erythemdosis
SUV	Standardized uptake value
Syn.	Synonym
TCA	Trichloressigsäure
TLNS	Target lesion number score
TLR	Toll-like-Rezeptor
u.U.	Unter Umständen
UICC	Union international contre le cancer
UV	Ultraviolett
VAKCC	Veteran Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial
VAS	Visuelle Analogskala
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Das Plattenepithelkarzinom der Haut (PEK) ist nach dem Basalzellkarzinom der häufigste maligne Hauttumor und nimmt mit einer Inzidenzrate von 80-100 pro 100.000 Einwohner zu, in den Jahren 1970-2012 sind die altersstandardisierten Inzidenzraten (europäischer Altersstandard) um das 10-fache angestiegen. Um ein Vielfaches häufiger sind mit aktinischen Keratosen (AK) die Vorstufen des PEK. Eine Aktualisierung und ein Upgrade der beiden bestehenden deutschen Leitlinien zu AK und PEK wurden aus den folgenden Gründen als dringend notwendig angesehen:

- Zunahme der Inzidenz und insgesamt sehr hohe Prävalenz mit vielen Millionen Betroffenen mit AK deutschlandweit
- Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (z.B. neu publizierte Ergebnisse klinischer Studien mit mehreren Neuzulassungen von Therapien)
- Bedarf einer systematischen Aufarbeitung der klinischen Studien bezüglich Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Nachhaltigkeit einer Vielzahl von in der Praxis verwendeten therapeutischen Methoden mit Einordnung nach den Regeln der Evidenz-basierten Medizin
- Einbindung bislang nicht berücksichtigter Themengebiete:

- Nicht-invasive Diagnostik (z.B. optische Kohärenztomographie (OCT), konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie (CLSM))

- UV-induzierter Hautkrebs als Berufskrankheit (Anerkennung BK Nr. 5103 seit 01.01.2015)

- Vereinheitlichung der Klassifizierung

Ziel der S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ ist es, den dermatologisch und onkologisch tätigen Ärzten in Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge dieser Formen des hellen Hautkrebses zur Verfügung zu stellen. Die systematische Darstellung von Studienergebnissen hinsichtlich Nutzen und Risiken soll Ärzte wie auch Patienten in der Entscheidungsfindung unterstützen. Die Leitlinie soll Qualitätsstandards setzen und damit langfristig die Versorgung von Hautkrebspatienten verbessern.

Dabei nimmt die Leitlinie unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:

Epidemiologie und Ätiologie

- Welche prognostischen Faktoren sind bei der AK für den Übergang in ein PEK von Bedeutung?
- Welche prognostischen Faktoren sind für die Metastasierung beim PEK von Bedeutung?

Diagnostik

- Welche Klassifikation, Definition und Nomenklatur soll für die Einteilung des PEK angewendet werden? (klinisch und histologisch)
- Welche Klassifikation, Definition und Nomenklatur soll für die Einteilung der AK angewendet werden? (klinisch und histologisch)
- Wie definiert sich die Feldkanzerisierung (Definition der Begrifflichkeiten)?
- Welche nicht-invasiven diagnostischen Verfahren sind geeignet, die Diagnose von AK und PEK zu stellen?
- Wann, bei welchen Kriterien und wie soll die Gewinnung der Histologie erfolgen?
- Welche Parameter sollten Bestandteile des histologischen Befundberichtes bei AK und PEK sein?
- Welche Ausbreitungsdiagnostik ist bei Patienten mit PEK in welchem Stadium indiziert?

Therapie der aktinischen Keratose

- Welche Therapieformen sind für die Behandlung der AK nach Schweregrad und klinischem Kontext geeignet?
- Für welche Patienten sind welche präventiven Therapiemaßnahmen geeignet?

Therapie des Plattenepithelkarzinoms

- Welche Therapie des Primärtumors wird empfohlen?
- Ist die Entfernung des Wächterlymphknotens indiziert? (In welchen Fällen?)
- Für welche Patienten ist welche Lymphknotendissektion zu empfehlen?
- Für welche Patienten wird eine adjuvante Strahlentherapie bzw. eine postoperative Radiatio (R1;R2) empfohlen?
- Welche Therapie des lokalen bzw. loko-regionären Rezidivs wird empfohlen?
- Welche Therapie wird für Patienten im fernmetastasierten Stadium (First- und Second Line) empfohlen?

Prävention und Nachsorge

- Welche Untersuchungen sind im Rahmen der Nachsorge nach Stadien und in welchen Intervallen indiziert?
- Welche Maßnahmen sind zur Primärprävention von PEK und AK geeignet?
- Welche präventiven Maßnahmen sind speziell für Risikogruppen indiziert?

Berufsbedingte Erkrankungen an Plattenepithelkarzinom oder/und aktinischen Keratosen

- Diagnostik bei Patienten mit berufsbedingter erhöhter UV-Exposition
- Meldung bei Verdacht auf einen berufsbedingten Hautkrebs

2.1.2 Adressaten

Die S3-Leitlinie richtet sich primär an Dermatologen, Chirurgen, Radiologen und Strahlentherapeuten in Klinik und Praxis, Hals-Nasen-Ohrenärzte, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen und andere medizinische Fachrichtungen, die an der Diagnostik und Therapie von Patienten mit AK bzw. PEK beteiligt sind.

Die Leitlinie soll außerdem Hausärzten (hausärztlich tätige Fachärzte für Allgemeinmedizin), Internisten, Gynäkologen, Urologen, internistische Onkologen sowie weiteren Institutionen des Gesundheitswesens (z.B. Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern) zur Information und Orientierung dienen.

Darüber hinaus richtet sich die Leitlinie an Patienten mit AK und/oder PEK der Haut sowie an Patienten, die gefährdet sind, diese Tumoren zu entwickeln, wie ältere Patienten mit hellem Hauttyp, Patienten mit UV-belasteter Haut, Patienten mit berufsbedingt hoher UV-Belastung, immunsupprimierte Patienten (z.B. Organtransplantierte, HIV-Infizierte, schwer chronisch-entzündlich Erkrankte).

Zur Prävention von Hautkrebs gibt es eine gesonderte Leitlinie (siehe <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/>)

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird für 5 Jahre nach dem letzten Update angegeben. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden:

aktinische-keratose@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in 13.2 dargelegt.

2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmenden). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die mit dem AWMF-Formblatt offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>) aufgeführt. Sie wurden durch die Koordinatoren gesichtet, bewertet und anschließend das Vorgehen in der Leitliniengruppe einvernehmlich beschlossen.

Das konkrete Verfahren sowie die Konsequenzen sind ebenfalls im Leitlinienreport aufgeführt.

3 Epidemiologie und Ätiologie

3.1 Epidemiologie der aktinischen Keratose

Zur Epidemiologie der AK gibt es kaum belastbare Daten. Es gibt nur wenige Angaben zur Prävalenz der AK, in Deutschland wurde 2014 die Prävalenz bei 90.800 Arbeitnehmern basierend auf Daten der gesetzlichen Krankenkassen berechnet. Die Prävalenz aller Altersgruppen betrug 2,7% und stieg mit zunehmendem Alter an (11,5% in der Altersgruppe der 60-70-Jährigen). Männer waren mit 3,9% häufiger betroffen als Frauen (1,5%) [1]. In den Niederlanden beträgt die Prävalenz von AK bei über 45-Jährigen 49% für Männer und 28% für Frauen [2]. Green et al. zeigten, dass es mit zunehmendem Alter zu einem Anstieg der Prävalenz kommt, sodass diese bei über 60-jährigen Männern bereits bei 20% und bei über 70-jährigen Männern sogar bei 52% liegt [3], [4]. In der letzten Dekade konnte eine deutliche Zunahme der AK festgestellt werden. Ursache hierfür ist neben ätiologischen Faktoren wie der chronischen UV-Exposition der demografische Wandel mit höherem Anteil der älteren Bevölkerung. Man geht davon aus, dass aktuell in Deutschland 1,7 Mio. Menschen aufgrund von AK in dermatologischer Behandlung sind. Die Anzahl der Patienten, die wirklich an AK erkrankt sind, liegt jedoch wesentlich höher und wird in den nächsten Jahren entsprechend der Bevölkerungsstruktur weiter ansteigen [1]. Patienten mit beruflich bedingter natürlicher UV-Exposition („outdoor worker“) weisen zudem signifikant häufiger AK auf als Personen, die vorwiegend im Büro tätig sind [5]. Diese Beobachtung hat dazu geführt, dass das Vorliegen von AK in bestimmten Berufsgruppen als Berufskrankheit (BK 5103) anerkannt wird.

3.2 Epidemiologie des invasiven Plattenepithelkarzinoms

3.2.1 Inzidenz

Das kutane PEK ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hauttumor und stellt 20% aller nicht-melanozytären Hauttumoren (NMSC) dar [6]. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts sind im Jahr 2014 in Deutschland etwa 29.300 Männer und 20.100 Frauen erstmalig an einem PEK erkrankt. Die Inzidenz des PEK stieg in den letzten 30 Jahren in Deutschland schätzungsweise um das 4-fache an [7], [8], [6]. Der Begriff der „Hautkrebsepidemie“ wurde geprägt, um dieses Phänomen zu illustrieren. Derzeit werden NMSC auch aufgrund ihrer überwiegend ambulant erfolgenden Therapie in Deutschland vermutlich in den meisten Krebsregistern nicht ausreichend vollständig erfasst. Daher liegen keine vollständigen epidemiologischen Daten vor und die oben genannten Schätzungen sind noch mit einer größeren Unsicherheit behaftet [9]. Auch international ist die Datenlage stark eingeschränkt, in vielen Ländern werden NMSC in den Krebsregistern überhaupt nicht erfasst.

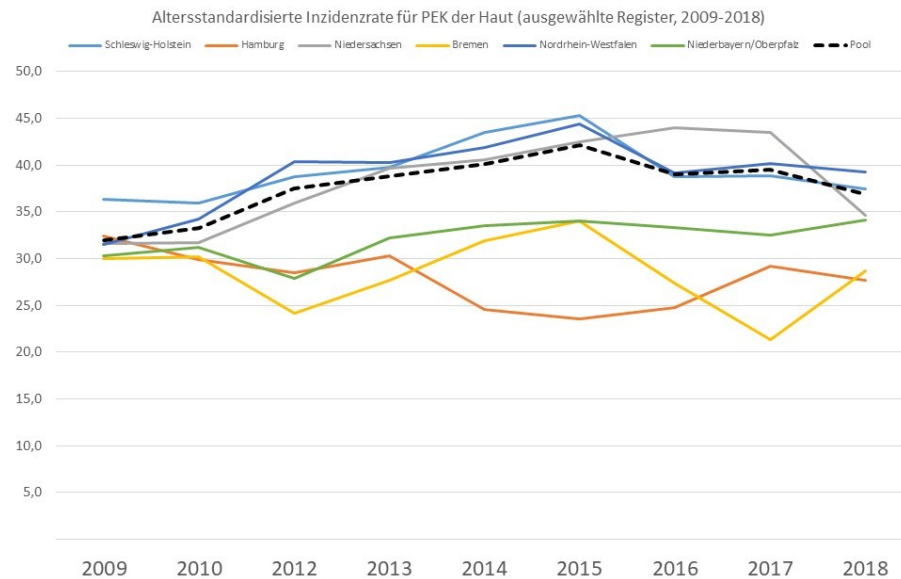


Abbildung 1: Altersstandardisierte Inzidenzrate für PEK der Haut (ausgewählte Register nach Bundesländern, Zeitraum 2009-2018)

Eine Analyse der Deutschen Krebsregisterdaten der Zeiträume 1998-2010 aus 14 Bundesländern zeigt in diesem Zeitraum einen kontinuierlichen Anstieg der altersstandardisierten Inzidenz von NMSC um das 2,4-fache, was einem jährlichen Anstieg von 10,5% pro Jahr bis 2003 entspricht, danach beträgt der jährliche Anstieg 6,7% [9]. Im Bundesland Schleswig-Holstein wurde ein deutlicher Anstieg der Inzidenz bei NMSC in den Jahren 2003-2004 von 81,5/100.000 auf 111,5/100.000 (1998-2000) beobachtet. Das entspricht einer Zunahme von 47% für Frauen und 34% für Männer, was auf das Pilotprojekt des Hautkrebscreenings zurückgeführt wurde [10], [11]. Hierdurch bedingt verbesserten sich die Detektionsraten und führten zu einem Anstieg der Inzidenzraten. Ein anderer Grund für den massiven Anstieg von NMSC mag durch die Verbesserung der Registrierung in den Krebsregistern bedingt sein, deren Ergebnisse sich wahrscheinlich zunehmend aneinander annähern. Jedoch wird in epidemiologischen Krebsregistern definitionsgemäß nicht die gesamte Krankheitslast an NMSC abgebildet, da lediglich der erste Hauttumor in einer bestimmten Histologie als inzidenter Fall gezählt wird und alle weiteren Tumoren des gleichen Typs als Rezidiv klassifiziert werden [9]. Das Auftreten multipler NMSC, Basalzellkarzinom wie PEK ist jedoch häufig [15]. Eine australische Studie konnte zeigen, dass 50% der Patienten weitere Tumoren entwickeln, die meisten davon schon im ersten Jahr nach Primärdiagnose [14].

Aktuelle Daten zur Epidemiologie des PEK wurden für diese Leitlinie vom Robert-Koch-Institut für Deutschland zur Verfügung gestellt. Da nicht von allen Bundesländern Daten zur Inzidenz des PEK über einen längeren Zeitraum verfügbar sind, wurden als belastbar eingeschätzte Daten aus einem Pool von verschiedenen Bundesländern wie Hamburg, Schleswig-Holstein, Bremen, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Rheinland-Pfalz und den Regierungsbezirken Münster (Nordrhein-Westfalen), Niederbayern und Oberpfalz (Bayern) zusammengefasst. Hierauf basierend wurden Inzidenzraten des PEK der Haut über einen Zeitraum von 10 Jahren (2009-2018) dargestellt. Die erfassten altersstandardisierten Inzidenzraten liegen aktuell je nach

Region zwischen 20/100.000 Einwohnern und 37/100.000 Einwohnern pro Jahr (alter Europastandard).

Vergleicht man die Raten im Zeitraum 2009-2013 mit den Raten im Zeitraum 2014-2018, so zeigt sich in manchen Bundesländern ein Zuwachs der Inzidenzraten um bis zu 42%, in einigen Registern wurde kein Zuwachs festgestellt.

Deutlicher noch als bei vielen anderen Krebsarten steigt das Erkrankungsrisiko mit dem Alter an. Im Jahr 2016 erkrankten 21% der über 65-Jährigen an einem PEK. Da der die Zahl älterer Menschen in Deutschland weiter zunimmt, ist alleine aufgrund demografischer Veränderungen mit einer weiteren Zunahme zu rechnen [6]. Die Zahl über 65-Jähriger wird von 17,4 Millionen (2016) auf rund 20 Millionen im Jahr 2025 steigen und somit auch die Inzidenzraten für das kutane PEK (siehe [Abbildung 2](#)).

Tabelle 2: Altersstandardisierte Inzidenzrate für das PEK* der Haut für Regionen mit als ausreichend hoch und stabil eingeschätzter Erfassung (je 100.000 Personen und Jahr, alter Europastandard)

Inzidenz - DMDR (direct method death rate; Europa alt, Alter gesamt)			
	2009-2013	2014-2018	Veränderung
Schleswig-Holstein	38,3	40,8	6%
Hamburg	30,1	26,0	-13,9%
Niedersachsen	35,0	41,0	17%
Bremen	29,5	28,7	-3%
Nordrhein-Westfalen	37,0	41,0	11%
Niederbayern/Oberpfalz	30,1	33,5	12%
Pool	35,7	39,5	11%
* für die Inzidenzrate wird nur das erste Plattenepithelkarzinom der Haut (pro Person) berücksichtigt			

Tabelle 3: Rohe Inzidenzraten sowie hochgerechnete Fallzahlen in Deutschland im Jahr 2014-2018

Altersgruppe	Altersspezifische Inzidenzrate für Poolregister, 2014-2018		Bevölkerung		Hochgerechnete Fallzahlen für 2018	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
0-14	0,0	0,1	5.874.035	5.560.496	3	4
15-19	0,1	0,1	2.015.167	1.882.842	1	1
20-24	0,3	0,2	2.405.359	2.184.102	6	5
25-29	0,5	0,4	2.594.394	2.399.311	13	9
30-34	0,6	0,7	2.853.602	2.684.803	17	20
35-39	2,0	1,7	2.685.997	2.604.046	53	44
40-44	4,0	3,7	2.501.071	2.470.886	101	92
45-49	8,5	8,2	2.587.609	2.567.000	221	210
50-54	15,0	13,5	3.324.451	3.274.279	499	443
55-59	29,2	22,0	3.392.257	3.385.055	992	744
60-64	55,0	34,5	2.823.007	2.909.947	1552	1005
65-69	115,0	63,2	2.323.158	2.555.911	2672	1616
70-74	243,6	117,1	1.786.397	2.034.686	4352	2383
75-79	424,9	183,6	1.642.030	2.030.194	6977	3727
80-84	606,6	254,4	1.401.304	1.961.088	8501	4989
85 plus	799,9	365,5	822.231	1.624.163	6577	5936
gesamt			41.032.069	42.128.809	32537	21228

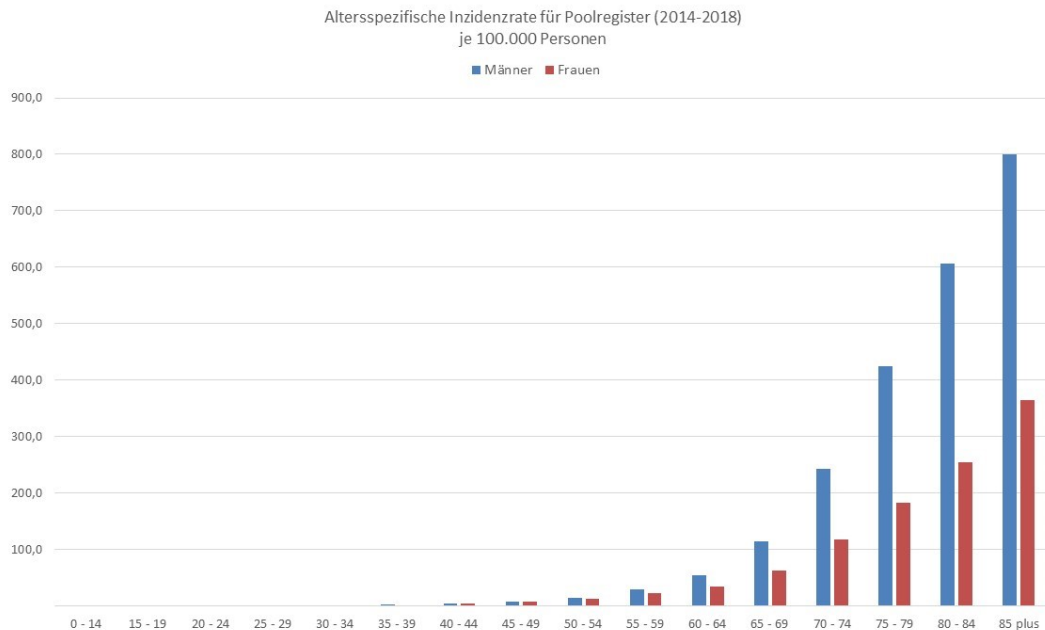


Abbildung 2: Altersspezifische Inzidenzrate für Poolregister (2014-2018) je 100.000 Personen

3.2.2 Mortalität

Die Mortalität der NMSC ist gering und ist in Deutschland in den letzten 25 Jahren weitgehend stabil geblieben [9]. Im Jahr 2015 starben laut offizieller Todesursachenstatistik 464 Männer und 350 Frauen an einem NMSC, der Anteil der PEK ist aufgrund der fehlenden Abbildbarkeit in der ICD-10 unbekannt. Daten des statistischen Bundesamtes beschreiben eine Mortalität von 0,65 für Männer und 0,3 für Frauen in den Jahren 2011-2015, in den Jahren 1991-1995 lag diese bei 0,62 für Männer und 0,27 für Frauen. Verschiedene Publikationen zeigen eine geringe Rate von krankheitsspezifischen im Vergleich zu allgemeinen Todesursachen [13], [14], [12].

3.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung von AK wird vorwiegend durch chronische UV-Exposition, insbesondere gegenüber UV-B, verursacht. Ein Zusammenhang zwischen kumulativer UV-Dosis und dem Auftreten von AK wurde in zahlreichen Studien belegt [5]. Durch UV-Strahlung wird eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53 induziert, die als ursächlich für die Entwicklung von AK gilt.

Die Ätiologie des PEK ist multifaktoriell und beinhaltet neben einer genetischen oder immunologischen Prädisposition primär exogene Auslösefaktoren, allen voran UV-Strahlung. Diese wurde aufgrund ihres onkogenen Potentials von der WHO 2009 in die Gruppe 1 der etablierten Karzinogene aufgenommen [15] und spielt im Kontext der in Deutschland neu etablierten Berufserkrankung BK 5103 des kutanen PEK als kumulative „natürliche UV-Strahlung“ eine Schlüsselrolle. Chemische Karzinogene wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe oder Arsen sind als vollwertige Karzinogene in der Induktion kutaner PEK gesichert.

3.2.4 Risikofaktor Immunsuppression

Epitheliale Hautumoren sind mit großem Abstand die häufigsten malignen Neubildungen nach Organtransplantation und eine typische Langzeitkomplikation chronischer Immunsuppression [16], [17], [18]. Im gut untersuchten Kollektiv organtransplantierten Patienten sind PEK mit über 65-fach gesteigerten Inzidenzen die am häufigsten diagnostizierten Tumoren [17]. Die Inzidenz der in der immunkompetenten, kaukasischen Bevölkerung dominierenden Basalzellkarzinome hingegen ist nach Organtransplantation nur um den Faktor 10 und damit proportional deutlich weniger erhöht [17]. Zudem zeigen auch organtransplantierte Patienten ein deutlich höheres Risiko zur Ausbildung von AK. Die Inzidenz zur Ausbildung von NMSC steigt mit der Anzahl der Jahre unter Immunsuppression und liegt nach 20 Jahren bei 40-60%. Zudem besteht bei Organtransplantierten ein deutlich aggressiveres Wachstumsverhalten der AK mit früher Progression in ein PEK [19].

3.3 Prognostische Faktoren für den Übergang von aktinischer Keratose in ein invasives Plattenepithelkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.1	Die Datenlage für zuverlässige prognostische Faktoren des Übergangs von AK zu PEK ist nicht ausreichend. Im Augenblick können keine belastbaren Werte für die Progressionswahrscheinlichkeit angegeben werden. Folgende klinische Faktoren sind prognostisch ungünstig: <ul style="list-style-type: none"> • Immunsuppression • Therapieresistenz • Feldkanzerisierung 		EK	
3.2	Bestehende klinische und histologische Systeme (z.B. Klassifikation nach Olsen, Graduierung in keratinozytäre intraepidermale Neoplasie 1-3, Zählen von Läsionen) sind prognostisch nicht ausreichend validiert und damit im klinischen Alltag entbehrlich.		EK	

3.4 Prognostische Faktoren für die Metastasierung beim invasiven Plattenepithelkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.3	Als prognostische Faktoren für die Metastasierung bzw. des krankheitsspezifischen Überlebens gelten histopathologische Faktoren (vertikal zu bestimmende Tumordinfiltrationstiefe, Desmoplasie, Differenzierungsgrad, perineurales Wachstum) und klinische Faktoren (Lokalisation, horizontaler Tumordurchmesser, Komorbiditäten wie Immunsuppression).	ST	4	[28] ; [29] ; [30] ; [31] ; [32] ; [33] ; [34] ; [35] ; [36] ; [37] ; [38] ; [39]

Hintergrund

Als prognostische Faktoren für die Metastasierung bzw. des krankheitsspezifischen Überlebens beim kutanen PEK werden folgende Faktoren angesehen:

- vertikale Tumordicke (>6 mm)
- horizontaler Tumordurchmesser (≥ 2 cm)
- histologische Differenzierung (> Grad 3)
- Desmoplasie
- perineurales Wachstum (PNI)
- Lokalisation (Unterlippe, Ohr)
- Immunsuppression (iatrogen oder erkrankungsbedingt).

Diese gelten im Folgenden für die Kapitel Diagnostik, operative und systemische Therapie des PEK und Nachsorge. Die Daten zu prognostischen Faktoren basieren dabei auf überschaubar großen Kollektiven, die in der Regel retrospektiv analysiert wurden. Nur wenige Publikationen zeigen prospektive Daten.

4 Diagnostik

4.1 Klassifikation, Definition und Nomenklatur der aktinischen Keratose

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.1	Die Bezeichnung "aktinische Keratose" soll benutzt werden.		EK	
4.2	Multiple qualitative und quantitative Faktoren integrierende Scores (z.B. AK-FAS, AKASI) verbessern die standardisierte Befunderhebung für die aktinische Keratose.	ST	2	[42]; [43]; [44]

Die AK ist eine klinisch und histomorphologisch fassbare Hautveränderung, die durch eine Vermehrung (Hyperplasie) atypischer epidermaler Keratinozyten geprägt ist, welche keinen basaloiden Phänotyp aufweisen. Multiple Faktoren wie Läsionsanzahl, die Größe der betroffenen Fläche oder die Lokalisation integrierende Scores (z.B. AK-FAS, AKASI) verbessern die standardisierte klinische Befunderhebung für AK sowohl als Ausgangsbefund vor einer Therapieeinleitung als auch im Verlauf zur Evaluation des Therapieansprechens [23], [24], [22]. Die zytomorphologischen und genetischen Alterationen der atypischen Keratinozyten ähneln den Tumorzellen eines invasiven PEK der chronisch lichtexponierten Haut. Derzeit besteht keine hinreichende Evidenz dafür, dass sich histomorphologische Parameter in einer klinischen und / oder therapeutisch relevanten Konsequenz niederschlagen. Insofern erscheint eine detaillierte und umfangreiche Dokumentation von Kriterien jenseits der Nennung der Diagnose und des Subtyps als nicht notwendig und hilfreich.

4.2 Klassifikation, Definition und Nomenklatur der Cheilitis actinica

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.3	Die Cheilitis actinica ist ätiologisch und morphologisch das Pendant der aktinischen Keratose des verhornenden Plattenepithels der Haut am Lippenrot.		EK	

Klinisch manifestiert sich die Cheilitis actinica meist an der Unterlippe und ist geprägt durch eine persistierende trockene Schuppung, Leukoplakie, Atrophie, verwaschen erscheinende Lippenrotgrenze, gelegentlich anhaltende Schwellung und Erythem, persistierende Rhagaden und Ulzerationen.

Zwei oder dreistufige Klassifikationen der Cheilitis actinica haben sich mangels Reproduzierbarkeit und klinischer Konsequenz nicht durchgesetzt.

4.3 Klassifikation, Definition und Nomenklatur des Plattenepithelkarzinoms in situ (Morbus Bowen)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.4	Der Morbus Bowen ist definiert als eine intraepidermale Proliferation hochgradiger atypischer und polymorpher Keratinozyten, welche die gesamte Breite der Epidermis einnimmt. Der Morbus Bowen stellt insofern eine besondere Variante dar, welcher in ein invasives, dann meist in ein bowenoid differenziertes (pleomorphes, gering differenziertes) Plattenepithelkarzinom (Bowenkarzinom) übergehen kann.		EK	

4.4 Klassifikation, Definition und Nomenklatur des invasiven Plattenepithelkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.5	Unter einem Plattenepithelkarzinom der Haut versteht man eine maligne Neoplasie der Keratinozyten der Epidermis. Die Tumoren können unterschiedliche Differenzierungsgrade entwickeln (siehe auch WHO/UICC Klassifikation).		EK	
4.6	Das Plattenepithelkarzinom der Haut geht in den meisten Fällen, aber nicht notwendigerweise aus einer intraepidermalen Proliferation atypischer Keratinozyten hervor.		EK	
4.7	Von einem invasiven Plattenepithelkarzinom der Haut wird gesprochen, wenn histomorphologisch nachweisbar die Basalmembran unterhalb einer intraepithelialen keratinozytären Proliferation in nicht traumatisierter Haut durchbrochen ist.		EK	
4.8	Folgende Varianten des Plattenepithelkarzinoms der Haut können histomorphologisch unterschieden werden (teilweise finden sich diese in der WHO/ UICC Klassifikation wieder): <ul style="list-style-type: none"> • Adenosquamöses Plattenepithelkarzinom der Haut • Akantholytisches (adenoides, pseudoglanduläres) Plattenepithelkarzinom der Haut • Bowen-Karzinom/ bowenoid differenziertes Plattenepithelkarzinom der Haut • Desmoplastisches Plattenepithelkarzinom der Haut 		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	<ul style="list-style-type: none"> • Keratoakanthom-artiges Plattenepithelkarzinom der Haut/ Keratoakanthom • Lymphoepitheliom-artiges Plattenepithelkarzinom der Haut • Pseudovaskuläres (pseudoangiosarkomatöses, pseudoangiomatöses) Plattenepithelkarzinom der Haut • Spindelzelliges (sarkomatoides) Plattenepithelkarzinom der Haut • Verruköses Plattenepithelkarzinom der Haut (Epithelioma cuniculatum) 			
4.9	Die Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms der Haut sollte anhand von histologischen und klinischen Parametern entsprechend den derzeit gültigen TNM-Systemen der UICC oder der AJCC erfolgen.		EK	

Eine spezielle Variante des PEK stellt das Keratoakanthom dar, welches in der Regel einen gutartigen Verlauf nimmt. Die klinische Abgrenzung zum PEK ist unsicher. Obwohl das Keratoakanthom aufgrund seiner raschen Wachstumsprogression und halbkugeligen Wuchsform meist als solches identifiziert wird, ist eine sichere klinische und/oder histologische Differenzierung problematisch und mitunter arbiträr. Charakteristisch sind die Ausbildung eines zentralen Hornpfropfes, hoher Differenzierungsgrad, ausgeprägte Symmetrie, breitbasige Infiltrationsfront. Es kann spontan regredieren. Eine primäre Therapie und eine histologische Aufarbeitung wie bei Vorliegen eines PEK sollten durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für Patientengruppen mit erhöhtem Metastasierungsrisiko.

Das verruköse PEK der Haut stellt eine besonders gut differenzierte Form dar, für das zwar invasives Wachstum, aber selten Fernmetastasierung beschrieben wurde. Dieser histologischen Diagnose werden (nach WHO- / UICC-Klassifikation) auch das Epithelioma cuniculatum, die orale floride Papillomatose und die sogenannten Riesencondylomata (Buschke-Löwenstein) zugeordnet. Noch nicht aufgenommen in die internationale Klassifikation ist das desmoplastische PEK mit hohem Stromaanteil und schmalen Zellsträngen, das ausgeprägt infiltrativ, manchmal auch perineural oder perivaskulär wächst. Dieser Typ ist mit seiner hohen Rezidiv- (ca. 25 %) und Metastasierungspotenz (ca. 10 %) vom Kollektiv der gewöhnlichen PEK abzugrenzen. Bei Patienten, die mit einem selektiven BRAF-Inhibitor (z.B. Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib) behandelt werden, sind ebenfalls regelmäßig Keratoakanthome bevorzugt an chronisch UV-exponierten Arealen beschrieben worden.

Im Übrigen kann die WHO-/UICC-/AJCC-Klassifikation herangezogen werden. Dies bietet sich insbesondere für klinisch sehr große PEK an. Gegenwärtig erscheint eine Klassifizierung für das PEK jedoch noch nicht ausgereift zu sein, da sie nur für einen sehr kleinen Anteil der Tumoren eine differenzierende Information vermitteln kann. Traditionell erfolgt eine klinische Einteilung in Low-Risk-Tumoren von ≤ 20 mm und High-Risk-Tumoren von > 20 mm Tumordurchmesser (klinischer Parameter).

Mehr Evidenz für die Klassifizierung gibt es für die histologisch messbare vertikale Tumordicke. Durch sie ist eine bessere Schätzung des Metastasierungsrisikos möglich. Die Metastasierungsrate liegt beim PEK je nach Kollektiv um 3-6% [21]. Eine Verschlechterung der Prognose wird bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation oder nach hochdosierter Chemotherapie beobachtet. Lokalrezidive sind beim desmoplastischen PEK ca. 20-mal häufiger als beim gewöhnlichen PEK. Lokalrezidive werden als prognostisch schlechtes Zeichen eingestuft. Dabei bleibt offen, ob das Lokalrezidiv selbst zu dieser Verschlechterung beiträgt oder ein Zeichen des aggressiven Wachstumsverhaltens des Tumors darstellt [21].

Tabelle 4: TNM-Klassifikation des PEK der Haut für die Lippenhaut (ohne Lippenrot), den Körperstamm, die oberen Extremitäten und Schultern, die unteren Extremitäten und die Hüfte und das Skrotum (8. Auflage, 2017)

TNM-Klassifikation	
T-Kategorie	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder oberflächliche Knocheninvasion oder perineurale Invasion (PNI) oder tiefe Invasion*
T4a	Tumor mit makroskopischer Knocheninvasion/ Knochenmarksinvasion
T4b	Tumor mit Invasion des Achsenskeletts eingeschlossen Foramina und/oder Beteiligung des vertebrale 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 benennbarer Nerven ohne Beteiligung der Foramina oder der Schädelbasis.</p> <p>Im Falle multipler simultaner Tumoren wird der Tumor mit der höchsten T-Kategorie klassifiziert und die Anzahl abgrenzbarer Tumoren in Klammern angegeben, z.B. T2(5).</p>	
N-Kategorie	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, 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

TNM-Klassifikation			
M-Kategorie			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
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

Tabelle 5: TNM-Klassifikation der PEK des Kopf-Hals-Bereichs nach AJCC / UICC (8. Auflage, 2017)

TNM-Klassifikation	
T-Kategorie	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, 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>	
N-Kategorie (klinisch)	
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, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung

TNM-Klassifikation	
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr 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*
*Das Vorhandensein einer Beteiligung (Invasion) der Haut oder der Weichteile oder klinische Zeichen einer Nervenbeteiligung wird als klinische extranodale Ausbreitung angesehen.	
N-Kategorie (pathologisch)	
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
pN2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, mit extranodaler Ausbreitung oder mehr als 3 cm aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN3b	Metastase(n) in einem Lymphknoten mehr als 3 cm in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung oder in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung
M-Kategorie	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

TNM-Klassifikation			
Die pT-Kategorien entsprechen den T-Kategorien. pM1 bedeutet, dass Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt wurden.			
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

4.5 Feldkanzerisierung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.10	Eine allgemein anerkannte Definition von Feldkanzerisierung existiert nicht. Feldkanzerisierung umfasst ein Hautareal mit mehreren aktinischen Keratosen umgeben von sichtbaren UV-bedingten Hautschäden.		EK	

Feldkanzerisierung wird klinisch definiert als anatomisches Areal mit AK oder an diese angrenzend und sichtbaren sonnenbedingten Hautschäden gekennzeichnet durch wenigstens zwei der folgenden Zeichen: Teleangiektasie, Atrophie, Pigmentstörungen und Schmirgelpapier-artige Oberfläche. Es bleibt unklar, ob eine sichtbare AK eine Voraussetzung für eine Feldkanzerisierung ist [26].

Für Patienten mit diesen Merkmalen und AK wird dabei eine feldgerichtete Therapie oder eine feldgerichtete Therapie in Kombination mit einer läsionsgerichteten Therapie empfohlen. Im Falle klinischer Zeichen der Feldkanzerisierung und fehlender AK im Feld wird empfohlen, edukative oder präventive Maßnahmen zu ergreifen und das Monitoring des Feldes durch die Patienten selbst zu veranlassen [26].

4.6 Stellenwert nicht-invasiver diagnostischer Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.11	Die Diagnosestellung erfolgt durch klinische Untersuchung und Inspektion.		EK	
4.12	Dermatoskopie, konfokale Lasermikroskopie und optische Kohärenztomographie können zur Diagnostik der aktinischen Keratose und des Plattenepithelkarzinoms der Haut bei klinisch unklaren Befunden eingesetzt werden.		EK	

AK bedürfen keiner histologischen Diagnostik, wenn ein typischer klinischer Befund vorliegt. Läsionen, die klinisch nicht eindeutig sind, bei denen Anzeichen auf eine Progression in ein PEK vorhanden sind beziehungsweise deren biologisches Verhalten nicht eingeschätzt werden kann, sollten biopsiert werden. Auch bei AK, die nicht auf eine adäquate Therapie ansprechen, soll eine histologische Diagnostik erfolgen. Die Dermatoskopie ist ein geeignetes Verfahren, bei unklaren Befunden andere Erkrankungen und Tumoren abzugrenzen. Weitere nicht-invasive bildgebende Verfahren sind die konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie und die optische Kohärenztomographie.

4.7 Gewinnung der Histologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.13	Die aktinische Keratose bedarf keiner histologischen Diagnostik, wenn ein typischer klinischer Befund vorliegt.		EK	
4.14	Bei Therapieresistenz und klinisch unklarem Befund soll eine Gewebeprobe gewonnen werden.		EK	
4.15	Bei klinischem Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom der Haut, Cheilitis actinica oder Morbus Bowen soll die Gewinnung einer Histologie auch zur Abgrenzung einer anderen benignen oder malignen Neoplasie erfolgen. Präoperativ sollte der maximale Durchmesser der Neoplasie bei Plattenepithelkarzinom der Haut und Morbus Bowen dokumentiert werden.		EK	
4.16	Je nach klinischer Situation sind Stanzbiopsien, flache Abtragungen ("Shave"-Exzisionen) oder Exzisionsbiopsien geeignet.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.17	Ist das klinische Bild für ein Plattenepithelkarzinom der Haut eindeutig, kann eine komplette Resektion ohne vorherige probebiopsische Abklärung erfolgen.		EK	

Bei klinischem Verdacht auf ein PEK ist die Gewinnung einer Histologie erforderlich. Abhängig von der Tumorgöße und dem Therapieansatz kann eine Punch-, Inzisions- oder Shave-Biopsie durchgeführt oder alternativ der Tumor exzidiert werden [125]. Das klinische Bild eines PEK der Haut kann vielgestaltig sein und entspricht zumeist dem einer hyperkeratotischen Plaque, einem flachen Ulcus mit Randwall oder einem keratotischen Knoten oder Knötchen mit oder ohne Ulzeration. PEK können sich de novo oder aus AK-Vorläufer-Veränderungen wie geröteten oder hyperkeratotischen Makulae und Plaques, AK oder Leukoplakien entwickeln. Nachdem das klinische Erscheinungsbild variabel ist und klinisch-morphologische Überschneidungen mit diversen Entitäten vorliegen, zudem eine Unterscheidung zwischen einem frühinvasiven PEK mit Durchbruch der Basalmembran der Haut und einer hyperkeratotischen AK allein aufgrund des klinischen Bilds nicht möglich ist, sollte vor Therapiebeginn eine histologische Untersuchung veranlasst werden, insbesondere auch zur Abgrenzung einer anderen benignen oder malignen Neoplasie der Haut. Ist der klinische Gesamtkontext eindeutig, ist eine primäre Therapie wie bei Vorliegen eines PEK vertretbar.

Obwohl das Keratoakanthom aufgrund seiner raschen Wachstumsprogression und halbkugeligen Wuchsform klinisch zumeist vom PEK der Haut abgegrenzt werden kann, ist weder eine klinische noch eine histologische Differenzierung sicher. Hier sollten eine histologische Untersuchung und eine primäre Therapie wie bei Vorliegen eines PEK durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere für Patientengruppen mit erhöhtem Metastasierungsrisiko.

4.8 Parameter des histologischen Befundberichtes

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.18	<p>Folgende histomorphologische Varianten sollten bei Vorliegen benannt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atrophe • hypertrophe • akantholytische • pigmentierte • lichenoide • bowenoide <p>aktinische Keratose.</p>		EK	
4.19	<p>Der histologische Befund eines Plattenepithelkarzinoms der Haut soll neben der Diagnose zusätzlich Folgendes enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Tumortyp (bei speziellen Subtypen des Plattenepithelkarzinoms der Haut) • Beschreibung der histologischen Tiefenausdehnung in Bezug auf die anatomische Schichtung (insbesondere ab Level V, entsprechend Infiltration der Subkutis) • Messung der Tiefenausdehnung ab einer Invasionstiefe von 2 mm (entspricht etwa Durchmesser eines 10x Sichtfelds) • im positiven Fall Angabe zum Vorhandensein einer perineuralen Ausbreitung, eines Gefäßeinbruchs oder einer geringen Differenzierung • Vollständigkeit der Resektion des invasiven Tumoranteils 		EK	

Neben der Angabe der histomorphologischen Varianten bei Vorliegen von AK oder PEK ergeben sich die Bestandteile des histologischen Befundberichts im Wesentlichen aus den Risikofaktoren für Rezidiv und Fernmetastasierung (siehe [Kapitel 3.4](#)).

4.9 Ausbreitungsdiagnostik bei invasivem Plattenepithelkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.20	Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms der Haut soll die Erstuntersuchung die Inspektion des gesamten Hautorgans umfassen.		EK	
4.21	Die lokoregionäre Lymphknoten-Sonographie soll bei Verdacht auf lokoregionäre Metastasen durchgeführt werden. Die lokoregionäre Lymphknoten-Sonographie sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren durchgeführt werden.		EK	
4.22	Die Röntgen-Thorax-Untersuchung soll bei Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler oder Fernmetastasierung eines Plattenepithelkarzinoms der Haut nicht als Standard durchgeführt werden.		EK	
4.23	Die Abdomen-Sonographie soll bei Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler oder Fernmetastasierung eines Plattenepithelkarzinoms der Haut nicht als Standard durchgeführt werden.		EK	
4.24	Bei Verdacht auf eine Metastasierung soll eine Schnittbilddiagnostik durchgeführt werden.		EK	

5 Therapie der aktinischen Keratose

5.1 Literaturrecherche und Studienselektion

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

5.2 Indikationsstellung und natürlicher Krankheitsverlauf

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.1	Die Indikation zur Therapie der aktinischen Keratose sollte in Zusammenschau des klinischen Bildes, der Risikofaktoren (z.B. Immunsuppression, kumulative UV-Exposition, Anzahl der Läsionen), Komorbiditäten, Lebenserwartung und des Patientenwunsches gestellt werden.		EK	

5.3 Grundlagen der Therapie

Die Wahl einer geeigneten Behandlung hängt von patienten-, läsions- und therapiespezifischen Faktoren ab [25]. Zu den Patientenfaktoren zählen z.B. Alter, Komorbiditäten, Immunsuppression, Komedikationen, Patientenwunsch und -präferenzen sowie Therapieadhärenz. Unter läsionsbezogenen Aspekten wird die Anzahl von AK, deren Lokalisation (Kapillitium, Gesicht, Extremitäten, Stamm), klinische Beschaffenheit (Graduierung nach Olsen, hyperkeratotische Läsionen) sowie die Größe des betroffenen Felds subsumiert. Hierbei ist in der klinischen Praxis die Grenze zwischen multiplen AK und Feldkanzerisierung nicht immer eindeutig und klar möglich, was durch eine fehlende allgemein anerkannte Definition von Feldkanzerisierung noch erschwert wird (siehe [Kapitel 4.5](#)).

Tabelle 6: Zu berücksichtigende Faktoren bei der Therapieentscheidung von AK*

Patientenbezogene Faktoren	Läsionsbezogene Faktoren	Therapiebezogene Faktoren
Alter	Anzahl der Läsionen	Läsionsgerichteter oder feldgerichteter Therapieansatz
Therapiewunsch	Größe des betroffenen Areals	Therapiemodalität (interventionell, chirurgisch, topisch-medikamentös)
Komorbiditäten	Lokalisation (Kapillitium, Gesicht, Stamm, Extremitäten)	Therapiedauer
Individuelles Risiko und klinische Risikofaktoren (Immunsuppression,	Klinische Beschaffenheit und Begrenzung	Wirksamkeit

Patientenbezogene Faktoren	Läsionsbezogene Faktoren	Therapiebezogene Faktoren
Organtransplantation, Komedikationen)		
Adhärenz / Compliance	Feldkanzerisierung	Nebenwirkungen und Verträglichkeit
Soziales Umfeld und Ressourcen	Therapieresistenz	Selbst- oder Fremdapplikation
Fähigkeit zur korrekten Selbstapplikation	Histologische Risikofaktoren (z.B. basales Proliferationsmuster, proliferierende AK, bowenoide AK, Follikelepithel betroffen)	Höhe und Erstattungsfähigkeit der Therapiekosten
		Zugang zu Therapie
*Tabelle in Anlehnung an [52]		

Tabelle 7: Läsionsgerichtete und feldgerichtete Therapieverfahren bei AK

Primär läsionsgerichtete Verfahren	Primär feldgerichtete Verfahren
Kyrochirurgie	Chemoexfoliation
Kaliumhydroxid 5% Lösung	Dermabrasio
Chirurgische Verfahren	Photodynamische Therapie
Photodynamische Therapie (Pflaster-PDT, "Patch"-PDT)	Topisch arzneimittelgestützte Verfahren* Diclofenac-Natrium 3% Gel 5-Fluorouracil 5% Creme 5-Fluorouracil 4% Creme 5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% Lösung Imiquimod 5% Creme Imiquimod 3,75% Creme Tirbanibulin 1% Salbe
Topisch-medikamentöse Verfahren (5-Fluorouracil mit Salicylsäure 10% Lösung)	Laserverfahren (ablativ)
Laserverfahren (ablativ, nicht-ablativ)	
*in alphabetischer Listung	

Tabelle 8: Therapiedauer der Interventionen für AK

Kurz (<1 Woche)	Mittel (1-6 Wochen)	Lang (≥6 Wochen)
Kryochirurgie	5-Fluorouracil 5% Creme	Diclofenac-Natrium 3% Gel
Chirurgische Verfahren	5-Fluorouracil 4% Creme	5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% Lösung
Chemoexfoliation	Imiquimod 5% Creme	Kaliumhydroxid 5% Lösung
Dermabrasio	Imiquimod 3,75% Creme	
Laserverfahren	Kaliumhydroxid 5% Lösung	
Photodynamische Therapie		
Tirbanibulin 1% Salbe		

5.4 Kombinationstherapien

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.2	Eine primäre oder sequentielle Kombinationstherapie aus verschiedenen feld- oder läsionsgerichteten Verfahren sollte für die aktinische Keratose angeboten werden.	B	1	[63] ; [64] ; [65] ; [66]

Es existiert eine Vielzahl an Interventionen für die Behandlung von AK, die in der klinischen Praxis häufig kombiniert werden. Hierbei liegt die Rationale zugrunde, dass durch eine Kombination aus unterschiedlichen Interventionen die Vorteile der jeweiligen Einzelverfahren genutzt und durch unterschiedliche Wirkmechanismen potenzielle Synergieeffekte erschaffen werden können. Aus der klinischen Erfahrung sind Kombinationstherapien aus einem feldgerichteten und einem ablativen Verfahren gut verträglich. Insbesondere eine läsionsgerichtete Vorbehandlung dicker, hyperkeratotischer AK mit einem ablativen Verfahren kann mit einer nachfolgenden feldgerichteten Therapie kombiniert werden, um sowohl eine effektive und schnelle Behandlung von klinisch manifesten Läsionen mit einer Therapie von subklinischen Veränderungen zu verbinden. Umgekehrt können auch nach einer primär feldgerichteten Therapie noch verbleibende AK mit einer läsionsgerichteten Modalität effektiv nachbehandelt werden.

5.5 Ablative und physikalische Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.3	Kryochirurgie sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen angeboten werden.	B	2	[62]; [67]; [60]; [68]; [69]; [70]; [71]; [72]; [73]
5.4	Eine operative Entfernung (z.B. mittels Kürettage, flacher Abtragung oder Komplettexzision) sollte bei einzelnen aktinischen Keratosen angeboten werden.	EK		
5.5	Chemoexfoliation durch Peelings kann für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	0	3	[65]; [74]
5.6	Kaliumhydroxid 5% Lösung kann für einzelne oder multiple aktinische Keratosen angeboten werden.	0	3	[75]
5.7	Ablative Laserverfahren können für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	0	2	[67]; [72]; [76]
5.8	Nicht-ablative Laserverfahren können für einzelne oder multiple aktinische Keratosen angeboten werden.	EK		

5.6 Topische arzneimittelgestützte Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.9	Diclofenac-Natrium 3% Gel sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen angeboten werden.	B	1	[77]; [78]; [79]; [60]; [80]; [81]; [82]; [83]; [84]; [85]; [86]; [87]; [88]; [89]; [90]; [91]
5.10	Diclofenac-Natrium 3% Gel sollte bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	B	2	[82]; [84]; [86]; [89]
5.11	5-Fluorouracil 5% Creme sollte für einzelne und multiple aktinische Keratosen angeboten werden.	B	1	[79]; [92]; [93]; [67]; [69]; [80]; [76]; [87]; [94]; [95]; [96]
5.12	5-Fluorouracil 5% Creme sollte bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	B	2	[92]; [76]; [97]
5.13	5-Fluorouracil 4% Creme sollte für einzelne und multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	B	2	[98]; [79]
5.14	Es liegt Evidenz für die Wirksamkeit von 5-Fluorouracil 0,5% Creme bei einzelnen und multiplen aktinischen Keratosen vor. Allerdings besteht aktuell in Deutschland keine Zulassung für diese Konzentration.	ST	2	[67]; [80]; [94]; [97]; [99]; [100]; [101]
5.15	5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% in Lösung sollte für einzelne oder multiple aktinischen Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	B	2	[71]; [91]; [102]; [103]
5.16	Ingenolmebutat soll für die Therapie der aktinischen Keratose nicht angeboten werden.	A	2	[67]; [104]; [105]; [106]; [107]; [108]; [109]; [110]; [111]; [112]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.17	Imiquimod 5% Creme sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	B	1	[77]; [79]; [92]; [67]; [60]; [68]; [81]; [96]; [113]; [114]; [115]; [116]; [117]; [118]; [119]
5.18	Imiquimod 3,75% Creme sollte für multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	B	2	[120]; [121]; [122]
5.19	Tirbanibulin 1% Salbe sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	B	2	[123]

5.7 Photodynamische Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.20	Eine photodynamische Therapie mit Rotlicht mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder ihrem Methylester (MAL) sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	B	1	[128]; [67]; [70]; [73]; [80]; [74]; [90]; [95]; [97]; [110]; [129]; [130]; [131]; [132]; [133]; [134]; [135]; [136]; [137]; [138]; [139]; [140]; [141]; [142]; [143]; [144]; [145]; [146]; [147]
5.21	Eine photodynamische Therapie mit natürlichem oder simuliertem Tageslicht mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder ihrem Methylester (MAL) sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	B	1	[148]; [149]; [150]; [111]; [151]; [152]; [153]; [154]; [155]; [156]

5.8 Therapie bei Immunsuppression und Organtransplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.22	Photodynamische Therapie mit Rotlicht mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder ihrem Methylester (MAL) sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunsupprimierten Personen angeboten werden.	B	2	[161] ; [162] ; [157]
5.23	Imiquimod 5% Creme kann für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunsupprimierten Personen angeboten werden. Bei Letzteren ist die fehlende Zulassung zu beachten.	0	2	[161] ; [162] ; [127]
5.24	Diclofenac-Natrium 3% Gel sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunsupprimierten Personen angeboten werden.	B	3	[162] ; [88]

Chronisch medikamentös immunsupprimierte Patienten zeigen gegenüber immunkompetenten Vergleichsgruppen eine signifikant erhöhte Morbidität und auch Mortalität durch die Entwicklung von kutanen PEK [\[31\]](#). Neben einer frühzeitigen Modifikation immunsuppressiver Therapieprotokolle durch Elimination von Azathioprin und Umstellung auf eine mTOR-Inhibitor haltige Immunsuppression, Ausnutzung der präventiven Wirkung von Lichtschutz sowie Vitamin B6 auf die Progression von AK auch bei Immunsupprimierten kommt auch der frühzeitigen Therapie von AK im Sinne einer Sekundärprävention eine gesteigerte Bedeutung zu. Es wurden 4 RCT identifiziert, die eine Flächentherapie von AK bei immunsupprimierten Organtransplantierten untersuchten [\[29\]](#), [\[28\]](#), [\[27\]](#), [\[30\]](#). Eine weitere Studie untersuchte in einer Subgruppenanalyse ebenfalls den Einsatz einer topischen Lotion mit DNA-Reparaturenzymen im Vergleich zu Sonnenschutzfiltern bei OTR [\[32\]](#). Hierbei ist neben der Therapieeffizienz vor allem auch eine mögliche Wechselwirkung der eingesetzten Flächentherapie in Bezug auf die Immunsuppression und der Transplantatsicherheit im Sinne von sichtbaren Abstoßungsreaktionen zu beachten.

5.9 Andere Interventionen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.25	Die Datenlage lässt keine Empfehlungen für die Therapie der aktinischen Keratose mit topischen oder systemischen Retinoiden zu.	ST	2	[67] ; [165] ; [166] ; [167] ; [168]

5.10 Zusammenfassende und balancierende Darstellung der zugelassenen Therapieoptionen

Tabelle 9: Balance-Sheet der ablativen und physikalischen Verfahren

Intervention	TA	Art und Applikation der Intervention	Anatomische Lokalisationen	Effektivität ¹	Nebenwirkungen und Verträglichkeit ²	Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³	Dauer der Behandlung ⁴	Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵	Praktikabilität ⁶		Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage nach Subgruppen ⁷			
									Arzt	Patient	Einzelne AK (1-5)	Multiple AK (≥6)	Feldkanzerisierung	Immunsuppression
Kryochirurgie	L	Ein bis zwei Gefrier-Tau-Zyklen mit flüssigem Stickstoff (-196°C) Kälteexposition der Zielläsionen für 15-60 Sekunden („Weißeln“) Offenes Sprayverfahren Kontaktverfahren (Kryostempel, Kryosonde)	Gesicht, Kapillitium Nacken Stamm Extremitäten	++/+++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 41,9%-88% Patientenbezogene Abheilungsrate: 25%-90,3%	+++	+ / ++	∞	€	++++	+++	↑ 2	↑ 2		
Chirurgische Verfahren ⁶	L	Kürettage ± Elektrokauterisation Flache Abtragung („Shave-Exzision“) Komplette Exzision	Gesicht, Kapillitium Nacken Stamm Extremitäten	+++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	+ / ++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	∞	€-€€	+++	++	↑ EK			↑ EK
Chemoexfoliation	L+F	Ablation von oberen Hautschichten mittels chemischer Agenzien (z.B. Trichloressigsäure, Jessner's-Lösung, Phenol)	Gesicht, Kapillitium Nacken Stamm Extremitäten	++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 31,9% Patientenbezogene Abheilungsrate: 11,8%-92%	++/+++	+++	∞	€-€€	++	++	↔ 3	↔ 3	↔ 3	
Dermabrasio ⁶	L+F	Mechanische Abtragung der obersten Hautschichten bis zur dermoepidermalen Junktionszone	Gesicht, Kapillitium Nacken Stamm Extremitäten	+ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	+ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	∞	€€	+ / ++	+				

Intervention	TA	Art und Applikation der Intervention	Anatomische Lokalisationen	Effektivität 1	Nebenwirkungen und Verträglichkeit ²	Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³	Dauer der Behandlung ⁴	Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵	Praktikabilität ⁶		Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage nach Subgruppen ⁷			
									Arzt	Patient	Einzelne AK (1-5)	Multiple AK (≥6)	Feldkanzerisierung	Immunsuppression
Kaliumhydroxid 5% Lösung (Solcera [®])	L	Einzelne und gut abgrenzbare Läsionen <2 cm Durchmesser Max. 10 Läsionen 1 Zyklus: 2x/d über 14 Tage, dann 14 Tage Pause (max. 3 Zyklen = 12 Wochen) Verfügbarkeit als Medizinprodukt	Gesicht, Kapillitium Nacken Stamm Extremitäten	++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 69,9%-83% patientenbezogene komplette Abheilungsrate: 54,9%	+++	++	☒☒-☒☒☒	€	+++	++++	↔ 3	↔ 3		
Laserverfahren ⁶	L+F	Ablative Laserverfahren (z.B. CO ₂ -Laser, Er:YAG-Laser)	Gesicht, Kapillitium Nacken Stamm Extremitäten	++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 72,4%-91,1% Patientenbezogene Abheilungsrate: 8%-65,3%	++	++/+++	☒	€-€€	+++	++	↔ 2-3	↔ 2-3	↔ 2-3	
	L	Nicht-ablative Laserverfahren ⁶ (z.B. Nd:YAG-Laser, fraktionierter 1540-nm-Laser)		++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	+++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	☒	€-€€	+++	+++	↔ EK	↔ EK		

¹ Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung der läsions- und patientenbezogenen Ansprechraten: + wenig effektiv, ++ mäßig effektiv, +++ effektiv, ++++ sehr effektiv
² Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von Häufigkeit und Schwere von therapievermittelten Nebenwirkungen: + schlecht verträglich/ viele Nebenwirkungen, ++ mäßig verträglich, +++ gut verträglich, ++++ sehr gut verträglich
³ Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von untersucher- und patientenbewerteten Endpunkten wie Dyspigmentierung, Verbesserung von Hyperkeratosen, globale Einschätzung: + schlecht, ++ moderat, +++ gut, ++++ exzellent
⁴ ☒ kurz (<1 Woche), ☒☒ mittel (1-6 Wochen), ☒☒☒ lang (>6 Wochen)
⁵ € <100 Euro, €€ 100-500 Euro, €€€ >500 Euro; nur unmittelbare Behandlungskosten pro durchgeführtem Zyklus wurden berücksichtigt; als Grundlage der topischen arzneimittelgerichteten Verfahren dienen die öffentlichen Apothekenabgabepreise in Deutschland (Stand Augst 2021); den prozeduralen Verfahren wurden die Bewertungen der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ, Stand August 2021) zugrunde gelegt.
⁶ Unter Berücksichtigung von Experteneinschätzungen
⁷ Empfehlungsstärken: Kann ↔, Sollte ↑, Soll ↑↑; Angabe der Evidenzniveaus nach Oxford 2011
⁸ Bei Anwendung der erwähnten Suchstrategie und der genannten Ein- und Ausschlusskriterien
 Abkürzungen: L=läsionsgerichtet, F=feldgerichtet, AK = aktinische Keratose(n), EK = Expertenkonsens, FK = Feldkanzerisierung, RCT = randomisierte, kontrollierte Studie, TA = Therapieansatz

Tabelle 10: Balance-Sheet medikamentöse Interventionen

Intervention	TA	Wirkmechanismus Applikation	Empf. max. Fläche des Behandlungsfelds	Zulassung für anatom. Lokalisationen	Effektivität ¹	Nebenwirkungen und Verträglichkeit ²	Kosm. Ergebnis (Untersucher- und Patient.-bewertung) ³	Dauer der Behandlung ⁴	Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵	Praktikabilität ⁶		Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage nach Subgruppen ⁷			
										Arzt	Patient	Einzelne AK (1-5)	Multiple AK (≥6)	Feldkanze- risierung	Immunsuppression
Diclofenac-Natrium 3% Gel (Solaraze®) (Solacutan®) (Diclofenac acis®) (Diclofenac AbZ®) (Diclofenac-ratiopharm®)	F	Cyclooxygenase-2-Hemmer 2x täglich über 60-90 Tage	8g/d bzw. max. 200 cm ²	Gesicht und Kapillitium	++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 51,8%-81,0% Patienten-bezogene Abheilungsrate: 27%-50%	+++ /++++	+ /+++	☒☒☒	€-€€	++++	++	↑ 1	↑ 1	↑ 2	↑ 3
5-Fluorouracil 5% Creme (Efudix®)	F	Zytostatikum 2x täglich bis zum Erosions-stadium (meist 2-4 Wochen) Auftragen mit Fingerling bzw. Handschuh Abstand zu Nukleosidanaloga (z.B. Brivudin, Sorivudin) mind. 4 Wochen	500 cm ² (ca. 23 x 23 cm)	Gesicht und Kapillitium Nacken Rumpf Extre-mitäten	+++ /++++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 47%-94% Patienten-bezogene Abheilungsrate: 38%-96%	++	++ /++++	☒☒	€	+++	+++	↑ 1	↑ 1	↑ 2	
5-Fluorouracil 4% Creme (Tolak®)	F	Zytostatikum 1x täglich über 4 Wochen Abstand zu Nukleosidanaloga (z.B. Brivudin, Sorivudin) mind. 4 Wochen	Keine (in Studien 240-961 cm ²)	Gesicht und Kapillitium	+++ Patienten-bezogene Abheilungsrate: 80,5%	+++	+++	☒☒	€	+++	+++	↑ 2	↑ 2	↑ 2	
5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% in Lösung (Actikerall®)	F+L	Zytostatikum und Keratolytikum 1x täglich bis die Läsionen vollständig abgeheilt sind (max. 12 Wochen) Abstand zu Nukleosidanaloga (z.B. Brivudin, Sorivudin) mind. 4 Wochen Nicht bei Niereninsuffizienz	25 cm ²	Gesicht und Kapillitium Nacken Rumpf Extremitäten	+++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 39,4%-98,7% Patienten-bezogene Abheilungsrate: 55,4%	+++	+++	☒☒☒	€	+++	++	↑ 2	↑ 2	↑ 2	

Intervention	TA	Wirkmechanismus Applikation	Empf. max. Fläche des Behandlungsfelds	Zulassung für anatom. Lokalisationen	Effektivität ¹	Nebenwirkungen und Verträglichkeit ²	Kosm. Ergebnis (Untersucher- und Patient-bewertung) ³	Dauer der Behandlung ⁴	Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵	Praktikabilität ⁶		Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage nach Subgruppen ⁷			
										Arzt	Patient	Einzelne AK (1-5)	Multiple AK (≥6)	Feldkanzerisierung	Immunsuppression
Ingenolmebutat-Gel (Picato®)	F	Gartenwolfsmilch-Extrakt (zytotoxisch) 0,015% (Gesicht und Kapillitium): 1x täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 0,050% (Stamm, Extremitäten): 1x täglich an 2 aufeinanderfolgenden Tagen	25 cm ²	Gesicht und Kapillitium Nacken Rumpf Extremitäten	+++ Gesicht/ Kopfhaut: Läsionsbezogene Abheilungsrate: 62,9%-87,2% Patienten-bezogene Abheilungsrate: 36,4%-61,6% Extremitäten/ Stamm: Läsionsbezogene Abheilungsrate: 73%-100% Patienten-bezogene Abheilungsrate: 22%-54,4%	+ (erhöhte Inzidenz von Hauttumoren in Behandlungsfeldern)	++	100	€	+++	+++	↓↓↓ 2	↓↓↓ 2	↓↓↓ 2	↓↓↓ 2
Imiquimod 3,75% Creme (Zyclara®)	F	Toll-like-Rezeptor-7-Agonist 1x täglich über 2 Wochen, 2 Wochen Pause, 1x täglich über 2 Wochen (Intervalltherapie), abends vor dem Zubettgehen auftragen pro Anwendung bis zu 2 Beutel mit je 250 mg Imiquimod-Creme pro Beutel	Keine Behandlungsfläche ist das ganze Gesicht bzw. die gesamte unbehaarte Kopfhaut	Gesicht und Kapillitium	+++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 34,0%-81,8%	+++	+++	100	€€	+++	+++		↑ 2	↑ 2	
Imiquimod 5% Creme (Aldara®)	F	Toll-like-Rezeptor-7-Agonist 3x wöchentlich über 4 Wochen, bei Restläsionen über weitere 4 Wochen (max. 8 Wochen), abends vor dem Zubettgehen auftragen (mind. 8 h belassen)	Maximale Dosis ist der Inhalt eines Beutels (250 mg)	Gesicht und Kapillitium	+++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 45,1%-93,6% Patientenbezogene Abheilungsrate: 24%-85%	+++	+++	100	€€	+++	+++	↑ 1	↑ 1	↑ 1	↔ 2 OLU

Intervention	TA	Wirkmechanismus Applikation	Empf. max. Fläche des Behandlungsfelds	Zulassung für anatom. Lokalisationen	Effektivität ¹	Nebenwirkungen und Verträglichkeit ²	Kosm. Ergebnis (Untersucher- und Patient.-bewertung) ³	Dauer der Behandlung ⁴	Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵	Praktikabilität ⁶		Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage nach Subgruppen ⁷			
										Arzt	Patient	Einzelne AK (1-5)	Multiple AK (≥6)	Feldkanzerisierung	Immunsuppression
ALA-cPDT: ALA-Nanoemulsion (Ameluz®)	F	Vorstufe von Protoporphyrin (Photo-sensibilisator) Vorbehandlung, Auftragen von ALA, Antrocknen für 10 min, Lichtschutzverband, Inkubation für 3 h, Beleuchtung mit geeigneten Rotlichtquellen, ggf. 2. Zyklus nach 12 Wochen	Schichtdicke ca. 1 mm Läsion oder ganze kanzerisierte Felder von bis zu 20 cm ²	Gesicht und Kapillitium Nacken Stamm Extremitäten	+++/ ++++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 58,0%-94,3% Patientenbezogene Abheilungsrate: 50%-91%	++	+++/ ++++	30	€€-€€€	++	++	↑ 1	↑ 1	↑ 1	
ALA-cPDT : ALA-Pflaster (Alacare®)	L	Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Pflaster aufkleben für 4 h, Beleuchtung mit Rotlicht (37 J/cm ²), Johanniskraut mind. 2 Wochen Abstand, alternatives Verfahren, wenn keine Abheilung nach 12 Wochen	1 Pflaster 4 cm ² (mit 8 mg ALA) Läsion max. 1,8 cm Durchmesser (max. 6 Pflaster pro Therapiesitzung)	Gesicht und Kapillitium	+++/ ++++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 63%-89% Patientenbezogene Abheilungsrate: 62%-67%	++	++/ ++++	30	€€-€€€	+++		↑ 1	↑ 1	↑ 1	
MAL-cPDT (Metvix®)	F	Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Vorbehandlung, Auftragen von MAL, luftdichter Verband für 3 h, Beleuchtung mit geeigneten Rotlichtquellen, ggf. 2. Zyklus nach 12 Wochen	Schichtdicke ca. 1 mm Läsion, für Feldkanzerisierung bis zu ungefähr 20 cm ²	Gesicht und Kapillitium	+++/ ++++ Läsionsbezogene Abheilungsrate: 67,1%-90,3% Patientenbezogene Abheilungsrate: 31,4%-78%	++	+++/ ++++	30	€€-€€€	++/ +++	++	↑ 1	↑ 1	↑ 1	↑ 3

Intervention	TA	Wirkmechanismus Applikation	Empf. max. Fläche des Behandlungsfelds	Zulassung für anatom. Lokalisationen	Effektivität ¹	Nebenwirkungen und Verträglichkeit ²	Kosm. Ergebnis (Untersucher- und Patient.-bewertung) ³	Dauer der Behandlung ⁴	Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵	Praktikabilität ⁶		Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage nach Subgruppen ⁷			
										Arzt	Patient	Einzelne AK (1-5)	Multiple AK (≥6)	Feldkanzerisierung	Immunsuppression
ALA-dIPDT (Ameluz®)	F	Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von chemischem Lichtschutzfilter, nach 15 min Vorbehandlung, Auftragen von ALA ohne Okklusion, innerhalb von 30 min. Exposition mit natürlichem Tageslicht für 2 h, ggf. 2. Zyklus nach 12 Wochen	Keine (Dünne Schicht auftragen) Läsion oder ganze kanzerisierte Felder	Gesicht und Kapillitium	+++ Patientenbezogene Abheilungsrate: 27,5%-42,9% Läsionsbezogene Abheilungsrate: 79,7%-79,8%	+++ /++++	+++	∞	€€	++	++++	↑ 1	↑ 1	↑ 1	
MAL-dIPDT (Metvix®) (Luxerm®)	F	Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von chemischem Lichtschutzfilter, nach Antrocknen Vorbehandlung, Auftragen von MAL ohne Okklusion, innerhalb von 30 min. Exposition mit natürlichem oder simuliertem Tageslicht (nur Metvix®) für 2 h, ggf. 2. Zyklus nach 12 Wochen	Keine (Dünne Schicht auftragen) Läsion und/oder Feldkanzerisierung	Gesicht und Kapillitium	+++ Patientenbezogene Abheilungsrate: 27,5%-38,8% Läsionsbezogene Abheilungsrate: 77,2%-89,2%	+++ /++++	+++	∞	€€	++	++++	↑ 1	↑ 1	↑ 1	

Intervention	TA	Wirkmechanismus Applikation	Empf. max. Fläche des Behandlungsfelds	Zulassung für anatom. Lokalisationen	Effektivität ¹	Nebenwirkungen und Verträglichkeit ²	Kosm. Ergebnis (Untersucher- und Patientebewertung) ³	Dauer der Behandlung ⁴	Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵	Praktikabilität ⁶		Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage nach Subgruppen ⁷			
										Arzt	Patient	Einzelne AK (1-5)	Multiple AK (≥6)	Feldkanze- risierung	Immunsuppression
Tirbanibulin (Klysiri®)	F	Topischer Mikrotubuli-Inhibitor 1x/d über 5 aufeinanderfolgende Tage	25 cm ²	Gesicht und Kapillitium	++/+++ Patientenbezogene Abheilungsrate: 44%-54% Läsionsbezogene Abheilungsrate: 76%-82%	+++ /++++	+++	☞	€€	+++	+++	↑ 2	↑ 2	↑ 2	

¹ Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung der läsions- und patientenbezogenen Ansprechraten: + wenig effektiv, ++ mäßig effektiv, +++ effektiv, ++++ sehr effektiv
² Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von Häufigkeit und Schwere von therapievermittelten Nebenwirkungen: + schlecht verträglich/ viele Nebenwirkungen, ++ mäßig verträglich, +++ gut verträglich, ++++ sehr gut verträglich
³ Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von untersucher- und patientenbewerteten Endpunkten wie Dyspigmentierung, Verbesserung von Hyperkeratosen, globale Einschätzung: + schlecht, ++ moderat, +++ gut, ++++ exzellent
⁴ ☞ kurz (<1 Woche), ☞☞ mittel (1-6 Wochen), ☞☞☞ lang (>6 Wochen)
⁵ € <100 Euro, €€ 100-500 Euro, €€€ >500 Euro; nur unmittelbare Behandlungskosten pro durchgeführtem Zyklus wurden berücksichtigt; als Grundlage der topischen arzneimittelgerichteten Verfahren dienen die öffentlichen Apothekenabgabepreise in Deutschland (Stand August 2021); den prozeduralen Verfahren wurden die Bewertungen der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ, Stand August 2021) zugrunde gelegt.
⁶ Unter Berücksichtigung von Experteneinschätzungen
⁷ Empfehlungsstärken: Kann ☞, Sollte ↑, Soll ↑↑; Angabe der Evidenzniveaus nach Oxford 2011
 Abkürzungen: L=läsionsgerichtet, F=feldgerichtet, AK = aktinische Keratose(n), EK = Expertenkonsens, cPDT = photodynamische Therapie in konventioneller Durchführung, dIPDT = photodynamische Therapie mit natürlichem oder simuliertem Tageslicht, OLU = Off-label-Use, TA =Therapieansatz

6 Therapie der Cheilitis actinica

6.1 Literaturrecherche und Studienselektion

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.2 Indikationsstellung und natürlicher Krankheitsverlauf

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.1	Die Indikation zur Therapie der Cheilitis actinica sollte in Zusammenschau des klinischen Bildes, der Risikofaktoren (z.B. Immunsuppression, kumulative UV-Exposition, Befall der gesamten Unterlippe, Befall auch der Oberlippe), Komorbiditäten, Lebenserwartung und des Patientenwunsches gestellt werden.		EK	
6.2	Vor Wahl eines Behandlungsverfahrens sollte eine Biopsie zur diagnostischen Sicherung und zum Ausschluss eines invasiven Plattenepithelkarzinoms erfolgen.		EK	
6.3	Bei klinischem Hinweis auf ein fehlendes oder unvollständiges Therapieansprechen soll eine histologische Kontrolle erfolgen.		EK	

6.3 Grundlagen der Therapie

Zur Therapie der CA stehen nahezu alle wie bei der AK genannten Therapieoptionen zur Verfügung. Allerdings ist aufgrund des häufig auftretenden Befalls der gesamten Lippe i.S. einer Feldkanzerisierung eine feldgerichtete Therapie erforderlich, d.h. die Behandlung der gesamten Lippenregion sollte angestrebt werden. Insofern ist der Einsatz von Behandlungsverfahren, die über längere Zeit zu Beeinträchtigungen wie Ulzeration und Krustenbildung führen, oft für die Patienten schwer tolerabel, weil Sprechen und Nahrungsaufnahme nebst kosmetischer Störung eingeschränkt sein können.

Die in der Literaturrecherche bewerteten Therapieoptionen umfassen überwiegend topische, arzneimittelgestützte Verfahren, da hierzu entsprechende qualitativ höherwertige Studien existieren.

Tabelle 11: Therapieverfahren bei Cheilitis actinica

Ablative Verfahren	Arzneimittelgestützte Verfahren
Chirurgische Verfahren <ul style="list-style-type: none"> • Vermilionektomie (chirurgisch) • Lip-Shave 	Topisch-medikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> • Diclofenac-Natrium 3% • 5-Fluorouracil 5% Creme • Imiquimod 5% und 3,75% Creme
Laserverfahren (ablativ) <ul style="list-style-type: none"> • CO₂-Laser • Er:YAG-Laser 	Photodynamische Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Rotlicht-PDT (ALA, MAL) • Patch-PDT (Pflasterapplikation) (ALA) • Tageslicht-PDT (MAL)
Kryochirurgie	
Chemisches Peeling	

Chirurgische Therapieverfahren sind hoch effektiv in der Behandlung der CA und bieten sich insbesondere bei flächiger Ausbreitung an. Die Vermilionektomie mit Skalpell hat darüber hinaus noch den Vorteil, dass das gesamte Exzidat zur histopathologischen Begutachtung zur Verfügung steht und eine Aussage zum Status der Resektion gemacht werden kann.

6.4 Ablative Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.4	Eine operative Entfernung der Cheilitis actinica (z.B. mittels Vermilionektomie bzw. Lip-Shave mit histologischer Aufarbeitung und Angaben zum Status der Resektion) soll bei flächigem Befall angeboten werden.	A	1	[181] ; [182] ; [183] ; [184] ; [185] ; [186]
6.5	Eine Behandlung der Cheilitis actinica mit ablativen Laserverfahren (CO ₂ , Er:YAG) kann angeboten werden.	0	1	[181] ; [182] ; [183] ; [184] ; [185] ; [187] ; [188] ; [189] ; [190] ; [191]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.6	Die ungenügende Datenlage lässt keine Empfehlungen für die Therapie der Cheilitis actinica mit nicht-ablativen Laserverfahren zu.		EK	
6.7	Die Datenlage zur Kryochirurgie lässt eine abschließende Beurteilung der Therapie der Cheilitis actinica nicht zu.		EK	
6.8	Ein chemisches Peeling soll wegen eines fehlenden Nutznachweises in der Therapie der Cheilitis actinica nicht eingesetzt werden.		EK	

6.5 Topische arzneimittelgestützte Verfahren

Zu den medikamentösen Verfahren gehören die klassischen topischen medikamentösen Anwendungen von Pharmaka sowie die PDT als Kombination aus einem medikamentösen mit einem prozeduralen Verfahren. Hierzu zählen die Pharmaka Diclofenac-Natrium 3% Gel, 5-Fluorouracil 5% Creme, Imiquimod 5% Creme und 3,75% Creme, IMB 0,015% Gel (welches aber nicht besprochen wird, da es in der EMA-Zone nicht mehr zugelassen ist), sowie zur PDT ALA als 20%-ige Zubereitung oder als Pflaster und MAL 16% als Creme.

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.9	Eine Behandlung mit Diclofenac-Natrium 3% Gel kann für Cheilitis actinica angeboten werden.	0	2	[182] ; [183] ; [184] ; [186] ; [192] ; [193] ; [194]
6.10	Die ungenügende Datenlage lässt keine evidenzbasierte Empfehlung für die topische Therapie der Cheilitis actinica mit 5-Fluorouracil zu.		EK	
6.11	Die ungenügende Datenlage lässt keine Empfehlungen für die Therapie der Cheilitis actinica mit Imiquimod 5% Creme oder Imiquimod 3,75% Creme zu.		EK	
6.12	Eine photodynamische Therapie mit Rotlicht und 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder ihrem Methylester (MAL) sollte zur Therapie der Cheilitis actinica angeboten werden.	B	1	[182] ; [183] ; [184] ; [186] ; [195] ; [196] ; [197] ; [198] ; [199] ; [200] ; [201] ; [202]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.13	Methylaminolävulinat (MAL) in Kombination mit natürlichem oder simuliertem Tageslicht (MAL-dIPDT) sollte zur Therapie der Cheilitis actinica angeboten werden.	B	3	[202] ; [203] ; [204]

6.6 Kombinationstherapien

Zusammenfassend zeigen die vorgestellten Kombinationsformen ein gutes Potential für Effektivitätssteigerungen, allerdings ist die Datenlage aktuell noch zu gering, um hier eine Therapieempfehlung auszusprechen.

6.7 Zusammenfassende und balancierende Darstellung der zugelassenen Therapieoptionen (Balance Sheet)

Tabelle 12: Balance Sheet Interventionen bei Cheilitis actinica

Intervention	TA	Wirkmechanismus & Applikation	Effektivität ¹	Nebenwirkungen und Verträglichkeit ²	Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³	Dauer der Behandlung ⁴	Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵	Praktikabilität ⁶		Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage ⁷
								Arzt	Patient	
Ablative Verfahren										
Kryochirurgie	L	Ein bis zwei Gefrier-Tau-Zyklen mit flüssigem Stickstoff (-196°C) Kälteexposition der Zielläsionen für 15-60 Sekunden („Weißeln“) Offenes Sprayverfahren Kontaktverfahren (Kryostempel, Kryosonde)	++/+++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	++	+	∞	€	++++	+++	~ EK
Chirurgische Verfahren mit histologischer Kontrolle ⁶	F	Komplettektomie, Vermilionektomie bzw. Lip-Shave	++++ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	++	++	∞	€-€€	+++	++	↑↑ 1-3
Chirurgische Verfahren ohne histologische Kontrolle ⁶	F	Elektrodesikkation, Dermabrasion	+ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	+	+ / ++	∞	€-€€	+ / ++	+	~ EK
Chemische Peelings	F	Ablation von oberen Hautschichten mittels chemischer Agenzien (z.B. 50% Trichloressigsäure)	+ Abheilungsrate: 30%	+ / ++	++	∞	€-€€	++	++	~ 1-4
Laserverfahren ⁶	F	Ablative Laserverfahren (z.B. CO ₂ -, Erbium-YAG-Laser)	+++ Abheilungsrate: 93,4%	++	++ / +++	∞	€€€	+++	++	↔ 2-3
		Nicht-ablative Laserverfahren ⁶ (z. B. Nd:YAG-Laser, fraktionierter 1540-nm-Laser)	+ (Keine Daten aus RCT verfügbar) ⁸	++	++	∞	€€€	+++	+++	~ EK

Intervention	TA	Wirkmechanismus & Applikation	Effektivität ¹	Nebenwirkungen und Verträglichkeit ²	Kosmetisches Ergebnis (Untersucher- und Patientenbewertung) ³	Dauer der Behandlung ⁴	Unmittelbare Behandlungskosten pro Zyklus ⁵	Praktikabilität ⁶		Empfehlungsstärke und Evidenzgrundlage ⁷
								Arzt	Patient	
MAL-PDT (Metvix®)	F	Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von MAL, Lichtschutz- und Okklusivverband für 3 h, Beleuchtung mit Rotlicht für ca. 10-20 min, ggf. Wdh. nach 4-12 Wochen	+++/ Abheilungsrate: 47%-62,5%	++	+++/ +++	☞	€€-€€€	++/ +++	++	↑ 2-3
DL-MAL-PDT (Luxerm®) (Metvix®)	F	Vorstufe von Protoporphyrin (Photosensibilisator) Auftragen von chemischem Lichtschutzfilter und MAL. Tageslichtexposition für 2 h Bedingungen: >10°C Außentemperatur, wolkenloser bis bedeckter Himmel, kein Regen	+++ Abheilungsrate: 80%-91%	++++	+++	☞	€€	++	++++	↑ 3

¹ Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung der läsions- und patientenbezogenen Ansprechraten (+ = wenig effektiv, ++ = mäßig effektiv, +++ = effektiv, ++++ = sehr effektiv)

² Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von Häufigkeit und Schwere von therapievermittelten Nebenwirkungen (+ = schlecht verträglich/ viele Nebenwirkungen, ++ = mäßig verträglich, +++ = gut verträglich, ++++ = sehr gut verträglich)

³ Semiquantitative Darstellung unter Berücksichtigung von untersucher- und patientenbewerteten Endpunkten wie Dyspigmentierung, Verbesserung von Hyperkeratosen, globale Einschätzung (+ = überwiegend schlecht, ++ = überwiegend moderat, +++ = überwiegend gut, ++++ = überwiegend exzellent)

⁴ ☞ = kurz (<1 Woche), ☞☞ = mittel (1-6 Wochen), ☞☞☞ = lang (>6 Wochen)

⁵ € = <100 Euro, €€ = 100-500 Euro, €€€ = >500 Euro; nur unmittelbare Behandlungskosten pro durchgeführtem Zyklus wurden berücksichtigt; als Grundlage der topisch-medikamentösen Verfahren dienen die öffentlichen Apothekenabgabepreise in Deutschland (Stand August 2021); den prozeduralen Verfahren wurden die Bewertungen der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ, Stand August 2021) zugrunde gelegt.

⁶ unter Berücksichtigung von Experteneinschätzungen

⁷ Empfehlungsstärken: Kann = ⇔, Sollte = ↑, Soll = ↑↑; ~ keine Empfehlung bei unsicherer Datenlage; Angabe der Evidenzniveaus nach Oxford 2011

⁸ Bei Anwendung der erwähnten Suchstrategie und der genannten Ein- und Ausschlusskriterien

Abkürzungen: L=läsionsgerichtet, F=feldgerichtet, AK = aktinische Keratose(n), EK = Expertenkonsens, FK = Feldkanzerisierung, RCT = randomisierte, kontrollierte Studie, TA = Therapieansatz

7 Therapie des Plattenepithelkarzinoms in situ (Morbus Bowen)

7.1 Literaturrecherche und Studienselektion

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.2 Klinische Charakterisierung und natürlicher Krankheitsverlauf

Der Morbus Bowen wurde im Jahr 1912 erstmals durch John Templeton Bowen beschrieben [33] und bezeichnet In-situ-Plattenepithelkarzinome der Haut. Klinisch stellt sich der Morbus Bowen in der Regel als gut abgrenzbare, nicht pigmentierte, erythematöse, teils schuppene oder hyperkeratotische Plaque dar. Die Läsionen zeigen ein langsames Wachstum und sind für gewöhnlich asymptomatisch. Für größere Läsionen wurde Juckreiz als mögliches Symptom beschrieben. Die Größe der Läsionen ist unterschiedlich und korreliert mit der Bestandsdauer. Sie reicht von wenigen Millimetern bis einigen Zentimetern im horizontalen Durchmesser. Meistens handelt es sich um Einzelläsionen; in 10-20% finden sich multiple Läsionen bei einem Patienten. Die Datenlage bezüglich einer möglichen Progression in ein invasives Wachstum ist schlecht und beruht zum Großteil auf älteren Studien [34], [35].

7.3 Indikationsstellung und Therapiemodalitäten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.1	<p>Vor Therapie des Morbus Bowen soll eine Biopsie zum Ausschluss eines invasiven Plattenepithelkarzinoms, einer anderen Neoplasie oder einer entzündlichen Dermatose erfolgen.</p> <p>Bei klinischem Hinweis auf ein fehlendes oder unvollständiges Therapieansprechen soll eine histologische Kontrolle erfolgen.</p>		EK	

Aufgrund des langsamen Wachstums, der guten klinischen Abgrenzbarkeit der Läsionen zu gesunder Haut sowie der zumeist geringen Läsionsanzahl eines Patienten bestehen gute Voraussetzungen für die Therapie des Morbus Bowen. Da der Übergang in ein invasives Wachstum grundsätzlich möglich ist, sollte die Therapie des Morbus Bowen angestrebt werden. Jedoch ist die Studienlage hinsichtlich genauer Progressionszahlen und einer Charakterisierung, von welchen Läsionen ein erhöhtes Risiko ausgeht, schlecht. Eine Risikostratifizierung ist daher nicht möglich.

Im Unterschied zur Therapie der AK ist der Morbus Bowen oftmals von gesunder Haut umgeben, sodass es sich fast ausnahmslos um Läsions-gerichtete Therapieverfahren handelt. Für die Indikationsstellung sind ebenso, wie bei der Therapie der AK, verschiedene Faktoren zu berücksichtigen:

- Patientenbezogen: Alter, Therapiewunsch, Komorbiditäten, individuelles Risiko (Immunsuppression, Organtransplantation), Adhärenz/Compliance, soziales Umfeld und Ressourcen
- Läsionsbezogen: Anzahl der Läsionen, Größe der jeweiligen Läsion, Lokalisation (Kapillitium, Gesicht, Stamm, Extremitäten, genitoanal)
- Therapiebezogen: Therapiemodalität (interventionell, chirurgisch, topisch-medikamentös), Therapiedauer, Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Verträglichkeit, Selbst- oder Fremdapplikation, Therapiekosten, Kosmetik
- Behandlungsbezogen: Erfahrung, technische und instrumentale Voraussetzungen

7.4 Chirurgische Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.2	Eine operative Entfernung des Morbus Bowen (z.B. mittels flacher Abtragung oder Komplettextzision) soll bei einzelnen Läsionen angeboten werden.		EK	

7.5 Destruktive Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.3	Kryochirurgie kann für die Behandlung des Morbus Bowen angeboten werden.		EK	
7.4	Ablative Laserverfahren können zur Behandlung des Morbus Bowen angeboten werden.	0	2	[210]

7.6 Topische arzneimittelgestützte Verfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.5	5-Fluorouracil 5% Creme sollte für die Behandlung des Morbus Bowen angeboten werden.	B	2	[158]; [211]; [212]; [213]
7.6	Imiquimod 5% Creme kann für die Behandlung des Morbus Bowen bei immunkompetenten Personen angeboten werden. Hierbei ist die fehlende Zulassung zu beachten.	0	2	[211]; [214]

7.7 Photodynamische Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.7	Eine photodynamische Therapie mit Rotlicht sollte zur Behandlung des Morbus Bowen in 2 Therapiezyklen innerhalb von 4 Wochen angeboten werden.	B	1	[215] ; [216] ; [217] ; [218] ; [219] ; [158] ; [220] ; [211] ; [212] ; [213] ; [210] ; [70]
7.8	Eine Vortherapie (z.B. mit ablativen fraktionierten Laserverfahren, Microneedling) kann vor Durchführung einer photodynamischen Therapie mit Rotlicht zur Penetrationsverstärkung angeboten werden.	0	2	[215] ; [216] ; [217] ; [93] ; [210]

8 Therapie des invasiven Plattenepithelkarzinoms der Haut

8.1 Chirurgische Therapie des Primärtumors

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.1	Dem untersuchenden Pathologen/Dermatopathologen sollen folgende Risikofaktoren des PEK mitgeteilt werden, wenn sie vorliegen: Rezidiv, Tumordurchmesser >2 cm, Lokalisation Ohr, Lippe oder Schläfe, Immunsuppression und Hinweis auf perineurale Invasion (PNI), keine Verschieblichkeit vom Untergrund.		EK	
8.2	Die chirurgische Therapie des Primärtumors soll nach folgendem Algorithmus (Abbildung 3) erfolgen:		EK	

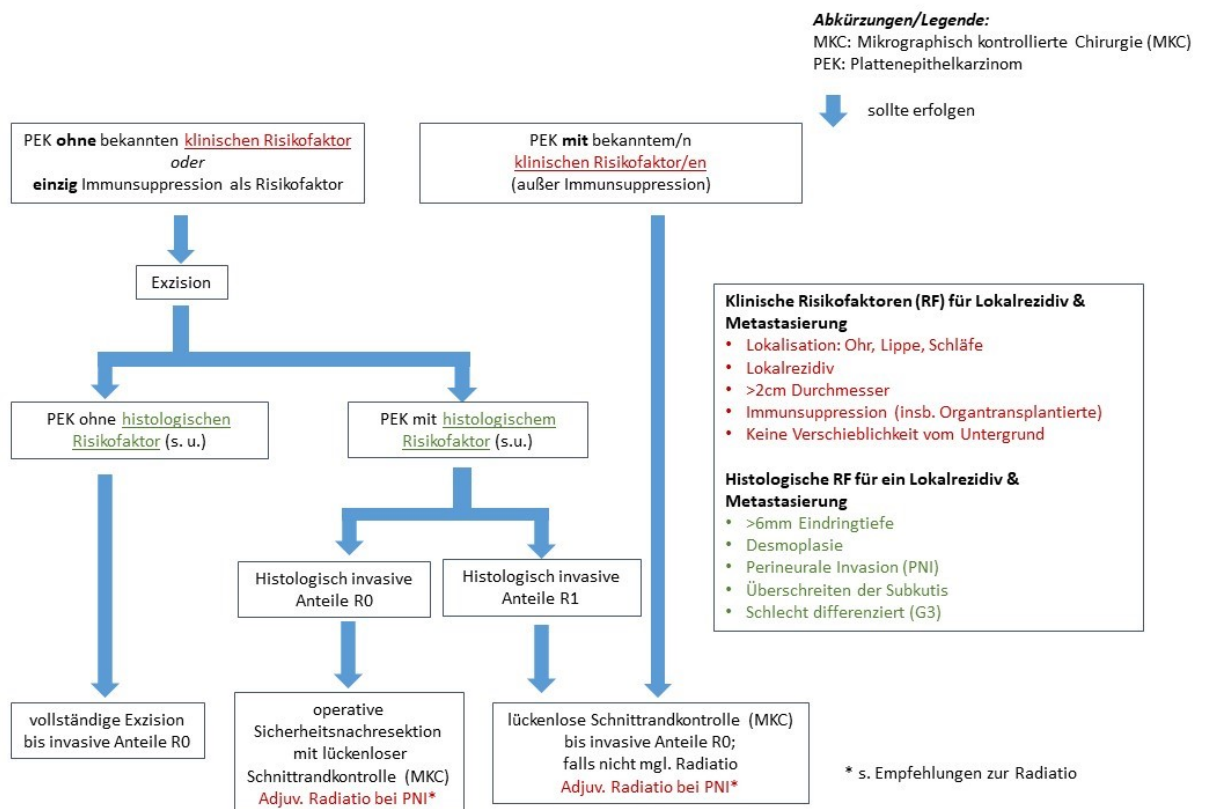


Abbildung 3: Algorithmus chirurgische Therapie

Obwohl es in der Literatur keinen Zweifel daran gibt, dass die chirurgische Entfernung eines Plattenepithelkarzinoms der Haut die Methode der Wahl ist [36], besteht für die genaue Gestaltung der Exzision und der darauffolgenden histologischen Untersuchung nur geringer Konsens.

Bei der Durchsicht der vorhandenen Leitlinien bezüglich der lokalen Therapie des PEK der Haut fällt auf, dass es weiterhin Diskrepanzen gibt hinsichtlich der Beurteilung von Risikofaktoren, die das lokoregionäre Verhalten der PEK beeinflussen und auch hinsichtlich der Modalitäten der lokalen Therapie. Das hängt damit zusammen, dass die vorhandene Literatur zu diesen Themen fast durchweg aus retrospektiven und auch zum Teil kleinen Studien besteht, die oft zu heterogenen Ergebnissen kommen.

Die Kenntnis der Faktoren, die zum lokalen Rezidiv und regionären Metastasierung führen (siehe Kapitel 3.4), ist für die Operationsplanung von Bedeutung. Ein Tumor mit hohem Potential zur lokalen Infiltration ist anders zu behandeln als ein solcher mit geringem Potential.

Detaillierte Informationen über die chirurgische Entfernung des PEK sind in der Langversion der Leitlinie aufgeführt. In [Abbildung 3](#) ist der Algorithmus zur chirurgischen Therapie des Primärtumors aufgeführt.

8.2 Operatives Vorgehen nach R0-Resektion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.3	Solange eine R0-Resektion histologisch nicht bestätigt ist, soll ein Wundverschluss nur erfolgen, wenn die Resektionsränder postoperativ eindeutig zuzuordnen sind (z.B. keine Verschiebelappen).		EK	

Der histologische Befund im Paraffinschnittverfahren steht frühestens am Folgetag nach der Exzision zur Verfügung. Dabei werden auch die Areale subtotaler Exzision mitgeteilt. Die Wahrscheinlichkeit einer subtotalen Exzision steigt proportional mit der Tumorgöße und umgekehrt proportional mit dem Exzisionsabstand. Für die „wide local excision“ (WLE) betragen die Raten der R1-Resektionen nach der Erstexzision zwischen 1-16%, im Mittel bei 6% [39], [40], [41], [42]. Nach MKC ist die Rate höher (bis 43% [20]) wegen der eher kleinen Resektionsabstände. Bei letzterem Verfahren wird international meist das Kryostat-Schnittverfahren angewandt. Eine Nachexzision kann dann zeitnah erfolgen.

Bei ungünstiger Lokalisation oder sehr großen Tumoren empfiehlt es sich, den Defekt bis zum Nachweis tumorfreier Schnittränder noch nicht plastisch zu verschließen. Das gilt insbesondere, wenn lokale Lappenplastiken geplant werden, da durch sie die Randabschnitte des Defektes mitunter verschoben werden können, was die spätere Zuordnung einer Nachexzision erschwert.

8.3 Wächterlymphknotenbiopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.4	Es liegen keine validen Daten zur prognostischen und therapeutischen Wertigkeit der Sentinellymphknotenbiopsie vor.	ST	3	[251] ; [252] ; [253] ; [254]

Derzeit sind keine Daten verfügbar, die einen prognostischen oder therapeutischen Wert der Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) zeigen, daher kann eine generelle Empfehlung zur SLNB nicht ausgesprochen werden. Komplikationen der SLNB (siehe Studien beim Mammakarzinom und Melanom) sind selten (3-5%) und beinhalten primär Lymphödeme, Infektionen, Hämatome, Serome, kutane Lymphfisteln und Nahtdehiszenzen beinhalten [\[46\]](#), [\[43\]](#), [\[260\]](#), [\[45\]](#), [\[47\]](#), [\[48\]](#), [\[49\]](#), [\[50\]](#).

8.4 Prophylaktische und therapeutische Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.5	Eine prophylaktische Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden.	A	3	[264] ; [273] ; [274] ; [275] ; [276]
8.6	Zur Wertigkeit der regionären Lymphadenektomie bei positiver Sentinel-Lymphknotenbiopsie gibt es keine ausreichenden Daten.	ST	3	[264] ; [273] ; [274] ; [275] ; [276]
8.7	Eine regionäre (therapeutische) Lymphadenektomie sollte bei einer klinisch manifesten Lymphknotenmetastase erfolgen.	B	3	[264] ; [273] ; [274] ; [275] ; [276]
8.8	Für eine regionäre therapeutische Lymphadenektomie bei nodaler Metastasierung ist eine Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle beschrieben.	ST	3	[264] ; [273] ; [274] ; [275] ; [276]

Für das kutane PEK ist ein (prospektiver) Nutzen einer prophylaktischen (elektiven) Lymphknotendisektion in Bezug auf krankheitsspezifisches und Gesamtüberleben bisher nicht belegt [\[51\]](#), [\[52\]](#).

Eine therapeutische Lymphknotendisektion soll nur dann erfolgen, wenn bezüglich des Allgemeinzustandes (Operabilität) und im Rahmen des Gesamtkonzeptes ein operatives Vorgehen möglich und sinnvoll erscheint. Dieses setzt die Intention einer R0-Resektibilität der Metastase(n) voraus (lokale Operabilität). Sind allgemeine und lokale Operabilität nicht gegeben, sollte nicht-operativen Therapiemodalitäten im Rahmen einer interdisziplinären Tumorboard-Entscheidung der Vorzug gegeben werden.

8.5 Lymphadenektomie im Kopf-Hals-Bereich

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.9	Im Kopf-Halsbereich besteht kein allgemeiner Konsens über den notwendigen Level der Dissektion.	ST	3	[264] ; [273] ; [274] ; [275] ; [276]

In der Kopf-Hals-Region besteht in der Literatur keine Einigkeit über das Ausmaß einer Lymphknotenausräumung. Entscheidender Faktor ist insbesondere die Lokalisation des Primärtumors.

Für einige wenige Lokalisationen wird ein recht konstanter Lymphabflussbereich beschrieben, so z.B. für den Bereich der Unterlippe der Lymphabfluss in die submentalen und submandibulären Lymphknoten sowie hoch-zervikalen Lymphknoten (Level Ia, Ib und II nach Robbins et al.) [\[53\]](#), [\[54\]](#), [\[55\]](#), [\[56\]](#).

Wenn möglich, sollte eine schonende, sog. selektiv-funktionelle Ausräumung unter Erhalt der funktionell bedeutsamen Strukturen (insbesondere Nerven, Muskeln und Gefäße) erfolgen. Nur bei ausgedehnter Metastasierung werden radikale Dissektionen empfohlen mit dann erhöhter Morbidität. In Analogie zum Mundhöhlenkarzinom sind die Ergebnisse einer selektiven Neck-Dissektion bezüglich Tumorkontrolle, krankheitsspezifischem und Gesamtüberleben denen einer modifiziert-radikalen oder radikalen Neck-Dissektion nicht unterlegen (Adaptation aus der S3-Leitlinie zum Mundhöhlenkarzinom) [\[57\]](#), [\[58\]](#), [\[59\]](#), [\[60\]](#), [\[61\]](#).

8.6 Strahlentherapie und postoperative Radiatio

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.10	Bei lokal nicht in sano resezierbaren Tumoren oder inoperablen Patienten sollte eine Radiotherapie durchgeführt werden.	B	3	[305] ; [306] ; [307] ; [308] ; [309] ; [310]
8.11	Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden bei: <ul style="list-style-type: none"> • R1- bzw. R2-Resektion (bei fehlender Möglichkeit der Nachresektion) • Ausgedehntem Lymphknotenbefall (>1 befallenen Lymphknoten, Lymphknotenmetastase >3cm, Kapseldurchbruch) • Intraparotidalem Lymphknotenbefall 	B	2	[311] ; [312] ; [265] ; [313] ; [314] ; [307] ; [315] ; [316] ; [317] ; [318] ; [319]
8.12	Eine adjuvante Radiotherapie sollte bei Vorliegen einer ausgedehnten Perineuralscheideninfiltration (PNI) durchgeführt werden.	B	2	[311] ; [312] ; [265] ; [313] ; [314] ; [307] ; [315] ; [316] ; [317] ; [318] ; [319]
8.13	Eine adjuvante Radiotherapie kann bei knappem Resektionsrand erwogen werden.	0	2	[311] ; [312] ; [265] ; [313] ; [314] ; [307] ; [315] ; [316] ; [317] ; [318] ; [319]
8.14	Die aktuelle Datenlage lässt keine Empfehlung für eine Kombination einer adjuvanten Radiotherapie mit einer Systemtherapie zu.	ST	2	[320] ; [321] ; [322]

Prospektiv randomisierte Studien, welche die Effektivität einer primären Radiotherapie hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und Überleben der Patienten im Vergleich zu anderen lokalen Therapiemodalitäten vergleichen, liegen nicht vor.

Eine generelle postoperative Radiotherapie des kutanen PEK ist nicht indiziert, sondern sollte nur bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe [Kapitel 3.4](#)) für ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv angeboten werden. Eine postoperative Radiotherapie nach R1- oder R2-Resektion sowie nach knapper Resektion (<2 mm) ohne die Möglichkeit einer Nachresektion wird als obligat angesehen [\[375\]](#) [\[367\]](#) [\[125\]](#) [\[487\]](#) [\[490\]](#).

Liegt eine perineurale Invasion (PNI) vor, besteht eine Indikation für eine postoperative Radiotherapie, da das Lokalrezidivrisiko bei PNI durch eine postoperative Radiotherapie reduziert werden kann [\[372\]](#) [\[491\]](#) [\[375\]](#) [\[125\]](#) [\[373\]](#) [\[497\]](#). Dabei sind das Ausmaß der Infiltration und die Größe des infiltrierte Nervens von Bedeutung.

Für die Kombination von Systemtherapien mit Radiotherapie liegt kein oder kein statistisch signifikanter Benefit bezüglich Gesamtüberleben, krankheitsspezifischem Überleben und Rezidivfreiheit im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie vor.

8.7 Therapie des lokalen bzw. loko-regionären Rezidivs

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.15	Ein lokoregionäres Rezidiv soll, wenn klinisch lokal möglich, chirurgisch entfernt werden.		EK	
8.16	Dabei soll die Mikrographisch kontrollierte Chirurgie (MKC) zur Anwendung kommen.	A	2	[265] ; [242] ; [313] ; [314] ; [307] ; [315] ; [317] ; [318] ; [319] ; [324] ; [325] ; [326] ; [327]
8.17	Falls sich im Verlauf der Resektion eine nicht weiter resektable R1- bzw. R2-Situation ergibt, sollte eine Nachbestrahlung an der R1- bzw. R2-Lokalisation erfolgen (siehe Kapitel 8.6).	B	2	[242] ; [324] ; [325] ; [326] ; [327]
8.18	Bei interdisziplinär festgestellter Inoperabilität sollte eine Strahlentherapie erfolgen (siehe Kapitel 8.6).	B	3	[242] ; [324] ; [325] ; [326] ; [327]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.19	Zur Therapie eines lokalen bzw. lokoregionären Rezidivs sollte die Indikation zur Elektrochemotherapie oder eine Systemtherapie geprüft werden, sofern keine chirurgischen oder strahlentherapeutischen Optionen zur Verfügung stehen.		EK	

Lokalrezidive haben oft eine ausgedehntere, irreguläre subklinische Infiltration als Primärtumoren, die mit der Brotlaib-Histologie nur unzureichend erfasst wird. Desmoplastische PEK rezidivieren häufiger trotz Anwendung einer lückenlosen MKC [70], [38]. Tod an einer lokalen Infiltration ist bei diesem Typ nicht selten [13]. Somit ist bei Rezidiven nach MKC nach chirurgischer Therapie eine Nachbestrahlung empfehlenswert. Insgesamt wird entsprechend der Literatur bei Nachbestrahlung die Rezidivrate verringert und ein längeres rezidivfreies Überleben erreicht, verglichen mit einer alleinigen chirurgischen Therapie [67], [64], [62], [45], [65], [66], [69], [68], [63].

Sollte eine Inoperabilität vorliegen und eine Radiatio nicht möglich sein, kann eine Elektrochemotherapie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle erfolgen, die Ansprechrate wurde mit 46% angegeben [71], [72], [73]. Des Weiteren kann geprüft werden, ob eine Systemtherapie möglich ist (siehe [Kapitel 8.8](#)).

8.8 Therapie im fortgeschrittenen (lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten) Stadium

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.22	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem PEK soll in der Erstlinie eine Immuntherapie mit einem für diese Indikation zugelassenen PD-1-Inhibitor angeboten werden.		EK	
8.23	Bei Progress unter PD-1-Blockade oder bei Kontraindikationen gegen diese Art von Immuntherapie soll eine EGFR-gerichtete Therapie oder Chemotherapie angeboten werden.		EK	
8.20	Im Falle einer (Fern-) Metastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht oder nur mit größeren Einschränkungen der Funktionalität durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, soll die Indikation zur Systemtherapie geprüft werden.		EK	
8.21	Die Indikation zur Systemtherapie sollte in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden.		EK	

Es besteht ein internationaler Konsens darüber, dass metastasierte Hauttumor Erkrankungen im Allgemeinen und fortgeschrittene kutane PEK im Speziellen in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden sollen.

Die Möglichkeit des Einschlusses in klinische Studien sollte in jedem Fall geprüft werden.

Während eine Fernmetastasierung klar durch radiologische Kriterien (RECIST) in der Bildgebung definiert ist, fällt die Definition einer „lokal fortgeschrittenen PEK-Erkrankung“ schwerer. Nur wenn im Tumorboard keine kurative Option (Operation oder Strahlentherapie) gesehen wurde oder diese nur mit größeren Einschränkungen der Funktionalität durchgeführt werden könnte, war ein Studieneinschluss möglich. Vor allem sollte die Sinnhaftigkeit einer Operation im Vergleich zu den Aussichten einer systemischen Therapie sorgfältig abgewogen werden.

Eine international akzeptierte Definition der lokal fortgeschrittenen PEK-Erkrankung gibt es aber bis dato nicht. Beim Basalzellkarzinom wurde kürzlich durch die European Association of Dermato-Oncology (EADO) eine Unterteilung beim fortgeschrittenen Basalzellkarzinom vorgestellt, die 5 Subgruppen unterscheidet. Auch die Deutsche Leitlinie zum Basalzellkarzinom enthält eine Begriffsdefinition für die „lokal fortgeschrittene Erkrankung“. Die EADO erarbeitet derzeit an einer PEK-Datensammlung einen ähnlichen internationalen Expertenkonsensus auch beim fortgeschrittenen PEK.

Daher sollte jeder Patient mit einem fernmetastasierten oder einem lokal fortgeschrittenen PEK in einem interdisziplinären Hauttumorboard vorgestellt und die Lokal- und Systemtherapieoptionen sorgfältig in Bezug auf Nutzen und Risiken abgewogen werden.

Tabelle 13: Laufende Therapiestudien mit dem Einsatz von PD1-Blockern beim kutanen PEK (NBZ=Nachbeobachtungszeit)

Therapie	Linie	Studienphase	Anzahl auswertbare Patienten	Mediane Ansprechdauer (Monate)	Ansprech-raten	Referenz
Cemiplimab	Jede	1	26	nicht erreicht (mediane NBZ 11.1 Monate)	50%	Migden et al., 2018 [334]
Cemiplimab (Kohorte 1, Gewichtsadaptierte Dosis alle 2 Wochen)	Jede	2	59 (mit Metastasen)	nicht erreicht (mediane NBZ 16.5 Monate)	49.2%	Migden et al., 2018 [334] Rischin et al., 2020 [335]

Therapie	Linie	Studienphase	Anzahl auswertbare Patienten	Mediane Ansprechdauer (Monate)	Ansprechraten	Referenz
Cemiplimab (Kohorte 2, Gewichtsadaptierte Dosis alle 2 Wochen)	Jede	2	78 (lokal fortgeschritten)	nicht erreicht (mediane NBZ 9.3 Monate)	44%	Migden et al., 2020 [336]
Cemiplimab (Kohorte 3, fixe Dosis alle 3 Wochen)	Jede	2	56 (mit Metastasen)	nicht erreicht (mediane NBZ 8.1 Monate)	41.1%	Rischin et al., 2020 [335]
Pembrolizumab (CARSKIN)	1.	2	39	nicht erreicht (mediane NBZ 22.4 Monate)	41%	Maubec et al., 2020 [337]
Pembrolizumab	Jede	2	29			NCT02964559
Pembrolizumab + Strahlentherapie	Postoperativ adjuvant	2	37			NCT03057613
Pembrolizumab (Keynote 629)	Jede	2	105	nicht erreicht (mediane NBZ 11.4 Monate)	34%	Grob et al., 2020 [338]

Besteht eine Indikation zur Systemtherapie, dann liegt für PD1-Inhibitoren die beste Datenlage aus allerdings nur unkontrollierten Studien vor (siehe [Tabelle 13](#)). PEK weisen eine sehr hohe Mutationslast auf [\[508\]](#), welche bei anderen Tumorentitäten mit einem Ansprechen auf PD1-Inhibitoren assoziiert sind. Die Ansprechrate auf PD1-Inhibitoren scheint weiter höher zu sein bei Patienten mit fortgeschrittenem PEK auf chronisch lichtgeschädigter Haut (mit hoher Mutationslast) ohne Vorbehandlung, während Vorbehandlung und Primärtumoren auf nicht-lichtexponierter Haut (mit geringerer Mutationslast) niedrigere Ansprechraten zeigen.

Neben den Studien zu den PD-1 Inhibitoren gibt es zumeist ältere Daten für verschiedene Chemotherapien und EGFR-Inhibitoren.

Daten zur Chemotherapie und zur zielgerichteten Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten PEK sind in der Langversion dargestellt. Hier stellt sich das PEK als chemosensitiv dar mit Ansprechraten >50% auf eine Platin-basierte Chemotherapie. Allerdings sollte hier immer eine mögliche Verzerrung berücksichtigt werden, da häufiger erfolgreiche Behandlungen publiziert werden. Die Ansprechraten sind höher bei einer Poly-Chemotherapie oder einer Radiochemotherapie. Allerdings ist die Dauer des Ansprechens häufig unklar und gerade bei den untersuchten Poly-Chemotherapie-Schemata ist mit einer vermehrten Toxizität zu rechnen.

Bezüglich einer Monotherapie mit EGFR-Inhibitoren liegen die Ansprechraten zwischen 25% und 45%, die mediane Ansprechdauer beträgt wenige Monate (progressionsfreies Überleben: ca. 4 Monate, Gesamtüberleben ca. 8 Monate).

Als Besonderheit ist bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem PEK zu beachten, dass es sich häufig um ältere Patienten mit relevanten Komorbiditäten handelt; so ist z.B. eine chronisch-lymphatische Leukämie ein Risikofaktor für eine rasche Progression des PEK oder ein schlechteres Ansprechen.

Unabhängig vom Alter sind Patienten mit Zustand nach Organtransplantation mit einer damit einhergehenden iatrogenen Immunsuppression zu erwähnen. Während bei Nierentransplantierten die Umsetzung der Immunsuppression auf ein mTOR-haltiges-Regime in mehreren Studien einen positiven Effekt in der Primär- und Sekundärprävention neuer epithelialer Hauttumoren hatte, ist der Effekt einer Umstellung auf mTOR-Inhibitoren bei manifesten epithelialen Hauttumoren unklar [74], [75], [76], [77]. Bei inoperablen oder metastasierten PEK kann auch hier eine PD1-Checkpoint-Inhibition diskutiert werden, jedoch besteht hier das Risiko einer Organabstoßung [78].

Zusammengefasst soll aktuell bei einem PEK mit Indikation zur Systemtherapie eine Immuntherapie mit einem PD1-Inhibitor durchgeführt werden, wenn kein Einschluss in eine klinische Studie möglich ist. Derzeit laufen eine Reihe klinischer Studien z.B. mit Kombinationen aus Checkpoint-Blockade und EGFR-Blockade (Avelumab + Cetuximab, AliCe-Studie, EUDRACT-Nummer 2018-001708-12). Bei Progress der Erkrankung unter einer Immuntherapie oder Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie soll die Indikation einer Chemotherapie oder EGFR-gerichteten Therapie geprüft werden. Dabei können auch Schemata in Anlehnung an Therapien des mukosalen PEK des Kopf-Hals-Bereiches bzw. des Mundhöhlenkarzinoms Anwendung finden [44], [79], [80] wie Cetuximab plus Platinderivat [81].

8.9 Palliativmedizinische Versorgung

Für Patienten mit fortgeschrittenem PEK sind die Kommunikation zur Palliation, die Vorstellung möglicher Behandlungskonzepte und Absprache zu realistischen Zielen unerlässlich. Versorgungsstrukturen im Umfeld und im Sinne des Patienten sind zu eruieren.

Durch ein Tumorwachstum bedingte Funktionsverluste, eingeschränkte Mobilität und Stigmatisierung sind zu berücksichtigen. Maligne zerfallende Tumoren betreffen 5-14% der Tumorpatienten. Tumorulzeration, Nekrosen und Superinfektionen verursachen zusätzliche psychische Belastungen [363]. Eine mikrobielle Besiedlung wird durch einen Tumorzerfall begünstigt. Exsudat, Blutungen, Fötör werden zur Bürde [82]. Lokale Maßnahmen können flankierend antitumoral eingesetzt werden [83], [84].

Palliativversorgung ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte, unabhängig der zugrunde liegenden Diagnose, wird auf die erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen [\[85\]](#).

Patienten und Patientinnen mit unheilbaren PEK bedürfen einer palliativen Versorgung; dazu gehören Schmerztherapie und häufig auch ein Wundmanagement. Ernährung und gastrointestinale Beschwerden einschließlich Gewichtsabnahme, Schlafstörungen, Fatigue und körperliche Schwäche sind weitere zugehörige und gängige Themen [\[82\]](#), [\[86\]](#), [\[367\]](#). Abhängig von Tumorlokalisierung, Tumorgröße und dem Ausmaß der Erkrankung können weitere physische und psychische Probleme hinzukommen. Die psychoonkologische Versorgung adressiert psychische, soziale und spirituelle Konflikte. Ängste und Ungewissheit, wie die Krankheit und Sterben verlaufen, können rechtzeitig und Sorgen mindernd in die Kommunikation aufgenommen werden.

9 Nachsorge und Prävention

9.1 Untersuchungen im Rahmen der Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.1	Die Nachsorge von Patienten mit PEK der Haut sollte in risikoadaptierten Intervallen nach folgendem Schema angeboten werden:			
		Jahr 1-2	Jahr 3-5	Jahr 6-10
	Primärtumorstadium			
	Geringes Risiko	6-monatlich	jährlich	-
	Hohes Risiko	3-monatlich	6-monatlich	jährlich
	Immunsupprimierte Patienten	3-monatlich	3-6 monatlich	3-6-monatlich nach Risikoprofil
	Fortgeschrittene Stadien			
	Lokal fortgeschritten/metastasiert	3-monatlich (bis incl. Jahr 3)	3-6 monatlich (Jahr 4-5)	6 monatlich/jährlich
				EK

Um Rezidive und Zweittumoren des PEK frühzeitig zu erkennen, wird eine risikoadaptierte Nachsorge unter der Berücksichtigung prognostischer Faktoren (siehe [3.4](#)) empfohlen.

Da ca. 80% der Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Primärdiagnose auftreten, wird für diesen Zeitraum eine intensivierete Nachsorge befürwortet. Die meisten Rezidive (69%) fanden sich innerhalb des ersten Jahres nach Primärdiagnose, 84% innerhalb der ersten beiden Jahre und 91% in Jahr 1-3. Lokalrezidive traten zu 75% in einem Zeitraum von bis zu 2 Jahren auf und zu 83% innerhalb von 3 Jahren nach Primärdiagnose, jedoch nicht nach mehr als sechs Jahren [\[21\]](#), [\[37\]](#). Bei PEK im Hals-Kopf-Bereich entsteht die überwiegende Mehrheit der parotideal Metastasen innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Diagnose. Daher sollten die Patienten in den Jahren 1-2 nach Primärdiagnose engmaschig nachgesorgt werden. Diese trifft im Besonderen für Patienten mit hohem Rezidivrisiko zu wie Patienten mit Immunsuppression, Organtransplantation und Mehrfachtumoren.

Da der unabhängige prognostische Effekt von Hochrisikofaktoren nicht konsistent berichtet wurde, sollte die Nachsorge auf der individuellen Risikobewertung und

tumor- und patientenbezogenen Merkmalen basieren, unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit mehr als einem Risikofaktor.

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem PEK und nach Operation lokoregionaler Metastasen sollten in den ersten 5 Jahren alle 3 Monate und danach alle 6 Monate Kontrolluntersuchungen erfolgen [82].

Bei Patienten mit hohem Risiko für andere Primärtumore (Immunsuppression, hämatologische Komorbiditäten, genetische Prädisposition, vorheriges multiples PEK), wird eine engmaschige Nachsorge, alle 3 Monate in den ersten 5 Jahren und danach halbjährlich lebenslang empfohlen, abhängig von der Gesamtzahl und der Häufigkeit der Entwicklung neuer Tumore [82].

Zur Sekundärprävention von PEK gehört in der Nachsorge auch die frühzeitige Therapie von Vorläuferläsionen wie AK. Dies spricht für eine Kontrolle in den ersten Jahren nach Primärdiagnose. Im Verlauf kann dann, abhängig von Zahl und Risikofaktoren der Zweitumore, diskutiert werden, die Nachsorge in ein Hautkrebsscreening zu überführen.

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen																																																												
9.2	<p>Folgende Untersuchungsmethoden werden in Abhängigkeit von Risikofaktoren des Primärtumors, Immunsuppression bzw. nach lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Haut nach dem vorliegenden Schema empfohlen*:</p> <table border="1" data-bbox="327 533 1385 1332"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 533 587 674">Stadium</th> <th colspan="3" data-bbox="587 533 826 674">Körperliche Untersuchung</th> <th colspan="3" data-bbox="826 533 1118 674">Lymphknoten-Sonographie</th> <th colspan="3" data-bbox="1118 533 1385 674">Bildgebende Untersuchungen CT, MRT, PET-CT</th> </tr> <tr> <th data-bbox="327 674 587 757">Jahr</th> <th data-bbox="587 674 660 757">1-2</th> <th data-bbox="660 674 734 757">3-5</th> <th data-bbox="734 674 826 757">6-10</th> <th data-bbox="826 674 919 757">1-2</th> <th data-bbox="919 674 1011 757">3-5</th> <th data-bbox="1011 674 1118 757">6-10</th> <th data-bbox="1118 674 1211 757">1-3</th> <th data-bbox="1211 674 1303 757">4-5</th> <th data-bbox="1303 674 1385 757">6-10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 757 587 904">Primärtumore Geringes Risiko</td> <td data-bbox="587 757 660 904">2x</td> <td data-bbox="660 757 734 904">1x</td> <td data-bbox="734 757 826 904">-</td> <td data-bbox="826 757 919 904">0-2x</td> <td data-bbox="919 757 1011 904">-</td> <td data-bbox="1011 757 1118 904">-</td> <td data-bbox="1118 757 1211 904">-</td> <td data-bbox="1211 757 1303 904">-</td> <td data-bbox="1303 757 1385 904">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 904 587 1032">Hochrisiko</td> <td data-bbox="587 904 660 1032">4x</td> <td data-bbox="660 904 734 1032">2x</td> <td data-bbox="734 904 826 1032">1x</td> <td data-bbox="826 904 919 1032">1- 4x***</td> <td data-bbox="919 904 1011 1032">0- 2x***</td> <td data-bbox="1011 904 1118 1032">-</td> <td data-bbox="1118 904 1211 1032">0- /2x**</td> <td data-bbox="1211 904 1303 1032">-</td> <td data-bbox="1303 904 1385 1032">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1032 587 1160">Immunsupprimierte Patienten</td> <td data-bbox="587 1032 660 1160">4x</td> <td data-bbox="660 1032 734 1160">2- 4x</td> <td data-bbox="734 1032 826 1160">2-4x</td> <td data-bbox="826 1032 919 1160">1- 4x***</td> <td data-bbox="919 1032 1011 1160">0- 2x***</td> <td data-bbox="1011 1032 1118 1160">-</td> <td data-bbox="1118 1032 1211 1160">0- 2x**</td> <td data-bbox="1211 1032 1303 1160">-</td> <td data-bbox="1303 1032 1385 1160">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1160 587 1332">Lokal fortgeschritten /metastasiert</td> <td data-bbox="587 1160 660 1332">4x</td> <td data-bbox="660 1160 734 1332">4x</td> <td data-bbox="734 1160 826 1332">2-4x</td> <td data-bbox="826 1160 919 1332">4x</td> <td data-bbox="919 1160 1011 1332">2x</td> <td data-bbox="1011 1160 1118 1332">-</td> <td data-bbox="1118 1160 1211 1332">2x</td> <td data-bbox="1211 1160 1303 1332">-</td> <td data-bbox="1303 1160 1385 1332">-</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="327 1346 1385 1422">*für R0-resezierte Stadien, Geringes Risiko: TD ≤6 mm, ≤4mm bei Desmoplasie, G1-2 Differenzierung, Hohes Risiko, TD > 6mm, >4mm bei Desmoplasie, G3-4 Differenzierung, perineurales Tumorwachstum, immunsupprimierte und Patienten mit Sekundärtumoren, s. Frage I.3.</p> <p data-bbox="327 1435 678 1462">** bei perineuralem Tumorwachstum</p> <p data-bbox="327 1476 694 1503">*** in Abhängigkeit der Risikofaktoren</p>	Stadium	Körperliche Untersuchung			Lymphknoten-Sonographie			Bildgebende Untersuchungen CT, MRT, PET-CT			Jahr	1-2	3-5	6-10	1-2	3-5	6-10	1-3	4-5	6-10	Primärtumore Geringes Risiko	2x	1x	-	0-2x	-	-	-	-	-	Hochrisiko	4x	2x	1x	1- 4x***	0- 2x***	-	0- /2x**	-	-	Immunsupprimierte Patienten	4x	2- 4x	2-4x	1- 4x***	0- 2x***	-	0- 2x**	-	-	Lokal fortgeschritten /metastasiert	4x	4x	2-4x	4x	2x	-	2x	-	-			EK
Stadium	Körperliche Untersuchung			Lymphknoten-Sonographie			Bildgebende Untersuchungen CT, MRT, PET-CT																																																									
Jahr	1-2	3-5	6-10	1-2	3-5	6-10	1-3	4-5	6-10																																																							
Primärtumore Geringes Risiko	2x	1x	-	0-2x	-	-	-	-	-																																																							
Hochrisiko	4x	2x	1x	1- 4x***	0- 2x***	-	0- /2x**	-	-																																																							
Immunsupprimierte Patienten	4x	2- 4x	2-4x	1- 4x***	0- 2x***	-	0- 2x**	-	-																																																							
Lokal fortgeschritten /metastasiert	4x	4x	2-4x	4x	2x	-	2x	-	-																																																							
9.3	Die klinische Untersuchung soll regelmäßig bei allen Patienten nach Plattenepithelkarzinom der Haut im Rahmen der Nachsorge erfolgen und eine Inspektion des gesamten Hautorgans sowie eine Inspektion und Palpation der Primärexzisionsstelle, der In-transit-Strecke und der regionären Lymphknotenstation umfassen.			EK																																																												

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.4	Die Lymphknoten-Sonographie sollte bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko* bzw. bei unklarem Palpationsbefund sowie bei Z.n. lokal fortgeschrittenem und metastasierten Plattenepithelkarzinom der Haut erfolgen. *Hohes Risiko: TD >6mm, >4mm bei Desmoplasie, G3-4 Differenzierung, perineurales Tumorwachstum, Immunsupprimierte und Patienten mit Sekundärtumoren		EK	
9.5	Röntgen-Thorax-Untersuchungen und Abdomensonographie sollten nicht routinemäßig in der Nachsorge erfolgen.		EK	
9.6	Eine Schnittbildgebung sollte zur Abklärung von Rezidiven z.B. mit Verdacht auf Befall funktioneller Strukturen, bei Z.n. lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Haut oder bei V.a. perineurales Tumorwachstum oder metastasensuspekte Befunde erfolgen.		EK	
9.7	Bei allen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Haut (z.B. auch mit einer Tumordicke von $\leq 2,0$ mm ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren) soll eine Nachsorge aufgrund der möglichen Entwicklung von sekundären Hauttumoren erfolgen. Bei der Frequenz der Nachsorge ist auch die Zahl der aktinischen Keratosen sowie der Plattenepithelkarzinome der Haut in der Vorgeschichte zu berücksichtigen.		EK	

Insgesamt kann auf der derzeitigen Datenbasis keine generelle Empfehlung für die jeweilige Untersuchungsmethode ausgesprochen werden, da für das kutane PEK keine belastbaren Studien vorliegen. Studien zum regulären Einsatz von Schnittbildgebung in der Nachsorge des PEK existieren nicht, daher bleibt ihr Einsatz der Abklärung Metastasen-suspakter Befunde vorbehalten. Die Art der zu wählenden Schnittbildgebung in der Abklärung Metastasen-suspakter Befunde richtet sich nach praktischer und ökonomischer Verfügbarkeit und der zu untersuchenden Körperregion.

9.2 Maßnahmen zur Primärprävention von aktinischer Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut

Zu diesem Thema verweisen wir auf die ausführliche S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/>).

9.3 Präventive Maßnahmen für spezielle Risikogruppen

Zu diesem Thema verweisen wir auf die ausführliche S3-Leitlinie „Prävention von Hautkrebs“ (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/>).

10 Berufsbedingte Erkrankung an Plattenepithelkarzinom der Haut oder/und aktinischer Keratose

10.1 Diagnostik und Meldung bei Verdacht auf einen arbeitsbedingten Hautkrebs

Zum 1.1.2015 wurde mit der Novellierung der Berufskrankheitenverordnung (BKV) die Berufskrankheit (BK) Nr. 5103 BKV: „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ als neue Berufskrankheit in die BK-Liste der BKV aufgenommen.

Ärztinnen und Ärzte sind nach § 202 SGB VII gesetzlich zur Anzeige einer Berufskrankheit verpflichtet, wenn im Rahmen einer versicherten beruflichen Tätigkeit der begründete Verdacht besteht, dass eine Berufskrankheit vorliegt. Dies gilt auch für Zahnärztinnen und Zahnärzte sowie für Unternehmerinnen und Unternehmer. Gemeldet werden muss auch dann, wenn die versicherte Person widerspricht. Es kann nur davon abgesehen werden, wenn Gewissheit besteht, dass die Erkrankung bereits gemeldet ist. Der begründete Verdacht auf eine Berufskrankheit kann aber auch (muss aber nicht) von den betroffenen Versicherten, Familie, Freunden u.a. gemeldet werden.

Die ärztliche BK-Anzeige ist zu erstatten, wenn der begründete Verdacht besteht, dass eine Berufskrankheit im Sinne der sog. „BK-Liste“ (Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung (BKV)) vorliegt. Bei der BK-Nr. 5103 BKV ist der Verdacht begründet, wenn an arbeitsbedingt exponierten Körperstellen diagnostiziert wurden:

- ein Plattenepithelkarzinom (PEK) oder
- ein Bowen-Karzinom oder
- deren Vorstufen, AK oder Morbus Bowen.

Die Vorstufen müssen dabei multipel im Sinne der BK-Nr. 5103 BKV auftreten, das heißt mit einer Zahl von mehr als 5 innerhalb von 12 Monaten oder einer Feldkanzerisierung in einem konfluierenden Areal größer als 4 cm².

Darüber hinaus muss eine relevante arbeitsbedingte UV-Exposition durch Arbeiten im Freien bestanden haben. Hierfür reicht zum Zeitpunkt der Meldung eine grobe Schätzung. Der Richtwert ist ein Verhältnis von privater und arbeitsbedingter UV-Exposition. Da die private Dosis mit jedem Lebensjahr steigt, steigt auch die für eine BK-Anerkennung erforderliche arbeitsbedingte UV-Expositionsdauer. Als langjährige Einwirkung im Sinne dieser Berufskrankheit gelten z.B. für ein Alter von

- 50 Jahren-15 Jahre Arbeiten im Freien
- 60 Jahren-18 Jahre Arbeiten im Freien
- 70 Jahren-21 Jahre Arbeiten im Freien
- 80 Jahren-24 Jahre Arbeiten im Freien

Für das Vorliegen eines PEK muss eine histologische Sicherung der Diagnose vorliegen, nicht aber für multiple AK, hier genügt die klinische Diagnostik. Dennoch

wird empfohlen zumindest für eine der vorliegenden AK eine Histologie durchzuführen und diese der BK-Anzeige beizulegen.

Das/die PEK und/oder AK/Feldkanzerisierung müssen an beruflich exponierten Arealen wie z.B. Gesicht, Ohren, Kapillitium, Nacken, Hände und Unterarme lokalisiert sein. In Abhängigkeit von den jeweiligen Außentätigkeiten und den in vielen Fällen mangelhafter oder fehlender Schutzmaßnahmen können aber auch andere Lokalisationen als berufsbedingt in Frage kommen, z.B. der Rücken, wenn regelmäßig ohne Hemd gearbeitet wurde.

Tabelle 14: Übersicht über berufsbedingten Hautkrebs

BK/ Erkrankungsbild	Carcinoma in situ	Plattenepithel- karzinome	Basalzell- karzinome	Maligne Melanome	Angio-/ Fibrosarkome
Arsen BK-Nr. 1108	X	X	X	-	-
Ionisierende Strahlung BK-Nr. 2402	X	X	X	-	X
Teer, Pech usw. BK-Nr. 5102	X	X	X	-	-
Natürliche UV- Strahlung BK-Nr. 5103	X	X	-	-	-
Narben	X	X	X	-	-

10.2 Prävention bei beruflichem Hautkrebs

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.3 Nachsorge bei der BK-Nr. 5103 BKV

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

10.4 Arbeitsmedizinische Vorsorge bei Tätigkeiten im Freien mit intensiver Belastung durch natürliche UV-Strahlung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

11 Versorgungstrukturen bei aktinischer Keratose und Plattenepithelkarzinom

11.1 Hauttumorzentren

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

11.2 Qualitätsindikatoren

Tabelle 15: Qualitätsindikator

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Pathologiebericht

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit folgenden Angaben im histologischen Befundbericht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Tumortyp, • histologische Tiefenausdehnung (Beschreibung u Messung), • perineurale Ausbreitung, • Gefäßeinbruch, • Differenzierungsgrad und • R-Klassifikation invasiver Tumoranteil <p>Nenner: Alle Patienten mit PEK und Exzision</p>	<p>Empfehlung 4.17 Der histologische Befund eines PEK soll neben der Diagnose zusätzlich Folgendes enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Tumortyp (bei speziellen Subtypen des PEK) • Beschreibung der histologischen Tiefenausdehnung in Bezug auf die anatomische Schichtung (insbesondere ab Clark-Level V, entsprechend Infiltration der Subcutis) • Messung der Tiefenausdehnung ab einer Invasionstiefe von 2 mm (entspricht etwa Durchmesser eines 10x Sichtfelds) • im positiven Fall Angabe zum Vorhandensein einer perineuralen Ausbreitung, eines Gefäßeinbruchs oder 	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständige Angaben in Pathologieberichten bei Exzision eines PEK.</p>
--	---	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	einer geringen Differenzierung <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="699 465 975 600">• Vollständigkeit der Resektion des invasiven Tumoranteils.	
Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners. Der Qualitätsindikator ist nicht mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 10.2018).		

12 Anlagen

12.1 Änderungen in der Version 2

Tabelle 16: Änderungen in der Version 2

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
3.1	3.1	modifiziert 2022
Die Datenlage für prognostische Faktoren des Übergangs AK -> PEK ist nicht ausreichend. Im Augenblick können keine belastbaren Werte für die Wahrscheinlichkeit des Übergangs AK -> PEK angegeben werden.	Die Datenlage für zuverlässige prognostische Faktoren des Übergangs von AK zu PEK ist nicht ausreichend. Im Augenblick können keine belastbaren Werte für die Progressionswahrscheinlichkeit angegeben werden. Folgende klinische Faktoren sind prognostisch ungünstig: ·Immunsuppression ·Therapieresistenz ·Feldkanzerisierung	
3.2	3.2	modifiziert 2022
Weil bestehende klinische und histologische Systeme (z.B. Klassifikation nach Olsen oder KIN 1-3) nicht ausreichend prognostisch validiert sind, sollten neue Einteilungen entwickelt werden.	Bestehende klinische und histologische Systeme (z.B. Klassifikation nach Olsen, Graduierung in KIN 1-3, Zählen von Läsionen) sind prognostisch nicht ausreichend validiert und damit im klinischen Alltag entbehrlich.	
	4.2	neu 2022
	Multiple qualitative und quantitative Faktoren integrierende Scores (z.B. AK-FAS, AKASI) verbessern die standardisierte Befunderhebung für die aktinische Keratose.	
	4.3	neu 2022
	Die Cheilitis actinica ist ätiologisch und morphologisch das Pendant der aktinischen Keratose des	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
	verhornenden Plattenepithels der Haut am Lippenrot.	
4.14	4.22	modifiziert 2022
Bei klinischem Verdacht auf ein PEK oder M. Bowen soll die Gewinnung einer Histologie auch zur Abgrenzung einer anderen benignen oder malignen Neoplasie erfolgen. Präoperativ sollte der maximale Durchmesser der Neoplasie dokumentiert werden.	Bei klinischem Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom der Haut, Cheilitis actinica oder Morbus Bowen soll die Gewinnung einer Histologie auch zur Abgrenzung einer anderen benignen oder malignen Neoplasie erfolgen. Präoperativ sollte der maximale Durchmesser der Neoplasie bei Plattenepithelkarzinom der Haut und Morbus Bowen dokumentiert werden.	
5.2	5.2	modifiziert 2022
Eine Kombination aus einer feldgerichteten mit einer läsionsgerichteten Therapiemodalität kann angeboten werden.	Eine primäre oder sequentielle Kombinationstherapie aus verschiedenen feld- oder läsionsgerichteten Verfahren sollte für die aktinische Keratose angeboten werden.	
5.3	5.3	modifiziert 2022
Kryochirurgie sollte läsionsgerichtet für einzelne oder multiple AK des Grads I-III nach Olsen bei immunkompetenten Personen angeboten werden.	Kryochirurgie sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen angeboten werden.	
5.4	5.4	modifiziert 2022
Eine operative Entfernung von AK des Grads I-III nach Olsen (z.B. mittels Kürettage, flacher Abtragung oder Komplettextzision) sollte bei einzelnen Läsionen in immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten angeboten werden.	Eine operative Entfernung (z.B. mittels Kürettage, flacher Abtragung oder Komplettextzision) sollte bei einzelnen aktinischen Keratosen angeboten werden.	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
5.5	5.5	modifiziert 2022
Die aktuelle Datenlage lässt keine Empfehlungen für die Therapie von AK mit chemischen Peelings zu.	Chemoexfoliation durch Peelings kann für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	
	5.6	neu 2022
	Kaliumhydroxid 5% Lösung kann für einzelne oder multiple aktinische Keratosen angeboten werden.	
5.6	5.7	modifiziert 2022
Eine Behandlung mit ablativen Laserverfahren kann für einzelne oder multiple AK der Grads I-III nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Patienten angeboten werden.	Ablative Laserverfahren können für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	
5.7	5.8	modifiziert 2022
Eine Behandlung mit nicht-ablativen Laserverfahren kann für einzelne oder multiple AK der Grads I-II nach Olsen angeboten werden.	Nicht-ablative Laserverfahren können für einzelne oder multiple aktinische Keratosen angeboten werden.	
5.8	5.9	modifiziert 2022
Eine Behandlung mit Diclofenac-Natrium 3% in Hyaluronsäure 2,5% Gel sollte für einzelne oder multiple AK des Grads I-II nach Olsen in immunkompetenten Personen angeboten werden.	Diclofenac-Natrium 3% Gel sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen angeboten werden.	
5.9	5.10	modifiziert 2022
Eine feldgerichtete Therapie mit Diclofenac-Natrium 3% in Hyaluronsäure 2,5% Gel sollte bei	Diclofenac-Natrium 3% Gel sollte bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
Feldkanzerisierung angeboten werden.		
5.10	5.11	modifiziert 2022
5-Fluorouracil 5% Creme sollte für die Behandlung von einzelnen und multiplen AK des Grads I-II nach Olsen angeboten werden.	5-Fluorouracil 5% Creme sollte für einzelne und multiple aktinische Keratosen angeboten werden.	
5.11	5.12	modifiziert 2022
Eine feldgerichtete Therapie mit 5-Fluorouracil 5% Creme sollte bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	5-Fluorouracil 5% Creme sollte bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	
	5.13	neu 2022
	5-Fluorouracil 4% Creme sollte für einzelne und multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	
5.12	5.14	modifiziert 2022
Es liegt Evidenz für die Wirksamkeit von 5-Fluorouracil 0,5% Creme bei einzelnen und multiplen AK des Grads I-II nach Olsen vor. Allerdings besteht aktuell in Deutschland keine Zulassung für diese Konzentration.	Es liegt Evidenz für die Wirksamkeit von 5-Fluorouracil 0,5% Creme bei einzelnen und multiplen aktinischen Keratosen vor. Allerdings besteht aktuell in Deutschland keine Zulassung für diese Konzentration.	
5.13	5.15	modifiziert 2022
5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% in Lösung sollte läsionsgerichtet oder feldgerichtet für einzelne oder multiple AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Personen angeboten werden.	5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10% in Lösung sollte für einzelne oder multiple aktinischen Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
5.14	5.16	modifiziert 2022
Ingenolmebutat sollte als feldgerichtete Therapie bei einzelnen oder multiplen AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden. ausgesetzt in Folge der ruhenden Zulassung (siehe Rote-Hand-Brief)	Ingenolmebutat soll für die Therapie der aktinischen Keratose nicht angeboten werden.	
5.15	5.17	modifiziert 2022
Imiquimod 5% Creme sollte feldgerichtet für einzelne oder multiple AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunkompetenten Personen angeboten werden.	Imiquimod 5% Creme sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	
5.17	5.18	modifiziert 2022
Imiquimod 3,75% Creme sollte feldgerichtet für multiple AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Personen im Gesicht oder am unbehaarten Kapillitium angeboten werden.	Imiquimod 3,75% Creme sollte für multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	
	5.19	neu 2022
	Tirbanibulin 1% Salbe sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	
5.18	5.20	modifiziert 2022
Eine konventionelle photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulinsäure oder ihrem Methylester (5-ALA oder MAL) sollte feldgerichtet bei einzelnen oder multiplen AK des Grads I-II nach Olsen und bei	Eine photodynamische Therapie mit Rotlicht mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder ihrem Methylester (MAL) sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
Feldkanzerisierung angeboten werden.		
5.19	5.21	modifiziert 2022
MAL in Kombination mit Tageslicht (Tageslicht-MAL-PDT) sollte feldgerichtet für nicht-pigmentierte, einzelne oder multiple AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung im Gesicht und am Kapillitium in immunkompetenten Personen angeboten werden.	Eine photodynamische Therapie mit natürlichem oder simuliertem Tageslicht mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder ihrem Methylester (MAL) sollte für einzelne oder multiple aktinischen Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden.	
5.23	5.22	modifiziert 2022
Eine Behandlung mit photodynamischer Therapie mit MAL in Kombination mit einer Beleuchtung durch eine künstliche Rotlichtquelle (630 nm) sollte für einzelne oder multiple AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunsupprimierten Patienten angeboten werden.	Photodynamische Therapie mit Rotlicht mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder ihrem Methylester (MAL) sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunsupprimierten Personen angeboten werden.	
5.24	5.23	modifiziert 2022
Eine feldgerichtete Therapie mit Imiquimod 5% Creme kann bei immunsupprimierten Patienten mit multiplen AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung angeboten werden. Hierbei ist die fehlende Zulassung zu beachten.	Imiquimod 5% Creme kann für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunsupprimierten Personen angeboten werden. Hierbei ist die fehlende Zulassung zu beachten.	
5.25	5.24	modifiziert 2022
Eine Therapie mit Diclofenac-Natrium 3% in Hyaluronsäure 2,5% Gel sollte bei Patienten mit einzelnen oder multiplen AK des Grads I-II nach Olsen sowie bei Feldkanzerisierung unter Immunsuppression angeboten werden.	Diclofenac-Natrium 3% Gel sollte für einzelne oder multiple aktinische Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung bei immunsupprimierten Personen angeboten werden.	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
	6.1	neu 2022
	Die Indikation zur Therapie der Cheilitis actinica sollte in Zusammenschau des klinischen Bildes, der Risikofaktoren (z.B. Immunsuppression, kumulative UV-Exposition, Befall der gesamten Unterlippe, Befall auch der Oberlippe), Komorbiditäten, Lebenserwartung und des Patientenwunsches gestellt werden.	
	6.2	neu 2022
	Vor Wahl eines Behandlungsverfahrens sollte eine Biopsie zur diagnostischen Sicherung und zum Ausschluss eines invasiven Plattenepithelkarzinoms erfolgen.	
	6.3	neu 2022
	Bei klinischem Hinweis auf ein fehlendes oder unvollständiges Therapieansprechen soll eine histologische Kontrolle erfolgen.	
	6.4	neu 2022
	Eine operative Entfernung der Cheilitis actinica (z.B. mittels Vermilionektomie bzw. Lip-Shave mit histologischer Aufarbeitung und Angaben zum Status der Resektion) soll bei flächigem Befall angeboten werden.	
	6.5	neu 2022
	Eine Behandlung der Cheilitis actinica mit ablativen Laserverfahren (CO ₂ , Er:YAG) kann angeboten werden.	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
	6.6	neu 2022
	Die ungenügende Datenlage lässt keine Empfehlungen für die Therapie der Cheilitis actinica mit nicht-ablativen Laserverfahren zu.	
	6.7	neu 2022
	Die Datenlage zur Kryochirurgie lässt eine abschließende Beurteilung der Therapie der Cheilitis actinica nicht zu.	
	6.8	neu 2022
	Eine chemisches Peeling soll wegen eines fehlenden Nutznachweises in der Therapie der Cheilitis actinica nicht eingesetzt werden.	
	6.9	neu 2022
	Eine Behandlung mit Diclofenac-Natrium 3% Gel kann für Cheilitis actinica angeboten werden.	
	6.10	neu 2022
	Die ungenügende Datenlage lässt keine evidenzbasierte Empfehlung für die topische Therapie der Cheilitis actinica mit 5-Fluorouracil zu.	
	6.12	neu 2022
	Eine photodynamische Therapie mit Rotlicht und 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder ihrem Methylester (MAL) sollte zur Therapie der Cheilitis actinica angeboten werden.	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
	6.13	neu 2022
	Methylaminolävulinat (MAL) in Kombination mit natürlichem oder simuliertem Tageslicht (MAL-dIPDT) sollte zur Therapie der Cheilitis actinica angeboten werden.	
	7.1	neu 2022
	Vor Therapie des Morbus Bowen soll eine Biopsie zum Ausschluß eines invasiven Plattenepithelkarzinoms, einer anderen Neoplasie oder einer entzündlichen Dermatose erfolgen. (Verweis auf Kapitel Diagnostik Empfehlung 4.15.) Bei klinischem Hinweis auf ein fehlendes oder unvollständiges Therapieansprechen soll eine histologische Kontrolle erfolgen.	
	7.2	neu 2022
	Eine operative Entfernung des Morbus Bowen (z.B. mittels flacher Abtragung oder Komplettextzision) soll bei einzelnen Läsionen angeboten werden.	
	7.3	neu 2022
	Kryochirurgie kann für die Behandlung des Morbus Bowen angeboten werden.	
	7.4	neu 2022
	Ablative Laserverfahren können zur Behandlung des Morbus Bowen angeboten werden.	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
	7.5	neu 2022
	5-Fluorouracil 5% Creme sollte für die Behandlung des Morbus Bowen angeboten werden.	
	7.6	neu 2022
	Imiquimod 5% Creme kann für die Behandlung des Morbus Bowen bei immunkompetenten Personen angeboten werden. Hierbei ist die fehlende Zulassung zu beachten.	
	7.7	neu 2022
	Eine photodynamische Therapie mit Rotlicht sollte zur Behandlung des Morbus Bowen in 2 Therapiezyklen innerhalb von 4 Wochen angeboten werden.	
	7.8	neu 2022
	Eine Vortherapie (z.B. mit ablativen fraktionierten Laserverfahren, Microneedling) kann vor Durchführung einer photodynamischen Therapie mit Rotlicht zur Penetrationsverstärkung angeboten werden.	
	8.1	neu 2022
	Dem untersuchenden Pathologen/Dermatopathologen sollen folgende Risikofaktoren des PEK mitgeteilt werden, wenn sie vorliegen: Rezidiv, Tumordurchmesser >2 cm, Lokalisation Ohr, Lippe oder Schläfe, Immunsuppression und Hinweis auf perineurale Invasion, keine Verschieblichkeit vom Untergrund.	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
	8.2	neu 2022
	Die chirurgische Therapie des Primärtumors soll nach folgendem Algorithmus erfolgen: siehe Abbildung 3	
6.9	8.12	modifiziert 2022
Eine adjuvante Radiotherapie sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren durchgeführt werden: Knapper Resektionsrand (<2 mm, bei fehlender Möglichkeit der Nachresektion) Ausgedehnter Perineuralscheideninfiltration	Eine adjuvante Radiotherapie sollte bei Vorliegen einer ausgedehnten Perineuralscheideninfiltration durchgeführt werden.	
6.9	8.13	modifiziert 2022
Eine adjuvante Radiotherapie sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren durchgeführt werden: Knapper Resektionsrand (<2 mm, bei fehlender Möglichkeit der Nachresektion) Ausgedehnter Perineuralscheideninfiltration	Eine adjuvante Radiotherapie kann bei knappem Resektionsrand erwogen werden.	
	8.14	neu 2022
	Die aktuelle Datenlage lässt keine Empfehlung für eine Kombination einer adjuvanten Radiotherapie mit einer Systemtherapie zu.	
	8.20	neu 2022
	Im Falle einer (Fern) Metastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht oder nur mit größeren Einschränkungen der Funktionalität durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, soll die Indikation zur Systemtherapie geprüft werden.	

Version 1.1	Version 2.01	Änderung																											
	8.21	neu 2022																											
	Die Indikation zur Systemtherapie sollte in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden.																												
	8.22	neu 2022																											
	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem PEK soll in der Erstlinie eine Immuntherapie mit einem für diese Indikation zugelassenen PD-1-Inhibitor angeboten werden.																												
	8.23	neu 2022																											
	Bei Progress unter PD-1-Blockade oder bei Kontraindikationen gegen diese Art von Immuntherapie soll eine EGFR-gerichtete Therapie oder Chemotherapie angeboten werden.																												
7.1	9.1	modifiziert 2022																											
Die Nachsorge von Patienten mit kutanem PEK* sollte in risikoadaptierten Intervallen nach nachfolgendem Schema angeboten werden:	<p>Die Nachsorge von Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Haut sollte in risikoadaptierten Intervallen nach folgendem Schema angeboten werden:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>»</th> <th>Jahr-1-2»</th> <th>Jahr-3-5»</th> <th>Jahr-6-10»</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Primärtumorstadium»</td> </tr> <tr> <td>Ceringes Risiko»</td> <td>6-monatlich»</td> <td>jährlich»</td> <td>-»</td> </tr> <tr> <td>Hohes Risiko»</td> <td>3-monatlich»</td> <td>6-monatlich»</td> <td>jährlich»</td> </tr> <tr> <td>Immunsupprimierte-Patienten»</td> <td>3-monatlich»</td> <td>3-6-monatlich»</td> <td>3-6-monatlich-nach Risikoprofil»</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Fortgeschrittene-Stadien»</td> </tr> <tr> <td>Lokal fortgeschritten/-metastasiert»</td> <td>3-monatlich-(bis incl.-Jahr-3)»</td> <td>3-6-monatlich-(Jahr-4-5)»</td> <td>6-monatlich/-jährlich»</td> </tr> </tbody> </table>		»	Jahr-1-2»	Jahr-3-5»	Jahr-6-10»	Primärtumorstadium»				Ceringes Risiko»	6-monatlich»	jährlich»	-»	Hohes Risiko»	3-monatlich»	6-monatlich»	jährlich»	Immunsupprimierte-Patienten»	3-monatlich»	3-6-monatlich»	3-6-monatlich-nach Risikoprofil»	Fortgeschrittene-Stadien»				Lokal fortgeschritten/-metastasiert»	3-monatlich-(bis incl.-Jahr-3)»	3-6-monatlich-(Jahr-4-5)»
»	Jahr-1-2»	Jahr-3-5»	Jahr-6-10»																										
Primärtumorstadium»																													
Ceringes Risiko»	6-monatlich»	jährlich»	-»																										
Hohes Risiko»	3-monatlich»	6-monatlich»	jährlich»																										
Immunsupprimierte-Patienten»	3-monatlich»	3-6-monatlich»	3-6-monatlich-nach Risikoprofil»																										
Fortgeschrittene-Stadien»																													
Lokal fortgeschritten/-metastasiert»	3-monatlich-(bis incl.-Jahr-3)»	3-6-monatlich-(Jahr-4-5)»	6-monatlich/-jährlich»																										
	9.2	neu 2022																											
	Folgende Untersuchungsmethoden werden in Abhängigkeit von Risikofaktoren des Primärtumors, Immunsuppression bzw. nach lokal																												

Version 1.1	Version 2.01	Änderung																																																																					
	<p>fortgeschrittenem und metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Haut nach dem vorliegenden Schema empfohlen:</p> <table border="1" data-bbox="738 539 1158 689"> <thead> <tr> <th rowspan="2">x</th> <th colspan="3">Körperliche Untersuchung¹</th> <th colspan="3">Lymphknoten-Sonographies</th> <th colspan="3">Bildgebende Untersuchungen CT, MRT, PET-CT²</th> </tr> <tr> <th>1-2x</th> <th>3-5x</th> <th>6-10x</th> <th>1-2x</th> <th>3-5x</th> <th>6-10x</th> <th>1-3x</th> <th>4-5x</th> <th>6-10x</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primärtumore</td> <td>2x</td> <td>1x</td> <td>-x</td> <td>0-2x</td> <td>-x</td> <td>-x</td> <td>-x</td> <td>-x</td> <td>-x</td> </tr> <tr> <td>Ceriges Risiko</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hochrisiko</td> <td>4x</td> <td>2x</td> <td>1x</td> <td>1-4x³</td> <td>0-2x⁴</td> <td>-x</td> <td>0-2x⁵</td> <td>-x</td> <td>-x</td> </tr> <tr> <td>Immun-supprimierte Patienten</td> <td>4x</td> <td>2-4x</td> <td>2-4x</td> <td>1-4x³</td> <td>0-2x⁴</td> <td>-x</td> <td>0-2x⁵</td> <td>-x</td> <td>-x</td> </tr> <tr> <td>Lokal fortgeschritten /metastasierte</td> <td>4x</td> <td>4x</td> <td>2-4x</td> <td>4x</td> <td>2x</td> <td>-x</td> <td>2x</td> <td>-x</td> <td>-x</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>¹Für 60-minütige Studien; ²Ceriges Risiko: TD ≤5 mm, ≤4mm bei Desmoplasie, G1-2 Differenzierung; Hohes Risiko: TD >5mm, >4mm bei Desmoplasie, G3-4 Differenzierung, perineurales Tumorwachstum, immun-supprimierte und Patienten mit Sekundärtumoren, s. Frage 5.2; ³bei perineuralem Tumorwachstum; ⁴in Abhängigkeit der Risikofaktoren</small></p>	x	Körperliche Untersuchung ¹			Lymphknoten-Sonographies			Bildgebende Untersuchungen CT, MRT, PET-CT ²			1-2x	3-5x	6-10x	1-2x	3-5x	6-10x	1-3x	4-5x	6-10x	Primärtumore	2x	1x	-x	0-2x	-x	-x	-x	-x	-x	Ceriges Risiko										Hochrisiko	4x	2x	1x	1-4x ³	0-2x ⁴	-x	0-2x ⁵	-x	-x	Immun-supprimierte Patienten	4x	2-4x	2-4x	1-4x ³	0-2x ⁴	-x	0-2x ⁵	-x	-x	Lokal fortgeschritten /metastasierte	4x	4x	2-4x	4x	2x	-x	2x	-x	-x	
x	Körperliche Untersuchung ¹			Lymphknoten-Sonographies			Bildgebende Untersuchungen CT, MRT, PET-CT ²																																																																
	1-2x	3-5x	6-10x	1-2x	3-5x	6-10x	1-3x	4-5x	6-10x																																																														
Primärtumore	2x	1x	-x	0-2x	-x	-x	-x	-x	-x																																																														
Ceriges Risiko																																																																							
Hochrisiko	4x	2x	1x	1-4x ³	0-2x ⁴	-x	0-2x ⁵	-x	-x																																																														
Immun-supprimierte Patienten	4x	2-4x	2-4x	1-4x ³	0-2x ⁴	-x	0-2x ⁵	-x	-x																																																														
Lokal fortgeschritten /metastasierte	4x	4x	2-4x	4x	2x	-x	2x	-x	-x																																																														
7.3	9.4	modifiziert 2022																																																																					
<p>Lymphknoten-Sonographie sollte bei Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko bzw. bei unklarem Palpationsbefund erfolgen.</p>	<p>Die Lymphknoten-Sonographie sollte bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko* bzw. bei unklarem Palpationsbefund sowie bei Z.n. lokal fortgeschrittenem und metastasierten Plattenepithelkarzinom der Haut erfolgen.</p> <p>*Hohes Risiko: TD >6mm, >4mm bei Desmoplasie, G3-4 Differenzierung, perineurales Tumorwachstum, Immunsupprimierte und Patienten mit Sekundärtumoren</p>																																																																						
7.4	9.5	modifiziert 2022																																																																					
<p>Röntgen-Thorax-Untersuchungen sollten nicht routinemäßig in der Nachsorge erfolgen. Abdomen-Sonographie sollte in der Nachsorge nicht routinemäßig durchgeführt werden.</p>	<p>Röntgen-Thorax-Untersuchungen und Abdomensonographie sollten nicht routinemäßig in der Nachsorge erfolgen.</p>																																																																						
7.5	9.6	modifiziert 2022																																																																					
<p>Eine Schnittbildgebung sollte zur Abklärung von Rezidiven z.B. mit Verdacht auf Befall funktioneller Strukturen oder bei V.a. perineurales Tumorwachstum oder</p>	<p>Eine Schnittbildgebung sollte zur Abklärung von Rezidiven z.B. mit Verdacht auf Befall funktioneller Strukturen, bei Z.n. lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem</p>																																																																						

Version 1.1	Version 2.01	Änderung
metastasensupekter Befunde erfolgen.	Plattenepithelkarzinom der Haut oder bei V.a. perineurales Tumorwachstum oder metastasensupekte Befunde erfolgen.	
	9.7	neu 2022
	Bei allen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Haut (z.B. auch mit einer Tumordicke von $\leq 2,0$ mm ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren) soll eine Nachsorge aufgrund der möglichen Entwicklung von sekundären Hauttumoren erfolgen. Bei der Frequenz der Nachsorge ist auch die Zahl der aktinischen Keratosen sowie der Plattenepithelkarzinome der Haut in der Vorgeschichte zu berücksichtigen.	

13 Anhang

13.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

13.1.1 Koordination

Prof. Dr. Carola Berking, Hautklinik, Uniklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen

Prof. Dr. Ulrike Leiter, Zentrum für Dermatoonkologie, Universitäts-Hautklinik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen

PD Dr. Markus Heppt, Hautklinik, Uniklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen

Prof. Dr. Claus Garbe, Zentrum für Dermatoonkologie, Universitäts-Hautklinik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen

Redaktion

Sarah Glandien, ADO-Geschäftsstelle, Berlin

13.1.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 17](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Tabelle 17: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH)	Prof. Dr. Michael Flaig
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der DKG und DDG (ADO)	Prof. Dr. Stephan Grabbe Prof. Dr. Axel Hauschild Prof. Dr. Ralf Gutzmer
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP) e.V.	Yvonne de Buhr Elisa Großmann Henriette Bunde
Arbeitsgemeinschaft Gesundheitsökonomie und Evidenzbasierte Medizin der DDG (AGED)	Prof. Dr. Matthias Augustin
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Prof. Dr. Carmen Loquai
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Oliver Kölbl Prof. Dr. Dirk Vordermark

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie der DKG (ATO)	Prof. Dr. Michael Weichenthal
Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD)	Prof. Dr. Andrea Bauer Prof. Dr. Swen Malte John
Arbeitsgemeinschaft physikalische Diagnostik in der Dermatologie in der DDG	Prof. Dr. Julia Welzel PD Dr. Lutz Schmitz
Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD)	Prof. Dr. Klaus Fritz
Beteiligte Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Dr. Mareike Alter Prof. Dr. Jürgen Becker Prof. Dr. Eckhard W. Breitbart Prof. Dr. Thomas Dirschka Prof. Dr. Thomas Eigentler Dr. Michael Fluck Dr. Klaus Kraywinkel Dr. Christoph Löser Prof. Dr. Carmen Salavastru Prof. Dr. Heinz Schmidberger Dr. Claas Ulrich
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)	Prof. Dr. Stephan Ihrler
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG)	Prof. Dr. Rolf-Markus Szeimies Prof. Dr. Eggert Stockfleth Prof. Dr. Julia Welzel
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	Dr. Albrecht Krause-Bergmann
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Prof. Dr. Hans Drexler Prof. Dr. Susanne Völter-Mahlknecht
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Dr. Albrecht Krause-Bergmann
Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie e.V. (DGDC)	Prof. Dr. Moritz Felcht
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNOKHC)	Prof. Dr. Susanne Wiegand

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	PD Dr. Dr. Kai Wermker
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)	Prof. Dr. Dorothée Nashan
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. Stephan Ihrler
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	Prof. Dr. Oliver Kölbl Prof. Dr. Dirk Vordermark
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	Prof. Dr. Stephan El Gammal
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Prof. Dr. Christina Pfannenberg
Deutsche gesetzliche Unfallversicherung (DGUV)	Steffen Krohn Dr. Michal Gina
Hautkrebsnetzwerk (Patientenvertretung)	Annegret Meyer Claudia Nink Antje Backes Hans-Walther Bötzel

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften/Organisationen für den Leitlinienprozess angeschrieben:

- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PSO)
- Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)
- Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie (AHMO)
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)
- Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation in der Dermatologie (AReD)

Diese haben auf die Anfrage jedoch nicht reagiert, keine Vertreter benannt oder eine Beteiligung abgelehnt.

13.1.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 18: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Epidemiologie und Ätiologie	Prof. Dr. Ulrike Leiter Dr. Rüdiger Greinert, Prof. Dr. Eckhard W. Breitbart, Prof. Dr. Thomas Eigentler, Dr. Klaus Kraywinkel, Prof. Dr. Claus Garbe, Prof. Dr. Jürgen Becker
Diagnostik	Prof. Dr. Michael Flaig Prof. Dr. Julia Welzel, Prof. Dr. Christina Pfannenberg, Prof. Dr. med. Uwe Hillen, Prof. Dr. Stephan Ihrlar, Prof. Dr. Thomas Dirschka, PD Dr. Markus Heppt, PD Dr. Lutz Schmitz
Therapie der aktinischen Keratose	PD Dr. Markus Heppt Prof. Dr. Rolf-Markus Szeimies, Prof. Dr. Eggert Stockfleth, Prof. Dr. Klaus Fritz, Prof. Dr. Thomas Diepgen (verstorben), Prof. Dr. Carola Berking, Dr. Christoph Löser, PD Dr. Lutz Schmitz, Dr. Claas Ulrich, Prof. Dr. Carmen Salavastru, Dr. Theresa Steeb
Therapie der Cheilitis actinica	Prof. Dr. Rolf-Markus Szeimies Prof. Dr. Axel Hauschild, Prof. Dr. Ulrike Leiter, Prof. Dr. Carola Berking, PD Dr. Dr. Kai Wermker, Prof. Dr. Thomas Dirschka, PD Dr. Lutz Schmitz
Therapie des Plattenepithelkarzinoms in situ (Morbus Bowen)	PD Dr. Lutz Schmitz PD Dr. Markus Heppt, Prof. Dr. Michael Flaig
Therapie des invasiven Plattenepithelkarzinoms: Chirurgie	Prof. Dr. Moritz Felcht PD Dr. Dr. Kai Wermker, Dr. Albrecht Krause-Bergmann, Prof. Dr. Falk G. Bechara, Prof. Dr. Oliver Kölbl, Dr. Mareike Alter, Prof. Dr. Helmut Breuninger, Dr. Lukas Kofler, Prof. Dr. Susanne Wiegand, Prof. Dr. Ulrike Leiter
Therapie des invasiven Plattenepithelkarzinoms: Konservative Therapie	Prof. Dr. Ralf Gutzmer Prof. Dr. Oliver Kölbl, Prof. Dr. Jürgen Becker, Prof. Dr. Ulrike Leiter, Prof. Dr. Dirk Vordermark, Prof. Dr. Axel Hauschild, Prof. Dr. Dorothée Nashan
Therapie des invasiven Plattenepithelkarzinoms: Systemtherapie und Palliativmedizin	Prof. Dr. Ralf Gutzmer Prof. Dr. Axel Hauschild, Prof. Dr. Dorothée Nashan, Prof. Dr. Ulrike Leiter

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Prävention und Nachsorge	Prof. Dr. Ulrike Leiter Dr. Peter Mohr, Prof. Dr. Axel Hauschild, Prof. Dr. Klaus Fritz, Prof. Dr. Stephan El Gammal, Prof. Dr. Christina Pfannenberger, Prof. Dr. Swen Malte John
Berufsbedingte Erkrankung an Plattenepithelkarzinom der Haut oder/und aktinischer Keratose	Prof. Dr. Andrea Bauer Dr. Rüdiger Greinert, Prof. Dr. Swen Malte John, Steffen Krohn, Prof. Dr. Eckhard W. Breitbart, Prof. Dr. Susanne Völter-Mahlknecht, Prof. Dr. Thomas Diepgen (verstorben)
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

13.1.4 Patientenbeteiligung

An der Erstellung und Aktualisierung dieser Leitlinie waren Vertreterinnen und Vertreter von Patientenorganisationen (siehe Hautkrebsnetzwerk) durchgehend über den gesamten Prozess beteiligt.

13.1.5 Methodische Begleitung

1. Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- a. Dr. Markus Follmann, MPH, MSc, Office des Leitlinienprogramms Onkologie – c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
- b. Dipl. Soz.-Wiss. Thomas Langer, Office des Leitlinienprogramms Onkologie – c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

2. Durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

- a. Dr. Monika Nothacker, MPH, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

13.2 Grundlagen der Methodik

13.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in der nachfolgenden Tabelle aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Tabelle 19: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2, (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case control-studies, or poor-quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2, (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

13.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht entsprechend dem AWMF-Regelwerk eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. [strukturierte Konsensuskonferenzen](#) durchgeführt. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die

Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (**siehe Kapitel Koordination und Redaktion**) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in der folgenden Tabelle den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen der Evidenzlevel (siehe [Tabelle 19: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford \(Version 2011\)](#))

der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (**siehe Tabelle "Schema der Empfehlungsgraduierung"**), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 20: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 21: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

13.2.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

13.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/ sollte/ kann).

14 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Inzidenzrate für PEK der Haut (ausgewählte Register nach Bundesländern, Zeitraum 2009-2018).....	18
Abbildung 2: Altersspezifische Inzidenzrate für Poolregister (2014-2018) je 100.000 Personen	21
Abbildung 3: Algorithmus chirurgische Therapie.....	61

15 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	11
Tabelle 2: Altersstandardisierte Inzidenzrate für das PEK* der Haut für Regionen mit als ausreichend hoch und stabil eingeschätzter Erfassung (je 100.000 Personen und Jahr, alter Europastandard).....	19
Tabelle 3: Rohe Inzidenzraten sowie hochgerechnete Fallzahlen in Deutschland im Jahr 2014-2018...	20
Tabelle 4: TNM-Klassifikation des PEK der Haut für die Lippenhaut (ohne Lippenrot), den Körperstamm, die oberen Extremitäten und Schultern, die unteren Extremitäten und die Hüfte und das Skrotum (8. Auflage, 2017)	28
Tabelle 5: TNM-Klassifikation der PEK des Kopf-Hals-Bereichs nach AJCC / UICC (8. Auflage, 2017)	30
Tabelle 6: Zu berücksichtigende Faktoren bei der Therapieentscheidung von AK*	37
Tabelle 7: Läsionsgerichtete und feldgerichtete Therapieverfahren bei AK	38
Tabelle 8: Therapiedauer der Interventionen für AK.....	39
Tabelle 9: Balance-Sheet der ablativen und physikalischen Verfahren	44
Tabelle 10: Balance-Sheet medikamentöse Interventionen	46
Tabelle 11: Therapieverfahren bei Cheilitis actinica	52
Tabelle 12: Balance Sheet Interventionen bei Cheilitis actinica	55
Tabelle 13: Laufende Therapiestudien mit dem Einsatz von PD1-Blockern beim kutanen PEK (NBZ=Nachbeobachtungszeit).....	68
Tabelle 14: Übersicht über berufsbedingten Hautkrebs	77
Tabelle 15: Qualitätsindikator	78
Tabelle 16: Änderungen in der Version 2	80
Tabelle 17: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	94
Tabelle 18: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	97
Tabelle 19: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)	99
Tabelle 20: Schema der Empfehlungsgraduierung	101
Tabelle 21: Konsensstärke	101

16 Literaturverzeichnis

1. Schafer I, Reusch M, Siebert J, Spehr C, Augustin M. Health care characteristics of basal cell carcinoma in Germany: the role of insurance status and socio-demographic factors. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2014;12:803-811. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176460>
2. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1971-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23510990/>
3. Green AC. Epidemiology of actinic keratoses. *Curr Probl Dermatol.* 2015;46:1-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25561199>
4. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000;142:1154-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848739>
5. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br.J.Dermatol.* 2011;164:291-307. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054335>
6. Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczeck B, Martus P, et al. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol.* 2017; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28487088>
7. Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br.J.Dermatol.* 2003;149:1200-1206. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14674897>
8. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv.Exp.Med.Biol.* 2008;624:89-103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18348450/>
9. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2015;13:788-797. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26213814/>
10. Eisemann N, Jansen L, Castro FA, Chen T, Eberle A, Nennecke A, et al. Survival from non-melanoma skin cancer in Germany. *Br.J.Dermatol.* 2015; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26676514/>
11. Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA, Breitbart EW, Eisemann N, Geller AC, et al. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany--an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. *Br.J.Cancer.* 2012;106:970-974. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22294187/>
12. Stang A, Jockel KH. Declining mortality rates for nonmelanoma skin cancers in West Germany, 1968-99. *Br.J.Dermatol.* 2004;150:517-522. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15030336/>
13. Eigentler T, Leiter U, Häfner H, Garbe C, Röcken M, Breuninger H. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2017;137(11):2309-2315. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736229/>

14. Lewis KG, Weinstock MA. Trends in nonmelanoma skin cancer mortality rates in the United States, 1969 through 2000. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2323-2327. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17522705/>
15. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):751-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19655431/>
16. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:1-17; quiz 18-20. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12077575>
17. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348:1681-91. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711744>
18. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:253-61; quiz 262. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763561>
19. Ulrich C, Schmook T, Nindl I, Meyer T, Sterry W, Stockfleth E. Cutaneous precancers in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding. *Br J Dermatol.* 2003;149 Suppl 66:40-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616348>
20. Campoli M, Brodland DG, Zitelli J. A prospective evaluation of the clinical, histologic, and therapeutic variables associated with incidental perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:630-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24433872>
21. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9:713-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18617440/>
22. Dirschka T, Pellacani G, Micali G, Malvey J, Stratigos A, Casari A, et al. A proposed scoring system for assessing the severity of actinic keratosis on the head: actinic keratosis area and severity index. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(8):1295-1302. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28401585/>
23. Schmitz L, Gupta G, Stücker M, Doerler M, Gambichler T, Welzel J, et al. Evaluation of two histological classifications for actinic keratoses - PRO classification scored highest inter-rater reliability. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1092-1097. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887613/>
24. Dreno B, Cerio R, Dirschka T, Nart IF, Lear JT, Peris K, et al. A Novel Actinic Keratosis Field Assessment Scale for Grading Actinic Keratosis Disease Severity. *Acta dermato-venereologica.* 2017;97:1108-1113. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28536731>
25. Dirschka T, Gupta G, Micali G, Stockfleth E, Basset-Seguín N, Del Marmol V, et al. Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2017;28:431-442. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27796187>
26. Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T, Dreno B, Lear JT, Pellacani G, et al. Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29055153>
27. Ulrich C, Johannsen A, Rowert-Huber J, Ulrich M, Sterry W, Stockfleth E. Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2010;20:482-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20507841>

28. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PC, et al. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:25-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18067628>
29. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U, et al. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2004;151:196-200. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15270891>
30. Togsverd-Bo K, Halldin C, Sandberg C, Gonzalez H, Wennberg A, Sørensen S, et al. Photodynamic therapy is more effective than imiquimod for actinic keratosis in organ transplant recipients: a randomized intraindividual controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(4):903-909. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796885/>
31. Dahle DO, Grotmol T, Leivestad T, Hartmann A, Midtvedt K, Reisaeter AV, et al. Association Between Pretransplant Cancer and Survival in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2017;101:2599-2605. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28207636>
32. Veronese F, Zavattaro E, Orioni G, Landucci G, Tarantino V, Airoidi C, et al. Efficacy of new class I medical device for actinic keratoses: a randomized controlled prospective study. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(6):625-630. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689138/>
33. Ali H, Shipman A, Orpin S. John Templeton Bowen, MD, 1857-1940: the centenary of his most famous publication. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(7):825-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22998547/>
34. Peterka E, Lynch F, Goltz R. An association between Bowen's disease and internal cancer. *Arch Dermatol.* 1961;84(4):623. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14485715/>
35. Kao G. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol.* 1986;122(10):1124-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3767398/>
36. Sun L, Chin R, Gastman B, Thorstad W, Yom S, Reddy C, et al. Association of Disease Recurrence With Survival Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Multimodality Therapy. *JAMA Dermatol.* 2019;155(4):442-447. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810715/>
37. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:976-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607418>
38. Skulsky SL, O'Sullivan B, McArdle O, Leader M, Roche M, Conlon PJ, et al. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Head Neck.* 2017;39:578-594. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882625/>
39. Bogdanov-Berezovsky A, Cohen AD, Glesinger R, Cagnano E, Rosenberg L. Risk factors for incomplete excision of squamous cell carcinomas. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:341-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16428157>
40. Bovill ES, Banwell PE. Re-excision of incompletely excised cutaneous squamous cell carcinoma: histological findings influence prognosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65:1390-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652292>

41. Tan PY, Ek E, Su S, Giorlando F, Dieu T. Incomplete excision of squamous cell carcinoma of the skin: a prospective observational study. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:910-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805118>
42. Hansen C, Wilkinson D, Hansen M, Soyer H. Factors contributing to incomplete excision of nonmelanoma skin cancer by Australian general practitioners. *Archives of Dermatology.* 2009;145:1253-1260. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917954>
43. Gore SM, Shaw D, Martin RC, Kelder W, Roth K, Uren R, et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E884-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25965008>
44. Leiter U, Gutzmer R, Alter M, Ulrich C, Lonsdorf AS, Sachse MM, et al. Kutanes Plattenepithelkarzinom. *Der Hautarzt.* 2016;67:857-866. URL: <https://doi.org/10.1007/s00105-016-3875-2>
45. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015;51:1989-2007. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26219687>
46. Fu T, Aasi SZ, Hollmig ST. Management of High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17:34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27262708>
47. Renzi C, Caggiati A, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Tartaglione G, Pennasilico GM, et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:364-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17129703>
48. Samsanavicius D, Kaikaris V, Norvydas SJ, Liubauskas R, Valiukeviciene S, Makstiene J, et al. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: Analysis of recurrence-free survival. *Medicina (Kaunas).* 2016;52:276-282. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27746117>
49. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. 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.* 2014;150:19-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24226651>
50. Takahashi A, Imafuku S, Nakayama J, Nakaura J, Ito K, Shibayama Y. Sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:1256-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24953417>
51. Martinez JC, Cook JL. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma without palpable lymphadenopathy: is there a therapeutic role for elective neck dissection?. *Dermatol Surg.* 2007;33:410-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17430374>
52. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology and Otology.* 2016;130:S125-S132. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873942/>
53. Gooris PJ, Vermey A, de Visscher JG, Burlage FR, Roodenburg JL. Supraomohyoid neck dissection in the management of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Head Neck.* 2002;24:678-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12112542>
54. Kuscu O, Bajin MD, Suslu N, Hosal AS. The role of suprahyoid neck dissection in the treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: 20 years' experience at a Tertiary Center. *J*

- Craniomaxillofac Surg. 2016;44:1404-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27427340>
55. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:751-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117328>
56. Vartanian JG, Carvalho AL, de Araujo Filho MJ, Junior MH, Magrin J, Kowalski LP. Predictive factors and distribution of lymph node metastasis in lip cancer patients and their implications on the treatment of the neck. Oral Oncol. 2004;40:223-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693248>
57. Dunne AA, Budach VG, Wagner W, Werner JA. Management of NO neck in head and neck cancer: current controversies. Onkologie. 2004;27:363-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15347891>
58. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Gourin CG, Shah JP, Clayman GL, et al. Elective and therapeutic selective neck dissection. Oral Oncol. 2006;42:14-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15979381>
59. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Shah JP, Suarez C, Medina JE, et al. Neck dissection: then and now. Auris Nasus Larynx. 2006;33:365-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889923>
60. Nissen CV, Heerfordt IM, Wiegell SR, Mikkelsen CS, Wulf HC. Pretreatment with 5-Fluorouracil Cream Enhances the Efficacy of Daylight-mediated Photodynamic Therapy for Actinic Keratosis. Acta Derm Venereol. 2017;97:617-621. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093604>
61. Werner JA, Dunne AA, Lippert BM. [Indications for neck operation in undiagnosed lymph node metastases 2 Neck dissection in the clinical NO neck]. Hno. 2002;50:370-8; quiz 378-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063698>
62. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Cognetta AB, Mendenhall NP. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. Laryngoscope. 2009;119:1994-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19688856>
63. Warren TA, Panizza B, Porceddu SV, Gandhi M, Patel P, Wood M, et al. Outcomes after surgery and postoperative radiotherapy for perineural spread of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. Head Neck. 2016;38:824-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25546817>
64. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. Dermatol Surg. 2009;35:574-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19415791/>
65. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, Kish JA, Deconti RC, Trotti A, et al. Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck. 2015;37:840-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24623654>
66. Veness MJ. Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. Australas Radiol. 2005;49:365-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174174>

67. Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion?. *Cancer*. 2007;109:1053-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17279578>
68. Wang JT, Palme CE, Morgan GJ, GebSKI V, Wang AY, Veness MJ. 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*. 2012;34:1524-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22109745>
69. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, GebSKI V. 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*. 2005;115:870-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867656>
70. Schweinzer K, Kofler L, Bauer J, Metzler G, Breuninger H, Hafner HM. Cytokeratin AE1/AE3 immunostaining and 3D-histology: improvement of diagnosis in desmoplastic squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol Res*. 2017;309:43-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27864629>
71. Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, Occhini A, Plaschke CC, Groselj A, et al. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. *Eur J Cancer*. 2016;63:41-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27267144>
72. Campana LG, Testori A, Curatolo P, Quagliano P, Mocellin S, Framarini M, et al. Treatment efficacy with electrochemotherapy: A multi-institutional prospective observational study on 376 patients with superficial tumors. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:1914-1923. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27424789>
73. Kreuter A, Eijk T, Lehmann P, Fischer M, Horn T, Assaf C, et al. Electrochemotherapy in advanced skin tumors and cutaneous metastases – a retrospective multicenter analysis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13:308-315. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819239/>
74. Salgo R, Gossmann J, Schofer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant*. 2010;10:1385-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20121752>
75. Campbell SB, Walker R, Tai SS, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant*. 2012;12:1146-56. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22420843>
76. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:329-339. URL: **Fehler! Linkreferenz ungültig.**
77. Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, Proby CM, Wolterbeek R, Bouwes Bavinck JN, et al. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol*. 2013;31:1317-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358973>
78. Tio M, Rai R, Ezeoke O, McQuade J, Zimmer L, Khoo C, et al. Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant, HIV or hepatitis B/C infection. *Eur J Cancer*. 2018;104:137-144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30347289/>
79. Lehmann K, Eshmunov D, Bauerfeind P, Gubler C, Veit-Haibach P, Weber A, et al. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(1):196-202. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692533/>

80. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, Garcia-Saenz JA, Cruz-Hernandez JJ. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol*. 2012;23:1016-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865152>
81. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:1116-1127. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0802656>
82. Stratigos A, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2 Treatment. *Eur J Cancer*. 2020;128:83-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113942/>
83. Kähler K, Egberts F, Gutzmer R. Palliative treatment of skin metastases in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(11):1041-5; quiz 1046. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24015966/>
84. Probst U, Fuhrmann I, Beyer L, Wiggermann P. Electrochemotherapy as a New Modality in Interventional Oncology: A Review. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818785329. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29986632/>
85. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2. 2020; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
86. Teunissen S, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes H, Voest E, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(1):94-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509812/>