

**Aus der
Universitäts-Hautklinik Tübingen**

**Intraossäre Metastasierung des Schädelknochens von
Hauttumoren – Verlauf nach operativer Therapie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
in der Zahnheilkunde**

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

**vorgelegt von
Kilian Heinz Petermann
2025**

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. L. Kofler

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Graepler

Tag der Disputation: 28.02.2025

In Liebe gewidmet meiner wundervollen Frau Tatjana.

Inhalt

1	EINLEITUNG.....	5
1.1	Tumore mit Potential zur Knocheninfiltration	5
1.1.1	Das kutane Plattenepithelkarzinom	5
1.1.1.1	Aktinische Keratose.....	6
1.1.1.2	Ätiologie und Epidemiologie des Plattenepithelkarzinoms.....	7
1.1.1.3	Risikofaktoren für Metastasierung.....	8
1.1.1.4	Diagnostik des Plattenepithelkarzinoms	9
1.1.1.5	Therapie des Plattenepithelkarzinoms	11
1.1.2	Weitere Hauttumore	12
1.2	Klassifikationssysteme.....	15
1.2.1	UICC	15
1.2.2	AJCC.....	17
1.2.3	Stratifizierung nach Tumordicke	19
1.3	Vergleich der Klassifikationen bei Knocheninfiltration	21
1.4	Thematik und Fragestellung der Studie	23
2	MATERIAL UND METHODEN	25
2.1	Patientenkollektiv und Studiendesign.....	25
2.2	Ethikvotum	25
2.3	Datenerhebung.....	26
2.4	Operative Knochenabtragung.....	28
2.5	Histologische Aufarbeitungen	29
2.6	Statistische Methoden.....	32
2.7	Datenerhebung aus digitalen Patientendokumentationen.....	32
2.8	Anästhesieverfahren.....	32

3	ERGEBNISSE	33
3.1	Deskription des Patientenkollektivs	33
3.2	Tumorcharakteristika	34
3.3	Vorgehen bei der Operation	38
3.4	Ergebnisse Plattenepithelkarzinome	39
3.4.1	Tumordicke	39
3.4.2	Stadieneinteilung UICC und AJCC	40
3.4.3	Histologie.....	41
3.4.4	Klinische Tumormaße	42
3.4.5	Überlebensraten mit Plattenepithelkarzinom	46
4	DISKUSSION	49
4.1	Patientenkollektiv	49
4.2	Lokalisation der Tumore	51
4.3	Desmoplasie bei Plattenepithelkarzinom	52
4.4	Überleben der Patienten	53
4.5	Risiko-Bewertung: “High-Risk” oder “Low-Risk”	55
4.6	Limitierungen der Studie	57
4.7	Zusammenfassung	58
5	LITERATURVERZEICHNIS	60
6	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT	66
7	DANKSAGUNG	67

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schemazeichnung der mikrografisch kontrollierten Chirurgie mit anschließender 3D-Histologie, Randstreifenmethode oder „Tübinger Torte“.....	31
Abb. 2:	Altersverteilung der PatientInnen mit PEK.....	33
Abb. 3:	Mengenmäßige Verteilung der verschiedenen Tumorentitäten der PatientInnen-Kohorte (n=110).....	35
Abb. 4:	Mengenmäßige Verteilung der verschiedenen Tumorlokalisationen der PatientInnen-Kohorte (n=110).....	36
Abb. 5:	Tumordurchmesser-Durchschnitt aller PEK.....	39
Abb. 6:	Verteilung der Häufigkeit der Tumordicken in mm.....	42
Abb. 7:	Schemazeichnung ohne Flächenangaben	43
Abb. 8:	Schemazeichnung mit den Mittelwerten in cm ²	44
Abb. 9:	Defekt- bzw. Tumorgrößen in cm ²	45
Abb. 10:	Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des Überlebenszeitraumes nach Erstoperation.....	46
Abb. 11:	Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten anhand des Überlebenszeitraumes nach Erstoperation bei PatientInnen mit PEK (blau) und desmoplastischen PEK (rot).....	47

Abb. 12: Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten anhand des Überlebenszeitraumes nach Erstoperation bei PatientInnen nicht-„High-Risk“ (blau) und „High-Risk“ Tumoren (rot).....48

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Tumorentitäten und deren Häufigkeit.....34

Tab. 2: Tumorlokalisation und deren Häufigkeit.....36

Tab. 3: Einteilung nach UICC und AJCC.....40

Tab. 4: Zuteilung zu Differenzierungsgraden der PEK.....41

Tab. 5: Tumordicken und deren Häufigkeiten.....41

1 Einleitung

1.1 Tumore mit Potential zur Knocheninfiltration

Ein Hauttumor ist definiert als eine maligne Veränderung von Zellen der Haut oder der Hautanhangsgebilde, deren Ursprung in einer veränderten Zellstruktur liegt. Verschiedene Hauttumore sind nicht nur oberflächlich wachsend, sondern können in tiefere Gewebe vordringen und sogar den Knochen infiltrieren. Eine solche Knocheninfiltration zählt zu den Hochrisikofaktoren bei der Einteilung von Tumoren (Stratigos et al., 2015a, Alam and Ratner, 2001).

Das kutane Plattenepithelkarzinom ist ein Vertreter dieser Tumore, die sich knocheninfiltrierend ausbreiten können (Alam and Ratner, 2001, Stratigos et al., 2015a, Eigentler et al., 2017).

Neben dem kutanen Plattenepithelkarzinom werden weitere, seltenere Tumorentitäten in dieser Studie betrachtet, da sie ebenfalls knocheninfiltrierend wachsen können (Birkby et al., 1989, Russell et al., 2022, Kohlmeyer et al., 2017). Dazu zählen das Basalzellkarzinom, das mikrozystische Adnexkarzinom, das Angiosarkom, das atypische Fibroxanthom, das Dermatofibrosarkoma protuberans, die chronische Osteomyelitis, das maligne Melanom, das basosquamöse Karzinom und das pleomorphe dermale Sarkom.

1.1.1 Das kutane Plattenepithelkarzinom

Beim kutanen Plattenepithelkarzinom (PEK) der Haut liegt eine maligne Proliferation der Keratinozyten von Haut- oder Hautanhangsgebilden vor. PEK entstehen typischerweise aus präkanzerösen Veränderungen wie der aktinischen Keratose (AK) oder dem Morbus Bowen. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass sich ein PEK de novo entwickelt (Stratigos et al., 2015b). Das PEK gehört zu den nichtmelanozytären Hauttumoren und macht etwa 20 % der Gesamtzahl dieser Tumoren aus (Leverkus, 2012). Es ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste maligne Hauttumor.

1.1.1.1 Aktinische Keratose

Die aktinische Keratose (AK), auch solare Keratose genannt, ist eine durch Mutation nach Einfluss von UV-Licht entstandene Hautveränderung und stellt eine nicht-invasive Vorstufe des PEK dar. Sie kommt hauptsächlich an sonnenexponierten Körperstellen wie auf dem Kopf und an den Unterarmen vor (Holmes et al., 2007). Das klinische Erscheinungsbild zeigt schuppende, sandpapierartige Maculae, Papeln oder Plaques, hautfarben bis rötlich. Dort kann sie nebeneinander solitär, als Cluster oder auch flächig vorkommen. Diese unterschiedlichen, jedoch gleichzeitig auftretenden flächigen Hautveränderungen werden als Feldkanzerisierung bezeichnet (Stockfleth, 2017).

Eine passende Klassifikation, bezogen auf die Hyperkeratose, stellt die Einteilung nach Olsen dar. Im Jahr 2019 wurden mit dem *Actinic Keratosis Field Assessment Scale* (AK-FAS) und dem *Actinic Keratosis Area and Severity Index* (AKASI) zwei verschiedene klinische Scores für die Bewertung von AK im Bereich des Kopfes und der umgebenden Haut entwickelt. Diese Scores beziehen, neben dem prozentualen Anteil der betroffenen Fläche, Parameter wie zum Beispiel das Verteilungsmuster der AK oder die Hyperkeratose mit ein. Für den AKASI konnte bereits in Arbeiten gezeigt werden, dass eine signifikante Assoziation zwischen der Höhe des Scores und der Inzidenz von invasiven PEK im Gegensatz zu beispielweise Basalzellkarzinomen besteht (Schmitz et al., 2018). Chronische UV-Exposition gilt als der hauptsächlich auslösende Faktor für die Entstehung von AK. Zwischen einer gehäuften UV-Dosis und einem vermehrten Auftreten von AK besteht ein direkter Zusammenhang, der durch zahlreiche Studien belegt ist (Schmitt et al., 2011, Alam and Ratner, 2001, Schmitz et al., 2018). Das Tumorsuppressorgen p53, das regulatorisch auf den Zellzyklus und die Apoptose einwirkt, mutiert aufgrund der UV-Strahlung. Dadurch kommt es zu einer unkontrollierten Proliferation entarteter Zellen und dem Auftreten von AK (Strunk and Szeimies, 2014).

In einer Studie von 2008 mit 90.800 Probanden wurde eine Prävalenz von 2,7 % in allen Altersgruppen ermittelt. In der Altersgruppe der 60-70-jährigen lag diese bei 11,5 % (Schaefer et al., 2014). Dies ist besonders relevant im Hinblick auf die zukünftig zu erwartende demografische Entwicklung der Bevölkerung. Männer waren mit 3,9 %

um 2,4 % häufiger betroffen als Frauen. (Schafer et al., 2014). Weiter sind ansteigende Inzidenzraten von 40-50 pro 100.000 EinwohnerInnen pro Jahr in Deutschland und Europa zu erwarten (Leiter et al., 2020).

Für aktinische Keratosen sind außerdem verschiedene chirurgische und nicht-chirurgische Oberflächentherapien beschrieben, welche teilweise in ihrer Flächenanwendung limitiert sind. Hierzu gehören die Cryotherapie, die Kürettage oder die fotodynamische Therapie mit ALA (5-Aminolävulinsäure) (Strunk and Szeimies, 2014). Topisch medikamentöse Therapien umfassen zum Beispiel Imiquimod-Creme (Schmitz et al., 2018), 5-Fluoruracil oder Diclofenacnatrium (Stockfleth and Kerl, 2006, Williams et al., 2017).

1.1.1.2 Ätiologie und Epidemiologie des Plattenepithelkarzinoms

Die Entstehung eines kutanen PEK folgt dem mehrstufigen Modell der malignen Transformation. Zellen der Epidermis mutieren und verändern sich bzw. verlieren die reguläre Zellstruktur. Diese zelluläre Atypie führt zu einer vermehrten Keratinisierung der Zellen und schließlich zur sogenannten Aktinischen Keratose (AK) (s. 1.2). Die Anhäufung dieser Mutationen befördert das invasive Wachstum und schließlich, mehr oder minder häufig, die Bildung von Metastasen. Vor allem im Tumorsupressorgen p53 lassen sich bei PEK Veränderungen nachweisen (Ratushny et al., 2012). Da sowohl bei AK als auch bei PEK der Funktionsverlust von p53 nachgewiesen ist, lässt sich die Tumordinvasion darauf zurückführen. Eine mögliche Rolle spielt hier die frühe p53-Mutation, die zu einer Apoptose-Resistenz und damit zu einer Expansion der Keratinozyten führt (Boukamp, 2005). Als Hauptursache für eben beschriebene Mutationen gilt eine chronische UV-Exposition. Besonders Personen mit hellem Hauttyp gelten hier als gefährdet. Eine dezidierte Einteilung liefern hier die Stadien der Hauttypen I bis VI nach Fitzpatrick, wo die Typen I und II als besonders anfällig beschrieben werden (Fitzpatrick, 1988, Strunk and Szeimies, 2014). Ferner führen berufliche Exposition und regional hohe Sonneneinstrahlung sowie ionisierende Strahlung, chemische Noxen (z.B. Arsen) oder Syndrome wie zum Beispiel Xeroderma pigmentosum zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung von kutanen Plattenepithelkarzinomen (Green and Battistutta, 1990).

Bei fehlenden nationalen Registern und überwiegend regional begrenzten Datensätzen, liegen derzeit keine vollständigen, belastbaren, nationalen epidemiologischen Daten zu Inzidenzen von PEK und AK vor (Leiter-Stöppke and Garbe, 2019). Die altersstandardisierte Inzidenzrate liegt bei circa 60-65 Fällen pro 100.000 Einwohner (Leiter-Stöppke and Garbe, 2019).

Ein systematisches Review von Xiang et al., bezogen auf 19 Studien aus dem Zeitraum von 1978 bis 2012, zeigte für Europa einige geografische Variationen. Die höchste Inzidenzrate betraf South Wales im Vereinigten Königreich (31,7 Fälle auf 100.000 Personen pro Jahr), gefolgt von der Schweiz (28,9) und mit dem niedrigsten Wert Kroatien (8,9) (Xiang et al., 2014). Im Krebsregister von Schleswig-Holstein betrug die altersstandardisierte Inzidenzrate für das kutane PEK bei Männern 18,2 und bei Frauen 8,5 (Katalinic et al., 2003). Eine aktuellere Studie aus den Niederlanden belegt einen signifikanten Anstieg der European Standardised Rates (ESR) von 22,2 auf 35,4 pro 100.000 Einwohnern bei Männern und von 7,9 auf 20,5 bei Frauen, bezogen auf einen Zeitraum von 1989 bis 2008 (Hollestein et al., 2012). Die Inzidenzrate ist in den letzten 40 Jahren um das Vierfache angestiegen (Leiter et al., 2017, Katalinic et al., 2003, Leiter and Garbe, 2008).

1.1.1.3 Risikofaktoren für Metastasierung

Neben der chronischen UV-Exposition als Hauptrisikofaktor (Green et al., 1999) gibt es noch eine ganze Reihe weiterer potentieller Auslöser für PEK. Zu den physikalischen und chemischen gehören die ionisierende Strahlung, der Einfluss von Arsen und chronische Wunden oder Infektionen. Als Risikoerkrankungen gelten Albinismus, Xeroderma pigmentosum, Lichen ruber planus und Lupus erythematoses. Ferner kann auch die Suppression des Immunsystems bei Leukämie, Autoimmunerkrankungen oder als adjuvante Therapie nach Organtransplantationen zu einem erhöhten Risiko führen (Alam and Ratner, 2001).

Über ein generelles Metastasierungsrisiko bei PEK kann man keine Aussage treffen. Je nach Kollektiv liegt die Rate bei 3-6 % (Martinez and Cook, 2007), bei Hochrisikopatienten steigt diese auf Werte von bis zu 20 %.

Folgende spezielle Risikofaktoren sind zu nennen (Alam and Ratner, 2001, Brantsch et al., 2008, Cassarino et al., 2006):

- Vertikale Tumordicke > 6 mm
- Horizontale Tumordicke > 20 mm
- Histologische Differenzierung > Grad 3
- Desmoplasie
- Perineurales Wachstum
- Lokalisation (Unterlippe, Ohr)
- Immunsuppression (iatrogen oder z.B. bei hämatoonkologischen Grunderkrankungen)

Ebenso gilt die horizontale Tumorausbreitung als ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Metastasen von kutanen Plattenepithelkarzinomen. Hier liegt der Grenzwert bei zwei Millimetern Ausdehnung (Amin et al., 2017), (Jambusaria-Pahlajani et al., 2013).

Thompson et al. konnten in einer großen Metaanalyse darüber hinaus ein erhöhtes Metastasierungsrisiko bei geringer Differenzierung des Ursprungstumors (Risk Ratio 4,98; Konfidenzintervall 3,30-7,49), perineuraler Invasion (Risk Ratio 2,95; Konfidenzintervall 2,31-3,75) sowie bei Patienten mit Immunsuppression (Risk Ratio 1,59; Konfidenzintervall 1,07-2,37) identifizieren (Thompson et al., 2016). Ferner ist auch die Lokalisation des Tumors ein Einflussfaktor: Kommt der Tumor an der Schläfe, dem Ohr, der Lippe oder an der Wange vor, ist das Metastasierungsrisiko ebenfalls erhöht (Thompson et al., 2016).

1.1.1.4 Diagnostik des Plattenepithelkarzinoms

Die Diagnose eines PEK beruht grundsätzlich auf zwei Ansätzen, der klinischen und der histologischen Diagnostik. Anhand der klinischen Beurteilung kann eine Verdachtsdiagnose gestellt werden, diese muss jedoch durch operative Entnahme von Tumorgewebe und eine histologische Untersuchung verifiziert werden. Ein frühinvasives PEK oder eine hyperkeratotische AK beispielsweise sind rein klinisch kaum eindeutig zu unterscheiden.

Ein sicherer Nachweis, dass es sich bei der Hautveränderung um ein PEK handelt,

kann ausschließlich durch eine histologische Untersuchung erbracht werden. Je nach Größe der Läsion kann eine Shave-Biopsie oder eine Exzision vorgenommen werden. Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) gilt hier als Standard-Färbung. Als weiteres diagnostisches Mittel zur Differenzierung können immunhistochemische Marker verwendet werden (Schweinzer et al., 2017).

Bei der Betrachtung der präparierten Gewebeproben im Durchlichtmikroskop stellen sich atypische Keratinozyten dar, die ausgehend von der Epidermis in die Dermis infiltrieren. Hornperlen, Para- und Dyskeratosen bilden die Unterschiede in der Morphologie. Je nachdem, welche morphologischen Variationen auftreten, ergeben sich unterschiedliche Differenzierungsgrade: gut differenzierte PEKs weisen prominente Keratinisierungen mit zahlreichen Hornperlen auf, bei schlecht differenzierten treten Hornperlen kaum bis gar nicht auf, jedoch ist hier eine Atypie der Zellkerne und eine hohe Anzahl an Mitosen zu erkennen (Stratigos et al., 2015a).

Die Komplett-Resektion eines Tumors, vor allem aus kritischen Hautarealen, sollte mithilfe der mikrografisch kontrollierten Chirurgie durchgeführt werden, um eine größtmögliche Sicherheit hinsichtlich vollständiger Entfernung bei kleinstmöglichem Defekt zu erreichen. In den USA und einigen europäischen Ländern kommt vor allem die kryostatbasierte Mohs-Chirurgie zum Einsatz. In Deutschland werden zur histologischen Aufbereitung des Tumorgewebes in der Regel paraffinschnittbasierte Verfahren wie die 3D-Histologie angewandt.

Bei der 3D-Histologie wird das Resektat wie das Ziffernblatt einer Uhr in Abschnitte eingeteilt, um den Tumor anatomisch zu orientieren. Nach Exzision des Tumors werden die Basis und der Rand der Gewebeprobe entfernt und in passende Stücke geteilt. Diese Stücke werden in Histologiekassetten eingelegt und anschließend in Formalin fixiert. Im Labor erfolgt nach der Formalin-Fixierung das Ausgießen in Paraffin und ein Schneiden mittels Mikrotoms und Färbungen. Sollte sich bei der Untersuchung der Gewebeabschnitte herausstellen, dass nicht alle Ränder tumorfrei sind, ist eine Nachresektion angezeigt. Durch die vorherige Uhrzeit-Markierung ist eine präzise topografische Orientierung für Dermatohistopathologen und Operateure möglich. Für eine erfolgreiche Nachresektion ist dies eine wichtige Voraussetzung (Eberle et al., 2014).

1.1.1.5 Therapie des Plattenepithelkarzinoms

Ziel der Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumors und die Wiederherstellung von Funktion und Kosmetik des betroffenen Hautorgans (Stratigos et al., 2015a). Goldstandard der Therapie invasiver PEK ist die vollständige chirurgische Exzision des Primärtumors – in Hochrisikosituationen bzw. an Hochrisikolokalisationen mit Hilfe der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie, bei der intraoperativ das entfernte Gewebe eingebettet und je nach verwendeter Methode schon am Tag nach der Operation histologisch befundet werden kann (s. 1.1.1.4.).

Sind lokoregionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden, welche sonografisch, radiologisch oder klinisch gesichert werden können, kann eine therapeutische Lymphknoten-Dissektion indiziert sein. PEK im Kopfbereich metastasieren in die lokoregionären Lymphknoten der Glandula parotis beziehungsweise der zervikalen Lymphknoten-Stationen (Leiter-Stöppke and Garbe, 2019). Der Umfang der Lymphadenektomie und die Einteilung der Level werden anhand der Leitlinien-Vorgaben individuell festgelegt (Leiter-Stöppke and Garbe, 2019). Von der therapeutischen muss die prophylaktische Lymphadenektomie abgegrenzt werden, welche inzwischen als obsolet erachtet wird.

Zusätzlich stehen adjuvante Therapien wie die Radiatio zur Verfügung. Deren Einsatz ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie zum Beispiel Lymphknoten-Metastasierung, Co-Morbiditäten, Alter des Patienten oder Lokalisation des Tumors.

Eine Kombination von Systemtherapie mit einer Radiotherapie ist ebenfalls möglich (Heath et al., 2013, Nottage et al., 2017). Auch bei inoperablen Tumoren oder bei Patienten, deren Zustand keine Operation zulässt, ist eine Radio-Therapie möglich, ebenso wie bei kleinen PEK als nicht-chirurgische Option (Pickering et al., 2014).

Zum Thema Chemotherapie wurden bisher nur wenige Studien veröffentlicht. Ein Review beschreibt 28 Studien von 1970 bis 2011 mit 119 Patienten (Behshad et al., 2011, Leiter-Stöppke and Garbe, 2019). Auf platinbasierte Medikamente, zum Beispiel Cisplatin mit Fluorouracil, reagieren PEK chemosensitiv, in der Arbeit von Palya et al. mäßig mit einer Antwort-Rate von 34 % der PatientInnen (Palyca et al., 2014).

Behshad et al. konnten in einem Report über 28 Studien mit insgesamt 119 PatientInnen zeigen, dass eine systemische Behandlung zu objektiv messbaren Reaktionen bei lokal fortgeschrittenen PEK führt (Behshad et al., 2011).

Bei der EGFR-Inhibition (Epidermal Growth Factor Receptor) werden monoklonale

Antikörper gegen die extrazelluläre Domäne des EGFR-Rezeptors und die ATP-kompetitiven Tyrosin-Kinase-Inhibitoren eingesetzt (Cetuximab und Gefitinib) (Baltaci et al., 2005, Suen et al., 2007). Ansprechraten von 25-30 % wurden hier berichtet (Suen et al., 2007, Baltaci et al., 2005), die allerdings typischerweise nur von kurzer Dauer sind (Leiter-Stöppke and Garbe, 2019).

Als weitere Therapiemöglichkeit bei inoperablen PEK ist die Immuntherapie zu nennen. PD-1-Inhibitoren (Programmed cell Death Protein 1) stellen hier einen neuen Therapieansatz dar. PD-1 kommt auf T- und B-Zellen vor (Migden et al., 2018). Die PD-1-Liganden sind auf normalen Gewebszellen zu finden und sind zuständig für die Vermeidung von Autoimmunreaktionen. Antikörper, die an PD-1 binden, führen zu einer Immunaktivierung gegen die Tumorzellen (Terheyden et al., 2019).

Ein rechtzeitiges Erkennen von Lokalrezidiven oder etwaiger Metastasierung setzt eine regelmäßige Nachsorge voraus. Da das Risiko für eine Metastasierung in den ersten zwei Jahren nach der Primärdiagnose deutlich erhöht ist, sollte hier eine engmaschige Nachsorge durchgeführt werden (Brantsch et al., 2008, Kofler, 2019).

1.1.2 Weitere Hauttumore

Neben dem PEK kommen in der vorliegenden Studie noch weitere Tumorentitäten vor, jedoch in geringerer Anzahl.

Das Basalzellkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Menschen in Mitteleuropa. Sein Wachstum ist vor allem lokal infiltrierend und destruierend, und kann daher eine signifikante Morbidität verursachen. Eine Metastasierung tritt jedoch selten auf (Marzuka and Book, 2015, von Domarus and Stevens, 1984).

Das mikrozystische Adnexkarzinom ist ein seltener Hauttumor aus der Gruppe der Schweißdrüsenkarzinome. Es wächst langsam, aber stark infiltrierend, vor allem ist hier die Subkutis, die mimische Muskulatur und das Perineurium der kutanen und subkutanen Nerven betroffen. Die oberen Tumoranteile scheinen histologisch oft benigne, was bei falscher Probeentnahme zu Fehldiagnosen führen kann (Hamsch and Hartschuh, 2010). Tumorrezidive treten häufig auf, welche im Verlauf zu einer Inoperabilität führen können. Metastasen sind bisher nur bei immunsupprimierten Patienten beschrieben worden (Carroll et al., 2000, Hamsch and Hartschuh, 2010).

Ein Angiosarkom ist eine seltene vaskuläre Neoplasie, ausgehend von den Endothelzellen. Es macht weniger als 2% aller Weichgewebssarkome und weniger als 1% aller malignen Entartungen im Kopf-Hals-Bereich aus. Die Rezidivrate ist hoch und die Prognose meist schlecht (Mullins and Hackman, 2015, Lydiatt et al., 1994, Holden et al., 1987, Pawlik et al., 2003).

Das atypische Fibroxanthom (AFX) tritt vor allem auf sonnenexponierter Haut auf. Es ist ein generell benigner Tumor, vereinzelt können jedoch Metastasen auftreten (Koch et al., 2008).

Das Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) ist selten und gilt gleichzeitig als das häufigste kutane Sarkom, wobei es als semimaligne betrachtet wird. Es ist fibroblastischen Ursprungs und durch langsames und infiltratives Wachstum gekennzeichnet. Es tritt am häufigsten im mittleren Erwachsenenalter auf. Die Rezidivrate ist hoch, im Gegensatz dazu ist eine Metastasierung selten (Thway et al., 2016).

Das maligne Melanom hat seinen Ursprung in Melanozyten. Die klinische Diagnostik wird anhand der Eigenschaften der Hautveränderung durchgeführt. Insbesondere folgende klinischen Faktoren sind suspekt für das Vorliegen eines Melanoms: Asymmetrie der Macula oder Papel bzw. Plaque, unscharfe Begrenzung der Ränder, eine Mehrfarbigkeit, der Durchmesser und eine eventuell vorhandene noduläre Veränderung der Effloreszenz sowie weitere dermatoskopische Kriterien. Ätiologisch ist auch hier bei den meisten Melanomen die vermehrte UV-Exposition ausschlaggebend. Bei über 90 % der Primärtumore sind zum Diagnosezeitpunkt keine Metastasen nachweisbar. Jedoch können schon frühinvasive Melanome Metastasen entwickeln und damit eine ungünstige Prognose bekommen. Maligne Melanome machen 90 % aller Todesfälle durch Hauttumore aus (Garbe et al., 2007).

Das basosquamöse Karzinom ist ein seltenes Malignom mit den histologischen Charakteristika des Basalzellkarzinoms sowie des PEK. Trotz dieser histologischen Ähnlichkeit metastasieren basosquamöse Karzinome sehr viel häufiger als PEK (Lehnerdt et al., 2008). Eine Aussage über die Langzeitprognose lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund mangelnder Studienlage nicht treffen (Martin et al., 2000).

Das pleomorphe dermale Sarkom zählt wie auch das DFSP und das AFX zu den

häufigeren primären kutanen Sarkomen. Pathogenese und genaue Differenzierung sind derzeit noch Gegenstand der Forschung. Die Prognose des dermalen Sarkoms ist insgesamt eher gut, lokoregionäre Metastasen der Haut werden jedoch in bis zu 10% der Fälle beschrieben (Kohlmeyer et al., 2017).

1.2 Klassifikationssysteme

Die Einteilung des kutanen Plattenepithelkarzinoms erfolgt international aktuell vor allem nach den Klassifikationen der ‚Union for International Cancer Control‘ (UICC) und des ‚American Joint Committee on Cancer‘ (AJCC) sowie des Brigham’s Women’s Hospital (BMH). In Deutschland ist außerdem die von Brantsch et al. publizierte Risikostratifizierung nach Tumordicke verbreitet (Brantsch et al., 2008). Nachfolgend soll eine Übersicht über die aktuellsten Versionen der beiden Klassifikationen gegeben werden. Alle Betrachtungen in dieser Arbeit beziehen sich ausschließlich auf die Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Ferner wird ein Vergleich untereinander und mit der Einteilung von Brantsch et al. angestellt.

1.2.1 UICC

Im Jahr 2016 ist die 8. Edition der UICC veröffentlicht worden. Die für diese Arbeit relevante Neuerung ist eine eigene Klassifikation zu Hauttumoren in der Kopf-Hals-Region. In der T-Klassifikation wurde T3 zusätzlich zur horizontalen Tumorgroße definiert über Knochenerosionen, perineurale Invasion (ohne nähere Angaben) und tiefe Gewebsinvasion in das Unterhautfettgewebe (oder tiefer als 6 mm). T4 wurde in T4a und T4b gesplittet (s.u.) (Bertero et al., 2018).

T-Kategorie:

T1:	≤ 2 cm in der größten Dimension
T2:	> 2 bis 4 cm in der größten Dimension
T3:	> 4 cm in der größten Dimension
T4a:	Tumor mit grober kortikaler Knochen-/Knochenmarkinvasion
T4b:	Tumor mit Invasion der Schädelbasis oder des Axialskeletts einschließlich foraminärer Beteiligung und/oder des Foramen vertebrale mit Beteiligung des Epiduralraumes

N-Kategorie:

Klinisch

N1, N2a, N2b und N2c: Lymphknoten unverändert, ausgenommen extranodale Extension* angegeben

N3a: Metastasen in einem Lymphknoten größer als 6 cm in der größten Dimension ohne extranodale Ausdehnung

N3b: Metastasen in einem oder mehreren Lymphknoten mit klinischer extranodaler Extension*

Pathologisch

N1, N2a, N2b und N2c: Lymphknoten unverändert, ausgenommen extranodale Extension* angegeben

pN2a: einschließlich eines einzelnen, ipsilateralen Knoten mit ≤ 3 cm mit extranodaler Extension oder 3-6 cm ohne extranodale Extension*

pN3a: Metastasierung in einem Lymphknoten > 6 cm in der größten Dimension ohne extranodale Extension*

pN3b: Metastasen in einem Lymphknoten > 3 cm in der größten Dimension mit extranodaler Extension oder mehreren ipsi- oder kontra- oder bilateralen Knoten mit extranodaler Extension*

* Das Vorhandensein einer Hautbeteiligung oder einer Weichteilinvasion mit tiefer Fixierung/Anbindung an darunter liegende Muskeln oder angrenzende Strukturen oder klinische Zeichen einer Nervbeteiligung wird als klinische extranodale Extension klassifiziert.

M-Kategorie:

MX: Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0: keine Fernmetastasen

M1: Fernmetastasen

1.2.2 AJCC

Beinahe zeitgleich zur UICC wurde 2017 die 8. Edition der Tumor-Staging-Richtlinien des AJCC herausgegeben. Diese aktualisierte Ausgabe der TNM-Klassifikation enthält erstmals ein eigenes Kapitel „Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich“ (Motaparthy et al., 2017).

Besonderes Augenmerk liegt hier zum einen auf der horizontalen Größeneinteilung des Tumors, wo ein „High-Risk“ Tumor ab einer Größe von 2 cm beginnt. Zusätzlich kann eine perineurale Invasion oder eine Knochenerosion vorliegen. Bei der perineuralen Invasion müssen Nerven mit einem Durchmesser über 0,1 mm betroffen sein. Bei der Einteilung des Brigham and Women's Hospital (BWH) wird diese Größe ebenfalls verwendet (Jambusaria-Pahlajani et al., 2013). Bei kleineren Tumoren werden diese Eigenschaften nicht beachtet. Bei den Lymphknotenmetastasen beginnt die „High-Risk“ Größe bei 6 cm. Eine gesonderte Betrachtung von Knochenmetastasen wird nicht vorgenommen.

Übersicht Tumor (T) Staging (Motaparthy et al., 2017):

TX: der Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0: kein Beleg für einen Primärtumor

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor < 2 cm in der größten Dimension

T2: Tumor \geq 2 cm und < 4 cm in der größten Dimension

T3: Tumor \geq 4 cm in der größten Dimension und/oder perineurale Invasion¹ und/oder tiefe Invasion² und/oder geringe Knochenerosion

T4a: Tumor mit grober Invasion von kortikalem Knochen/Knochenmark

T4b: Tumor mit Invasion der Schädelbasis und/oder Beteiligung der Foramina der Schädelbasis

Hoch-Risiko-Merkmale, die einen Primärtumor als T3 definieren:

¹ perineurale Invasion eines unter der Dermis liegenden Nervs oder eines Nervs mit einem Durchmesser \geq 0,1 mm oder mit klinischer oder radiografischer Beteiligung von benannten Nerven ohne Invasion oder Überschreitung der Schädelbasis,

² eine tiefe Invasion ist definiert durch eine Beteiligung über das subkutane Fettgewebe hinaus oder > 6 mm,

geringe Knochenerosion

Übersicht Nodal (N) Staging klinisch und pathologisch (Motaparathi et al., 2017):**N klinisch (cN)**

- NX:** regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0:** keine Metastasen in regionären Lymphknoten
- N1:** Metastasen in einzelnen ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 3 cm in der größten Dimension ohne extranodale Ausdehnung
- N2:** Metastasen in einzelnen ipsilateralen Lymphknoten 3-6 cm in der größten Dimension ohne extranodale Ausdehnung; oder in multiplen ipsilateralen Lymphknoten bis 6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung; oder in bi- oder kontralateralen Lymphknoten bis 6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung
- N2a:** Metastasen in einem ipsilateralen Lymphknoten 3-6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung
- N2b:** Metastasen in mehreren ipsilateralen Lymphknoten bis 6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung
- N2c:** Metastasen in bi- oder kontralateralen Lymphknoten bis 6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung
- N3a:** Metastasen in einem Lymphknoten > 6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung
- N3b:** Metastasen in einem oder mehreren Lymphknoten und klinisch sichtbarer extranodaler Ausdehnung

N pathologisch (pN)

- NX:** regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0:** keine regionären Lymphknoten-Metastasen
- N1:** Metastasen in einzelnen ipsilateralen Lymphknoten ≤ 3 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung
- N2:** Metastasen in einem einzelnen ipsilateralen Lymphknoten ≤ 3 cm in der größten Abmessung und extranodaler Ausdehnung; oder 3-6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung; oder in mehreren ipsilateralen Lymphknoten bis 6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung; oder bi- oder kontralaterale Lymphknoten bis 6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung

- N2a:** Metastasen in einem einzelnen ipsilateralen Lymphknoten ≤ 3 cm in der größten Abmessung mit extranodaler Ausdehnung; oder in einem einzelnen ipsilateralen Lymphknoten 3-6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung
- N2b:** Metastasen in mehreren ipsilateralen Lymphknoten bis 6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung
- N2c:** Metastasen in bi- oder kontralateralen Lymphknoten bis 6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung
- N3:** Metastasen in einem Lymphknoten > 6 cm in der größten Abmessung ohne extranodale Ausdehnung; oder Metastasen in einem einzelnen ipsilateralen Knoten > 3 cm in der größten Abmessung mit extranodaler Ausdehnung; oder mehrere ipsi-, kontra- oder bilaterale Knoten mit extranodaler Ausdehnung, oder ein einzelner kontralateraler Knoten bis 3 cm und extranodaler Ausdehnung
- N3a:** Metastasen in einem Lymphknoten > 6 cm ohne extranodale Ausdehnung
- N3b:** Metastasierung in einem einzelnen ipsilateralen Lymphknoten > 3 cm in der größten Abmessung mit extranodaler Ausdehnung; oder mehrfache ipsi-, kontra- oder bilaterale Lymphknoten mit extranodaler Ausdehnung; oder rein kontralateraler Knoten bis 3 cm in der größten Abmessung mit extranodaler Ausdehnung

Übersicht Metastasierung (M) Staging (Motaparathi et al., 2017):

- MX:** Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0:** keine Fernmetastasen
- M1:** Fernmetastasen

1.2.3 Stratifizierung nach Tumordicke

Im Jahr 2008 veröffentlichten Brantsch et al. eine Studie mit 615 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Haut. Neben den Parametern, die in den TNM-Klassifikationen berücksichtigt werden, konnten Brantsch et al. zeigen, dass die vertikale Tumordicke eine entscheidende Rolle als Risikofaktor spielt sowohl bei der Metastasierung als auch bei der Bildung eines Lokalrezidivs von kutanen PEK. Ebenso stellt die Ausprägung des desmoplastischen Subtyps einen hochsignifikanten Risikofaktor dar (Brantsch et al., 2008).

In einer ähnlichen Studie von Breuninger et al. wurde diese These 2012 bestätigt

(Breuninger et al., 2012). Hier wurden die beiden Klassifikationen der UICC und des AJCC anhand einer Anzahl von 615 PEK-Fällen vor allem bezüglich der T-Kategorie verglichen. Keine der beiden Klassifikationen bietet eine Stratifizierung der zu erwartenden Metastasierungsrate an. Dies trifft auch auf eine mögliche Überlebensrate zu. Besonders die hohe Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten zum Beispiel der unterschiedlichen Größenangaben hat einen äußerst geringen Nutzen für die klinische Anwendbarkeit. Auch die Nichtbetrachtung der mimischen Muskulatur ist laut der Autoren ein Nachteil, da ihre Beteiligung durchaus ein Hinweis auf eine tiefe Tumordinfiltration sein kann, und damit auch auf eine Erhöhung des Metastasierungsrisikos. Weiter lassen beide Klassifikationen eine Betrachtung von Mikrometastasen oder Intransitmetastasen aus, die eine bessere Prognose geben könnten als der Metastasendurchmesser von 6 cm (Brantsch et al., 2008, Breuninger et al., 2012).

Demnach ist eine übersichtlichere Einteilung bezüglich des Risikos einer Metastasierung in „Low-Risk“ Tumoren mit einer Tumordicke von 2 bis 6 mm und von „High-Risk“ Tumoren mit einer vertikalen Ausdehnung größer als 6 mm möglich. Tumoren mit einer Dicke unter 2 mm ohne weitere Risikofaktoren weisen kein signifikantes Risiko auf, weder für eine Metastasierung, noch für die Bildung eines Rezidivs.

Auch was die Lokalisation und deren Risikobeurteilung betrifft, ist der Nutzen der beiden Klassifikationssysteme begrenzt. Eine genauere Bewertung, ob eine bestimmte Lokalisation eines Tumors ein höheres Risiko für Metastasierung oder Rezidivbildung bedeutet, kann aus diesen nicht abgeleitet werden. Dies wäre jedoch für die Diagnosestellung und die Einschätzung des Therapieverlaufes von großer Bedeutung.

1.3 Vergleich der Klassifikationen bei Knocheninfiltration

Die Knocheninfiltration oder besser die Knochenbeteiligung betreffend lässt sowohl die Klassifikation der UICC als auch diese des AJCC eine ähnliche Herangehensweise erkennen:

Bei der UICC ist eine nicht weiter definierte Knochenbeteiligung, unabhängig von der Tumorgöße, das Kriterium, den Tumor der Kategorie T4 zuzuteilen. Beim Staging des AJCC ist bereits bei T3 eine Knocheninfiltration genannt, allerdings nicht als zwingendes Kriterium. Daneben ist ein Tumor auch dann der Kategorie T3 zuzuteilen, sobald er größer als 4 cm ist oder eine perineurale Invasion von Nerven mit Durchmesser größer als 0,1 mm vorliegt. Die Infiltration des Unterhautfettgewebes ist ein weiteres ‚Kann‘-Kriterium, wobei stattdessen auch eine Infiltration tiefer als 6 mm unabhängig vom Gewebe bestehen kann.

Bei Brantsch et al. 2008 und bei Breuninger et al. 2012 war lediglich die vertikale Tumordicke entscheidend für die Zuordnung zu einer der Risiko-Gruppen, die Unterscheidung der verschiedenen betroffenen Gewebe ist nicht ausschlaggebend für die Risiko-Einteilung. Dagegen wurden die bisherigen Kriterien wie TNM-Stadien-Einteilung, desmoplastisches Wachstum oder die spezielle Lokalisation des Tumors schon mit berücksichtigt (Brantsch et al., 2008).

Eine Studie von Yin Min aus dem Jahr 2006 (Yin et al., 2006) mit 95 PatientInnen beschäftigte sich mit PEK im Bereich des äußeren Ohres und des Mittelohres. Ziel der Studie war es, anhand der klinischen Merkmale und verschiedener prognostischer Faktoren des PEK eine Analyse zur 5-Jahres-Überlebensrate zu erstellen. Dabei wurden folgende Auswertungskriterien berücksichtigt: Alters- und Geschlechtsverteilung, anfängliche Beschwerden, Stadieneinteilung, die Lokalisation des Tumors, die spezielle Behandlung und die daraus resultierenden Ergebnisse. Generell sind Karzinome in diesem Bereich äußerst selten, am häufigsten unter diesen gilt jedoch das PEK. Bei 44 Patienten war das Os temporale betroffen, die Operationen wurden mit Radio- und/oder Chemotherapie kombiniert. Im Stadium I und II wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100 % erreicht, für die Stadien III und IV von 72,7 % (Yin et al., 2006).

Eine (Fern)-Metastasierung in Knochen wird weder in der Klassifikation des AJCC, der UICC noch bei der Herangehensweise von Brantsch et al. explizit erwähnt. Bei UICC

und AJCC spielt es lediglich eine Rolle, ob Fern-Metastasen vorhanden sind (M1) oder nicht (M0), oder ob eine Beurteilung über das Vorhandensein von Metastasen überhaupt möglich ist (MX im Falle nicht-beurteilbar). Brantsch et al. schlagen zum Thema Fernmetastasen keine eigene Einteilung vor, sondern nutzen hier ebenfalls die gängigen TNM-Klassifikationen der UICC oder des AJCC.

1.4 Thematik und Fragestellung der Studie

Ein stetig ansteigender Altersdurchschnitt in der Bevölkerung ist bereits aktuell und wird sich laut demografischer Zukunftsprognosen in den nächsten Jahren und Jahrzehnten noch verstärken. Zusätzlich haben ein verändertes Freizeitverhalten und eine damit einhergehende vermehrte UV-Exposition große Auswirkungen auf pathologische Hautveränderungen. Tumorstufen wie die Aktinische Keratose (AK) beziehungsweise daraus resultierende invasive Tumore wie das Plattenepithelkarzinom (PEK) haben stetig steigende Prävalenz- und Inzidenzraten. Daneben sorgen eine immer bessere ärztliche Versorgung in Form von Aufklärungsangeboten und Prävention, immer weiter verbesserte und erforschte Therapiemöglichkeiten und daran angeschlossene Nachsorgekonzepte für eine gute Behandlung betroffener Patientinnen und Patienten.

Jedoch sind noch längst nicht alle ätiologischen und pathologischen Prozesse dieser Erkrankungen genau erforscht. Die vorliegende Studie befasst sich anhand von 110 PatientInnen mit der Frage, wie sich eine regionale ossäre Metastasierung des Schädelknochens bei verschiedenen malignen Hauttumoren im Kopf-Hals-Bereich auf den Outcome nach abgeschlossener operativer Therapie auswirkt.

Zu diesem speziellen Thema finden sich in der Literatur bisher nur wenige Veröffentlichungen. Beinahe sämtliche bisher veröffentlichte Studien und wissenschaftliche Beiträge behandeln die Metastasierung des PEK in die Lymphbahnen oder periphere Organe, z.B. die Lunge. Diese tritt in ca. 5 % aller PEK auf (Rowe et al., 1992).

Die vorliegende Studie liefert durch kurze Beschreibungen anhand der zwei häufigsten Hautveränderungen einen Überblick über die Ätiologie, die Diagnosestellung und die Therapieoptionen der beiden Krankheitsbilder AK und PEK. Daneben werden noch weitere, etwas seltener auftretende verschiedene andere Tumorentitäten der Haut betrachtet. Faktoren wie Allgemeinerkrankungen, Immunsuppression und Rezidive sind ebenfalls bei jeder und jedem Erkrankten der Studie erhoben worden, spielen jedoch bei der Auswertung nur eine untergeordnete Rolle. Diese Aspekte wurden in der Forschung bereits an anderer Stelle umfangreich diskutiert.

Die aktuellen Klassifikationen der ‚Union for International Cancer Control‘ (UICC) und

des ‚American Joint Committee on Cancer‘ (AJCC) für PEK werden verglichen mit der Einteilung, welche von Brantsch et al. publiziert wurde (Brantsch et al., 2008). Jeweils besonderes Augenmerk liegt hier auf der Bewertung der Knocheninfiltration, die im Folgenden als ossäre Metastasierung bezeichnet wird. In beiden internationalen Einteilungen gilt diese als ein Hochrisikofaktor.

2 Material und Methoden

Zur Durchführung dieser Studie dienten ausschließlich Materialien und Methoden, die im folgenden Kapitel beschrieben werden.

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Für die Studie wurden 110 Patienten mit Hauttumoren mit Knocheninfiltration im Alter von 27 bis 97 Jahren ausgewählt. Die Patienten waren von 2010 bis 2018 in der Universitäts-Hautklinik in Tübingen in Behandlung und hatten einen oder mehrere Hauttumore mit histologisch gesicherter Knocheninfiltration im Kopfbereich. Die Auswertung erfolgte retrospektiv.

2.2 Ethikvotum

Dem Ethikantrag (005/2019 BO2) zur Erhebung der Daten, die in dieser Arbeit verwendet wurden, wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikum Tübingen am 14.01.2019 uneingeschränkt stattgegeben.

2.3 Datenerhebung

Anhand von aktuellen oder archivierten Arztbriefen der behandelnden Ärzte aus der elektronischen Datenbank der Universitäts-Hautklinik konnte ein Großteil der benötigten Information recherchiert werden. Zusätzlich flossen zu jedem Patienten Operations-Berichte und Histologie-Befunde mit in die Auswertung ein. Extern archivierte Follow-Up-Fragebögen lieferten weitere Informationen über den postoperativen Verlauf der Erkrankungen und ein eventuelles Versterben der Patienten.

Alle Daten wurden in einer Excel-Tabelle angeordnet und statistisch ausgewertet. Folgende Parameter wurden in der Tabelle aufgenommen:

- Patienten-ID
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Organtransplantation (ja/nein)
- immunsupprimierende Therapie (ja/nein)
- Chemo-Therapie (ja/nein)
- chronische Lymphatische Leukämie (ja/nein)
- HIV (ja/nein)
- weitere Hauttumore (ja/nein)
- weitere PEK (ja/nein)
- Basalzellkarzinom (ja/nein)
- Tumor-Primärdiagnose
- Lokalisation
- TNM-Staging nach UICC und AJCC
- „No-Risk“, „Low-Risk“ und „High-Risk“ Einteilung nach Breuninger et al.
- Tumordicke (mm)
- Tumorausdehnung (mm x mm)
- Differenzierung (Grad I-III)
- Sicherheitsabstand (mm)
- Defektgröße maximal (mm x mm)
- Desmoplasie (ja/nein)
- perineurale Invasion (ja/nein)

- Datum erste Operation
- R0 nach erster Operation (ja/nein)
- Knocheninfiltration (ja/nein)
- Knochenabtragung (Instrument)
- Therapie (Chemo-,Radiatio-, Immuntherapie, Lokalanästhesie, Vollnarkose, (ja/nein))
- Lokalrezidiv (ja/nein)
- letztes Follow-up (Datum)
- Sterbe-Datum (soweit bekannt)
- Diagnosestellung (Datum)

Die Erhebung der Daten erfolgte an Rechnern der Universitäts-Hautklinik in Tübingen. Sämtliche abgeschlossene Dateien und zu speichernde Zwischenstände wurden und sind ebenfalls auf dem Server der Universität Tübingen hinterlegt.

2.4 Operative Knochenabtragung

Da alle Patienten einen Hauttumor mit Knocheninfiltration aufwiesen, wurde in jeder Operation auch Knochen abgetragen. Die Knochenabtragung wurde mit einem Meißel oder mit Hilfe einer Fräse, eines Rosenbohrers, eines scharfen Löffels oder einer Hohlmeißelzange nach Luer durchgeführt. In einigen Fällen wurden ganze Knochenstücke entfernt.

Die rotierenden Instrumente Fräse und Rosenbohrer werden mittels steriler NaCl-Lösung gekühlt, da die durch die hohe Drehzahl entstehende Reibungshitze zu einer Denaturierung des umliegenden Gewebes führen würde. Bei einer Kürettage mit dem scharfen Löffel wird Knochen nur oberflächlich abgetragen, ebenso mit der Luer-Zange.

Mit dem Meißel wird ebenfalls oberflächlich Knochen abgetragen, dies geschieht jedoch mit größerer Krafteinwirkung und daher auch großflächiger.

Sind tiefere Knochenschichten von der Tumordinfiltration betroffen, ist eine Knochenabtragung vor allem im Bereich der Schädelkalotte komplexer und nur in interdisziplinärer Zusammenarbeit durchführbar. Hier wird zuerst durch eine/n Neurochirurgin/en eine kleine Bohrung vorgenommen, von der ausgehend eine Trepanation mit einem Trepanbohrer erfolgt. Die freiliegende harte Hirnhaut (Dura mater) kann in Abhängigkeit des Befundes kurretiert oder mit der bipolaren Pinzette gezielt verödet werden. Anschließend wird der knöcherne Defekt mit einer Pallacosplastik (Knochenzement) verschlossen und muss mit einem Hautlappen gedeckt werden.

2.5 Histologische Aufarbeitungen

An der Universitäts-Hautklinik in Tübingen wird eine Variante der mikrografisch kontrollierten Chirurgie angewendet (Randstreifen Methode oder „Tübinger Torte“ bzw 3D-Histologie). Die mikrografisch kontrollierte Chirurgie umfasst verschiedene Varianten an histologischer Aufarbeitung, denen gemein ist, dass lückenlos Rand- und Basisschnitte beurteilt werden können (QUELLE: S1-Leitlinie mikrografisch kontrollierte Chirurgie, JDDG 2023).

Die ersten Versuche zu einer solchen mikrografisch kontrollierten Chirurgie wurden von Frederic E. Mohs entwickelt; seine Operationsmethode wird heute vor allem in den USA, aber auch in Großbritannien, Australien, den Niederlanden, Frankreich und weiteren Ländern verwendet (Mohs, 1976, Mohs, 1950).

Bei einer konventionellen Exzision mit fixem Sicherheitsabstand wird der klinische Sicherheitsabstand anhand der Größe des Tumors gewählt. Im Kopf-Hals-Bereich werden dabei jedoch Rezidiv-Raten für das Maligne Melanom von 10-20% diagnostiziert, was daran liegen könnte, dass subklinische Tumorausläufer unentdeckt bleiben (Karakousis et al., 1996, Möhrle, 2003).

Im Gegenteil dazu wird bei der mikrografisch kontrollierten Chirurgie das zu exzidierende Gewebe mit geringerem Sicherheitsabstand entfernt. Eine (bei Mohs Chirurgie) sofortige oder wenige Stunden verzögerte Beurteilung der Schnittränder durch den Operateur bzw. Dermatohistopathologen ermöglicht bei vorhandener Tumorfreiheit einen Verschluss des Defektes. Sind die Schnittränder jedoch nicht tumorfrei, wird solange nachexzidiert, bis tumorfrie Ränder vorhanden sind. So ist es möglich, nur so viel gesundes Gewebe zu entfernen, wie nötig (Möhrle, 2003).

Bei der Methode der 3D-Histologie wird der Tumor mit senkrechten Rändern exzidiert, was typischerweise zu annähernd elliptischen Wunden führt (annähernd kann daher mit der Formel $a \times b \times \pi$ die Fläche berechnet werden).

Nach der Vorbereitung des Operationsgebietes (Lokalanästhesie, Desinfektion, Abdeckung) wird eine Markierung der Tumorgrenzen mit steril verpackter Eosinlösung und eines dem Tumor angemessenen Sicherheitsabstands vorgenommen. Der Tumor wird unter Einhaltung des gewählten Sicherheitsabstands en bloc entfernt. Anschließend wird die Blutung gestillt und die Wunde vorläufig verschlossen. Dies

geschieht mit Steri-Strips oder über eine nahtfixierte Wundauflage. Der definitive Wundverschluss erfolgt erst nach der Sicherung der R0-Resektion, dies betrifft vor allem funktionell und ästhetisch wichtige Bereiche wie zum Beispiel das Gesicht. Generell erfolgt jede Operation nach den Vorgaben der 3D-Histologie. So wird schon während der Resektion eine Markierung am Resektat angebracht, die bei der folgenden histologischen Auswertung eine Orientierung zum Operationssitus ermöglicht. Vom Exzidat wird der Tumorrand, nachdem er mit einem Faden markiert wurde, senkrecht abpräpariert und flach in Histologiekassetten eingebettet (Moehrle et al., 2006, Möhrle, 2003). Alle drei entstandenen Schnitte, Tumorrand, Tumorbasis und der übrige Resttumor als Mittelschnitt werden in beschrifteten Histologie-Kassetten mit Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Dies ist eine Methode, die den dreidimensionalen Schnitttrand des Exzidates im Endeffekt lückenlos darstellt. Der Mittelschnitt wird in mehreren vertikalen Schnitten aufgearbeitet und ebenfalls eingebettet. Der Pathologe untersucht den Tumor in den Rand- und Basisanteilen, ob am Schnitttrand noch Tumoranteile zu erkennen sind oder nicht.

Bei der Randstreifen Methode („Tübinger Torte“) werden die Tumorränder im Anschluss an die Operation vom entfernten Präparat in ungefähr 1-3 mm breite Streifen und die Basis als Scheibe abgetrennt. Die so präparierten Gewebeteile werden in eine Histologiekassette der Routinebearbeitung verteilt. Die Ziffern 1 und 2 dienen zur Lageorientierung des Präparats in der Kassette. In diesem Schaubild liegt an Ziffer 1 ein tumorfreier Schnitttrand vor. Am Schnitttrand Ziffer 2 ist noch Tumorgewebe (braun) vorhanden. Hier wird eine Nachexzision notwendig sein. Die Einbettung der Ränder und der Basis in diese Histologiekassetten kann direkt durch den Operateur oder anschließend an die Operation im histologischen Labor erfolgen. (QUELLE: S1-Leitlinie mikrographisch kontrollierte Chirurgie, JDDG 2023).

Dies geschieht im pathologischen Institut der Universitätsklinik Tübingen. Von den fixierten Präparaten werden Schnitte in der Standard-Färbung mit Hämatoxylin/Eosin angefertigt und unter dem Mikroskop untersucht. Was die Rezidivraten von Malignen Melanomen angeht, konnte eine Reduzierung von 17,6 % bei konventioneller Chirurgie auf 3,7 % nach 3D-Histologie festgestellt werden (Möhrle, 2003, Möhrle et al., 2003). Kofler et al. untersuchten mit demselben Ansatz 569 Fälle von primären Basalzellkarzinomen über 30 Millimeter Durchmesser. Tumorlokalisation, Tumordurchmesser und Tumorsubtypen wurden nicht differenziert, ebenso nicht das Alter der PatientInnen. Die Rezidivrate lag bei der konventionellen Operationsmethode bei 24

Tumoren (8,4 %), bei der 3D-Methode nur bei 10 Tumoren (3,5 %) und somit signifikant darunter (Kofler et al., 2021). Für PEK gibt es eine Studie von Häfner et al., die eine Rezidivrate von 3 % beschreibt (Häfner et al., 2011). Im Vergleich zum normalen histopathologischen Verfahren führt eine Operation mit anschließender 3D-Histologie zu sehr niedrigen Rezidivraten (Häfner et al., 2011).

Gesondert behandelt wurden die klinisch sichtbaren und postoperativen Tumorflächen bezüglich eines als standardisiert angenommenen fiktiven Sicherheitsabstandes von 1 cm. Hier wurde ein paired-t-Test angewendet.

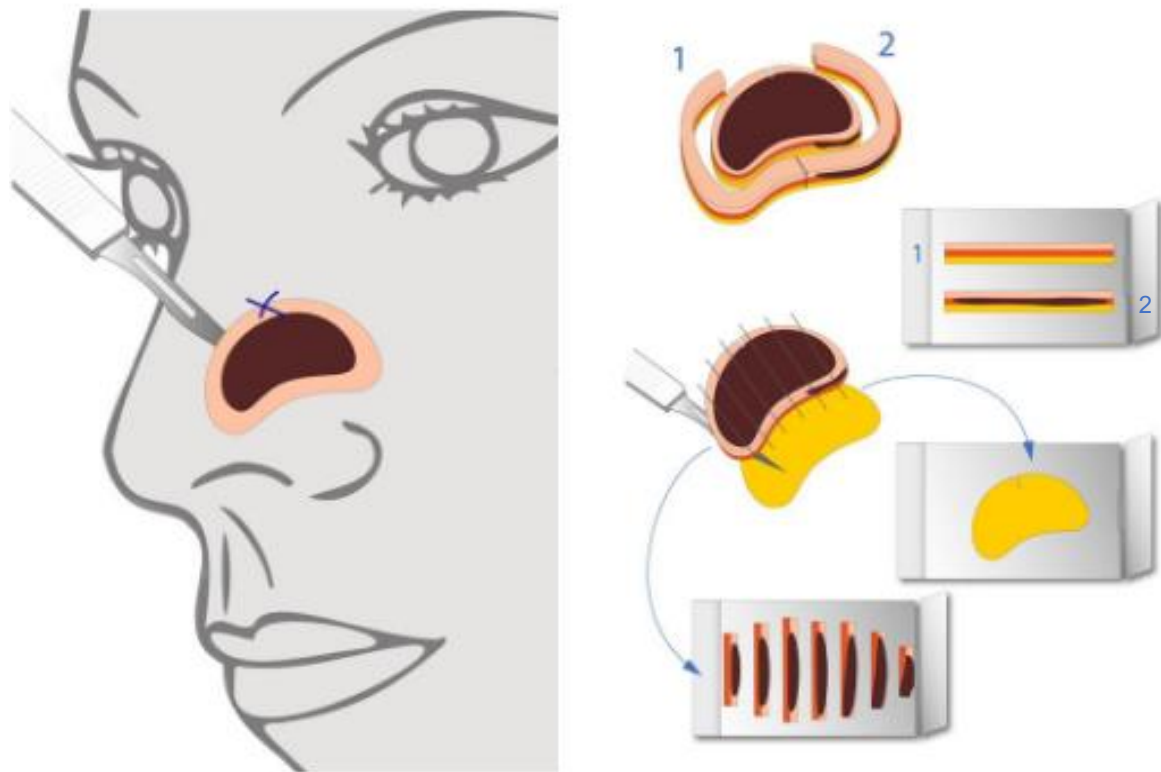


Abb. 1: Schemazeichnung der mikrografisch kontrollierten Chirurgie mit anschließender 3D-Histologie, Randstreifenmethode oder „Tübinger Torte“

2.6 Statistische Methoden

Zur Datenbankerstellung wurde Microsoft Excel verwendet. Die statistische Berechnung erfolgte mit JMP (SAS Institute Cary/NC, USA).

Für die Erhebung wurden demografische, klinische und pathologische Merkmale einbezogen.

Numerische Variablen wurden als Mediane oder als Mittelwert beschrieben. Alle Hypothesentests waren Einstichproben-t-Tests, lediglich die Defektfläche wurde als paired-t-Test gerechnet. Über alle angestellten Analysen wurden zweiseitige p-Werte unter 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

Alle Angaben in Prozent (%) werden auf eine Nachkommastelle gerundet. Die Jahresangaben werden auf zwei Dezimalstellen gerundet. Alle Angaben in Millimetern und Quadratzentimetern werden auf drei Nachkommastellen gerundet, angegeben.

2.7 Datenerhebung aus digitalen Patientendokumentationen

Über das Krankenhausinformationssystem i.s.h. med (Cerner Corporation, USA) werden sämtliche Patienten der Universitätsklinik digital verwaltet. Über personalisierte Zugangsdaten, die vom Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen vergeben werden, ist der Zugriff auf Patientenakten möglich.

2.8 Anästhesieverfahren

Zwei verschiedene Anästhesieverfahren wurden bei den Operationen angewandt. Zum einen wurden Operationen in Vollnarkose durchgeführt, zum anderen in subkutaner Infusionsanästhesie (SIA). Hierbei wird über einen Infusomaten (B. Braun, Melsungen, Deutschland) die automatische langsame subkutane Infusion des Lokalanästhetikums schmerzfrei appliziert. Die Infusionsgeschwindigkeit variiert zwischen 40 und 1500 ml pro Stunde, je nach Lokalisation des Tumors, Größe des Operationsgebietes und Nadeldurchmessers. Die Volumina sind generell größer als bei konventioneller Anästhesie. Die SIA mit Prilocain und Verdünnung mit Ringerlösung stellt eine ökonomische, sichere und äußerst schmerzarme Anästhesiemethode dar. Sie kann bei nahezu allen Arten von Operationen des Hautorgans benutzt werden (Breuninger and Wehner-Caroli, 1998).

3 Ergebnisse

3.1 Deskription des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Studie wurden 110 PatientInnen eingeschlossen, die aufgrund eines Hauttumors mit Knocheninfiltration operiert wurden. Das mittlere Alter der PatientInnen lag bei 77,87 Jahren. Werden lediglich PatientInnen mit PEK betrachtet, lag das Durchschnittsalter bei 78,53 Jahren.

Insgesamt wurden 71 Männer (64,5 %) und 39 Frauen (35,5 %) in die vorliegende Untersuchung aufgenommen.

Sechs von 110 PatientInnen waren organtransplantiert, fünf erhielten eine immunsuppressive Therapie. Zwei PatientInnen bekamen eine Chemotherapie und ein Patient litt unter chronisch lymphatischer Leukämie. Alle Personen mit immunsupprimierender Behandlung waren männlichen Geschlechts. Weitere Gründe für Immunsuppression wie eine HIV-Infektion oder Immundefizienzsyndrome lagen bei keinem der PatientInnen im untersuchten Kollektiv vor.

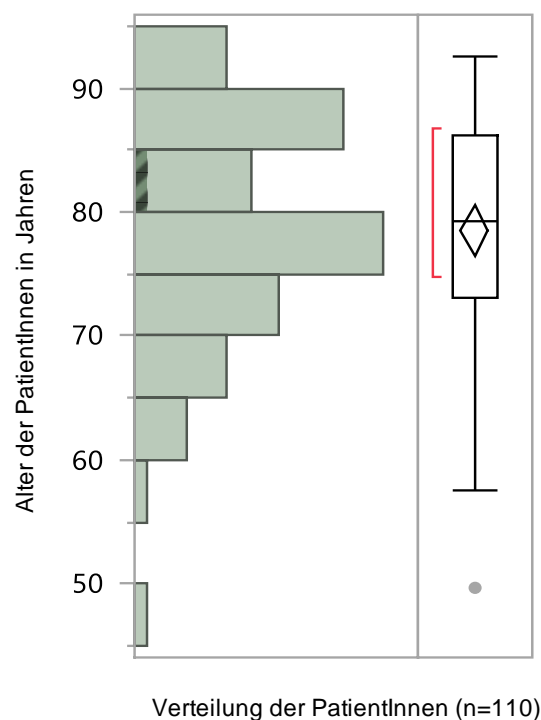


Abb. 2: Altersverteilung der PatientInnen mit PEK

3.2 Tumorcharakteristika

Bei 75 der 110 PatientInnen, also 68,2 %, wurde ein PEK diagnostiziert. Weitere 21 PatientInnen hatten ein Basalzellkarzinom und 4 hatten ein malignes Melanom. Zwei PatientInnen hatten ein Angiosarkom und weitere zwei ein Dermatofibrosarkoma protuberans. Eine Patientin wies ein atypisches Fibroxanthom und eine ein basosquamöses Karzinom auf. Außerdem zeigte je ein Patient ein mikrozystisches Adnexkarzinom, ein pleomorphes kutanes Sarkom und ein Trichoblastom. Bei einem Patienten fand sich histologisch nach Tumorresektion in der Aufarbeitung des knöchernen Materials lediglich noch eine chronische Osteomyelitis ohne Tumornachweis bei zuvor nachgewiesenem Tumor (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Tumorentitäten und deren Häufigkeit

Tumorentitäten	n=110
Plattenepithelkarzinom	75
Basalzellkarzinom	21
Malignes Melanom	4
Angiosarkom	2
Dermatofibrosarkoma protuberans	2
Atypisches Fibroxanthom	1
Basosquamöses Karzinom	1
Trichoblastom	1
Mikrozystisches Adnexkarzinom	1
Pleomorphes kutanes Karzinom	1
Chronische Osteomyelitis	1

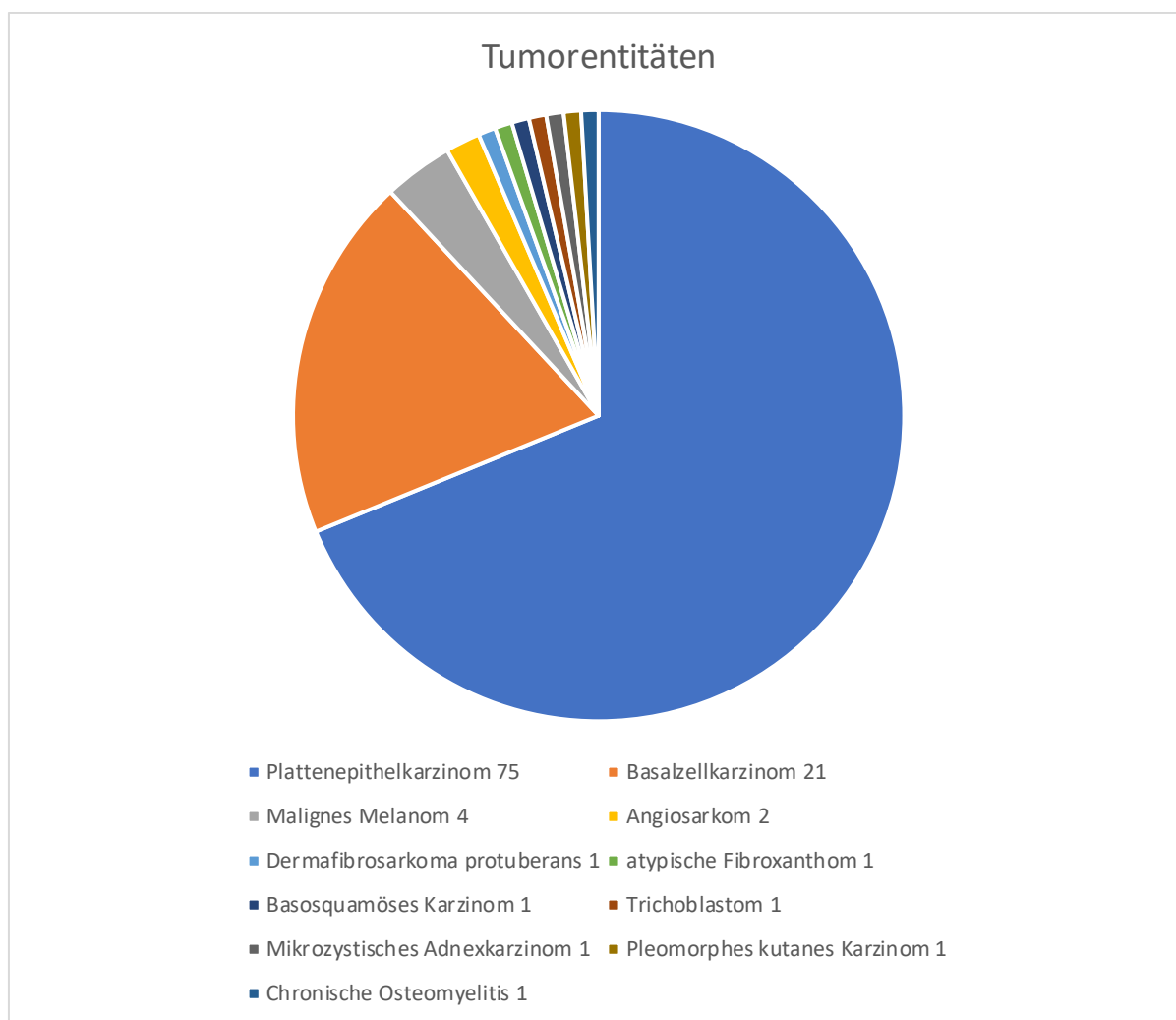


Abb. 3: Mengenmäßige Verteilung der verschiedenen Tumorentitäten der PatientInnen-Kohorte (n=110)

Insgesamt traten Tumore an acht verschiedenen Lokalisationen auf. Alle fanden sich im Bereich des Kopfes. Am Kapillitium (inklusive der Regionen hochparietal und occipital) trat ein Tumor bei 56 PatientInnen auf, an der Stirn bei 19 PatientInnen, in 11 Fällen fand sich ein Tumor im Bereich der Nase, des Nasenrückens und der Nasenwurzel. Bei 10 PatientInnen war der Tumor im Bereich der Augenbraue, der Schläfe oder des Jochbeins lokalisiert. Der Augenwinkel war bei zwei PatientInnen betroffen. Am Kinn fand sich ein Tumor in drei Fällen, auf der Wange in sieben Fällen. Viermal war der Tumor retroaurikulär lokalisiert (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Tumorlokalisation und deren Häufigkeit

Tumorlokalisation	n=110
Kapillitium (inkl. hochparietal und occipital)	56
Stirn	19
Nase (inkl. Nasenwurzel und Nasenrücken)	11
Augenbraue/Schläfe/Jochbein	10
Wange	7
retroauriculär	4
Kinn	3
Augenwinkel	2

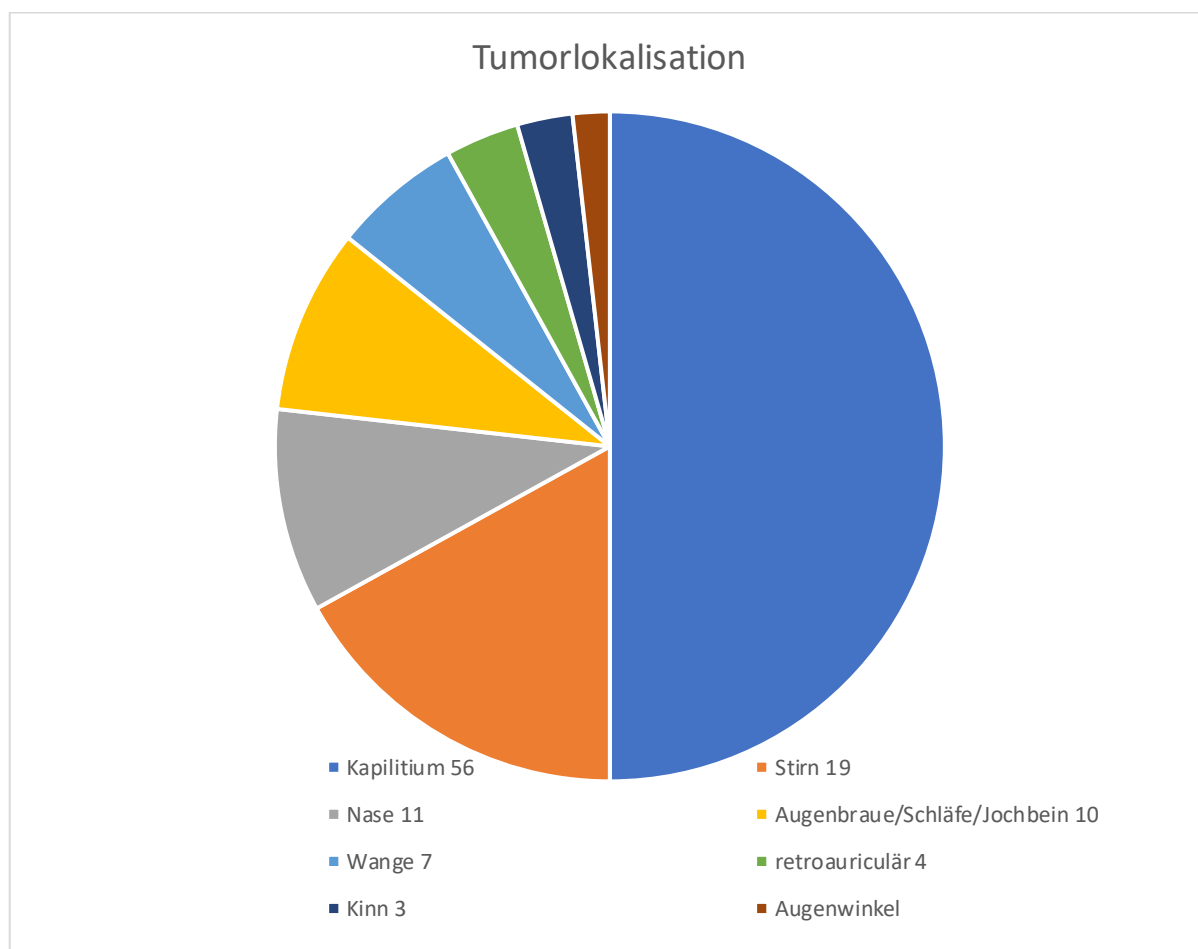


Abb. 4: Mengenmäßige Verteilung der verschiedenen Tumorlokalisationen der PatientInnen-Kohorte (n=110)

Insgesamt 60,9 % der PatientInnen (67 von 110) entwickelten im Verlauf ihrer Behandlung weitere Hauttumore. Weitere PEK wurden bei 43,3 %, also 29 PatientInnen, diagnostiziert, weitere Basalzellkarzinome bei 44,7 % (30 PatientInnen). Andere Tumore traten bei weiteren 12,0 % der Patienten auf (n = 8).

Eine perineurale Invasion wiesen vier von 110 PatientInnen auf, davon drei bei einem PEK und einer im Fall eines mikrozystischen Adnexkarzinoms.

Eine Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) wurde bei zehn PatientInnen durchgeführt (neun PEK und ein malignes Melanom).

Satellitenmetastasen wurden bei einem Patienten diagnostiziert, ebenso ein Intransittumor.

Davon abzugrenzen sind Lokalrezidive. Von den 110 PatientInnen des Kollektivs entwickelten 34 PatientInnen (30,9 %) ein oder mehrere histologisch gesicherte Lokalrezidive.

3.3 Vorgehen bei der Operation

Bei allen 110 PatientInnen wurde der Tumor mit Sicherheitsabstand entfernt. Der Median betrug 7,5 mm (mindestens 1 mm, maximal 22 mm).

Eine Patientin und drei Patienten wurden unter Vollnarkose operiert. Dabei fand die Operation der drei Patienten in Zusammenarbeit mit einem Neurochirurgen statt. Bei ihnen wurde eine Trepanation im Bereich der Kalotte durchgeführt. Bei der Patientin wurde ohne Beisein eines Neurochirurgen mittels Rosenbohrer operiert, Operationsgebiet war hier die Nase.

Bei 106 PatientInnen wurde die Operation mit SIA durchgeführt. Hiervon wurde bei 8 PatientInnen anhand des Operationsberichtes die Entfernung eines „Knochenstückes“ durchgeführt, einmal von der tabula externa mit dem Rosenbohrer und einmal mit dem Meißel in der Region der Wange. In den anderen 6 Fällen wurde, ohne das Instrument näher zu beschreiben, eine „dünne Knochenlamelle“ entfernt.

Bei der Art der Knochenabtragung der SIA-PatientInnen wurden drei Arten unterschieden. Bei 60 Operationen wurde der Knochen mit einem Meißel entfernt, bei weiteren 38 Patienten der Knochen abgefräst oder mit einem Rosenbohrer, einem scharfen Löffel oder mithilfe der Hohlmeißelzange nach Luer abgetragen.

Bei 88 PatientInnen (80 %) konnte nach der Operation histologisch eine in sano-Resektion gesichert werden, bei 16 PatientInnen lag ein R1-Status vor. Bei sechs PatientInnen war keine Angabe zum finalen R0 Status erhebbar.

Das Gesamtüberleben nach Tumordiagnose lag im Mittelwert bei 7,51 Jahren (STD 0,73).

3.4 Ergebnisse Plattenepithelkarzinome

3.4.1 Tumordicke

Die Tumordicke der Plattenepithelkarzinome lag in einem Bereich von 1,2 bis 30 mm. Der Median war bei 7 mm. Insgesamt gab es 75 Plattenepithelkarzinome.

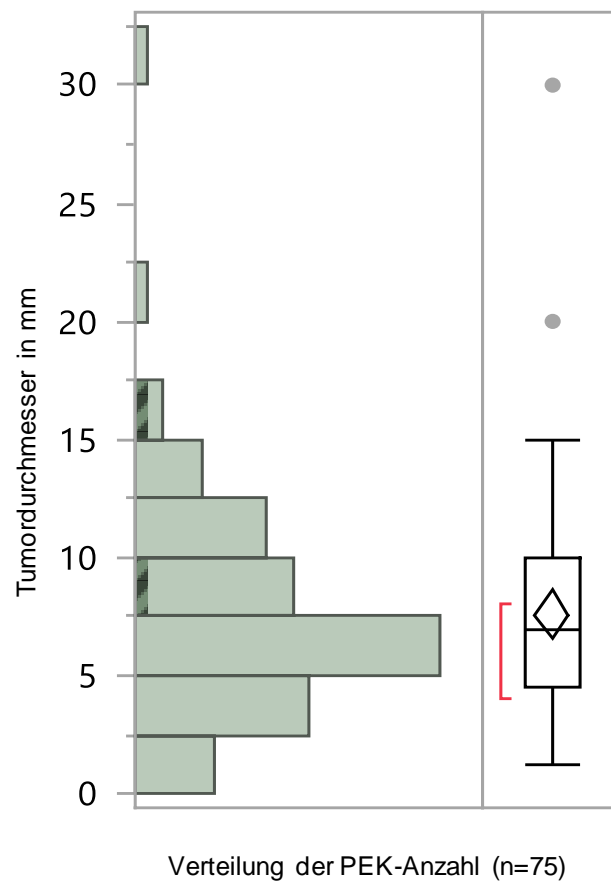


Abb. 5: Tumordurchmesser-Durchschnitt aller PEK

3.4.2 Stadieneinteilung UICC und AJCC

Bei der Stadien-Einteilung der PEK für UICC und AJCC stellte sich dabei folgende Verteilung dar: Bei der UICC 72 Tumor im Stadium IVa und 3 im Stadium IVb. Der Einteilung des AJCC wurden dem Stadium III 69 und dem Stadium IV 6 Tumore zugeordnet (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Einteilung nach UICC und AJCC

Stadieneinteilung	n=75
UICC	
I	0
II	0
IV A	72
IV B	3
AJCC	
I	0
II	0
III	69
IV	6

3.4.3 Histologie

Von den 75 Fällen konnte bei 62 Fällen der Grad der Differenzierung des Tumorgewebes ermittelt werden (s. Tabelle 4). Grad I zeigte sich bei 23 Patienten, Grad II bei 15 und Grad III bei 24 Patienten.

Tabelle 4: Zuteilung zu Differenzierungsgraden der PEK

Differenzierung der PEK	n=75
Grad I	23
Grad II	15
Grad III	24
keine Angabe	13

Die Einteilung nach der Tumordicke in Millimetern war in 92 der 110 Fälle möglich (s. Tabelle 5). Eine Tumordicke von < 2 mm fand sich bei zwei Patienten, eine Tumordicke von 2-6 mm bei 29 Patienten und eine Tumordicke von > 6 mm bei 61 Patienten. Bei 18 Fällen konnte keine Angabe gemacht werden. Bei 22 von 75 Patienten konnte histologisch eine Desmoplasie festgestellt werden.

Tabelle 5: Tumordicken und deren Häufigkeiten

Tumordicke in mm	n=110
< 2 mm	2
2-6 mm	29
> 6 mm	61
keine Angabe	18

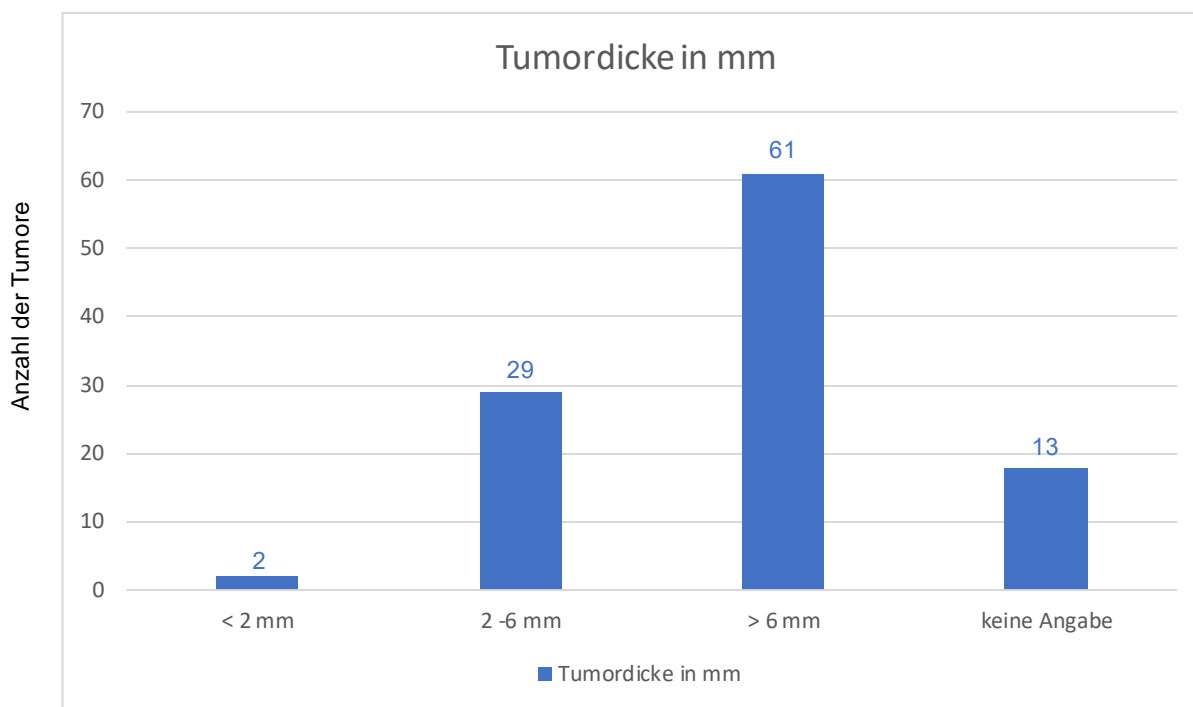


Abb. 6: Verteilung der Häufigkeit der Tumordicken in mm

3.4.4 Klinische Tumormaße

Die Berechnung der Tumurlängen bezüglich der jeweils größten Ausdehnung ergab einen Mittelwert von 37,639 mm. Die kleinste Ausdehnung lag bei 4 mm, die größte bei 160 mm, der Median lag bei 35 mm.

Daneben ergab sich ein Mittelwert von 15,692 mm bei der Tumorbreite. Hier lag das Minimum bei 1mm und das Maximum bei 130 mm, der Median beträgt 30 mm.

Es wurde zwischen der Fläche des klinisch sichtbaren Tumors und der Defektgröße unterschieden. Beide Größen wurden jeweils in Quadratzentimetern vermessen.

Der Mittelwert der klinischen Fläche betrug 15,606 cm². Der flächenbezogen kleinste Tumor hatte 0,18 cm², der größte 163 cm².

Die Berechnung der Defektgröße ergab einen Mittelwert von 50,287 mm². Die Minimal-Ausdehnung lag bei 3,298 cm², die maximale bei 518,363 cm².

Nach dem oben beschriebenen paired-t-Test lag der Mittelwert der Defektfläche bei 30,815 cm². Die geringste Ausdehnung betrug 7,068 cm², die größte Ausdehnung 212,057 cm².

Die tatsächliche Defektgröße bis eine R0-Resektion erreicht wurde, unterscheidet sich

im Median um $0,353 \text{ cm}^2$ (min: $-48,679$, max: $400,553$) bzw im Mittelwert $17,973$ (STD: $64,89$; 95%: $2,019 - 33,926$) von einem angenommenen Defekt mit fixem SHA. Ein fixer SHA von 1 cm würde demnach die tatsächliche Defektgröße systematisch um diesen Wert unterschätzen (= man schneidet um $17,973 \text{ cm}^2$ zu kleine Defekte, wenn man fixe SHA verwendet), $p=0,0278$ (paired t-Test). Von $66/75$ Patienten lagen matched pairs vor.

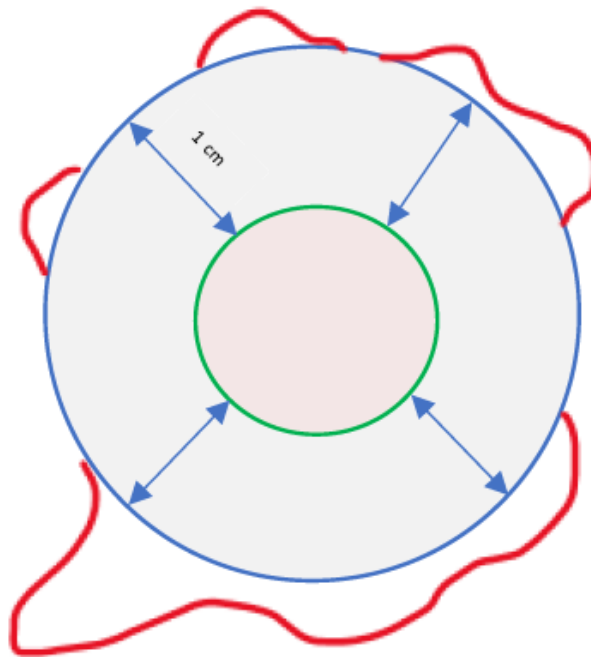


Abbildung 7: Schemazeichnung ohne Flächenangaben

Der grüne, innere Kreis stellt den klinisch sichtbaren Tumor dar. Im Gegensatz dazu zeigt die rote Linie die tatsächliche, subklinische Ausdehnung des Tumors. Die Defektgröße mit einem fixen Sicherheitsabstand von 1 cm ist mit dem blauen Kreis und den blauen Pfeilen dargestellt.

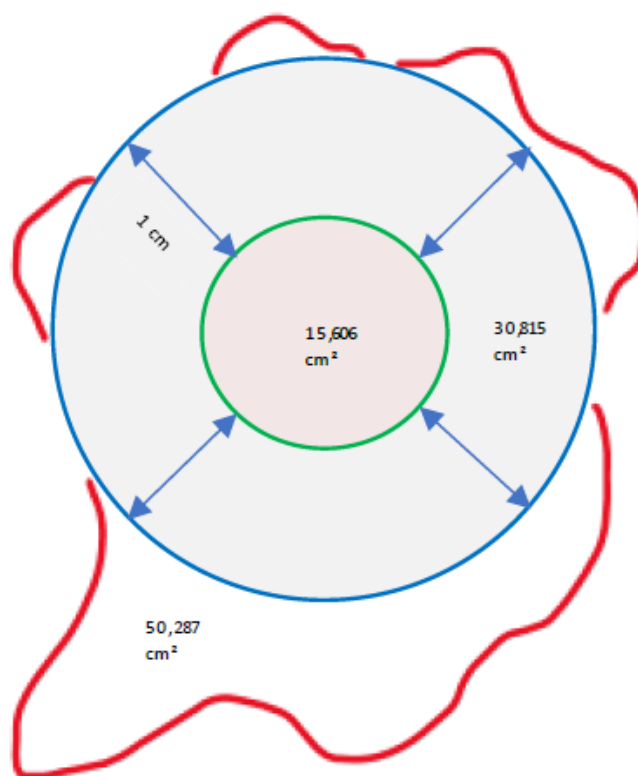


Abbildung 8: Schemazeichnung mit den Mittelwerten in cm^2

Deutlich zu erkennen ist die Unterschreitung der tatsächlichen Tumorausdehnung. Der blaue Kreis ist also der äußere Rand des Exzisionsgebietes, die rote Linie der eigentliche Tumor. Wird also der Tumor anhand der blauen Linie (fixer Sicherheitsabstand) exzidiert, verbleiben Tumorreste unangetastet.

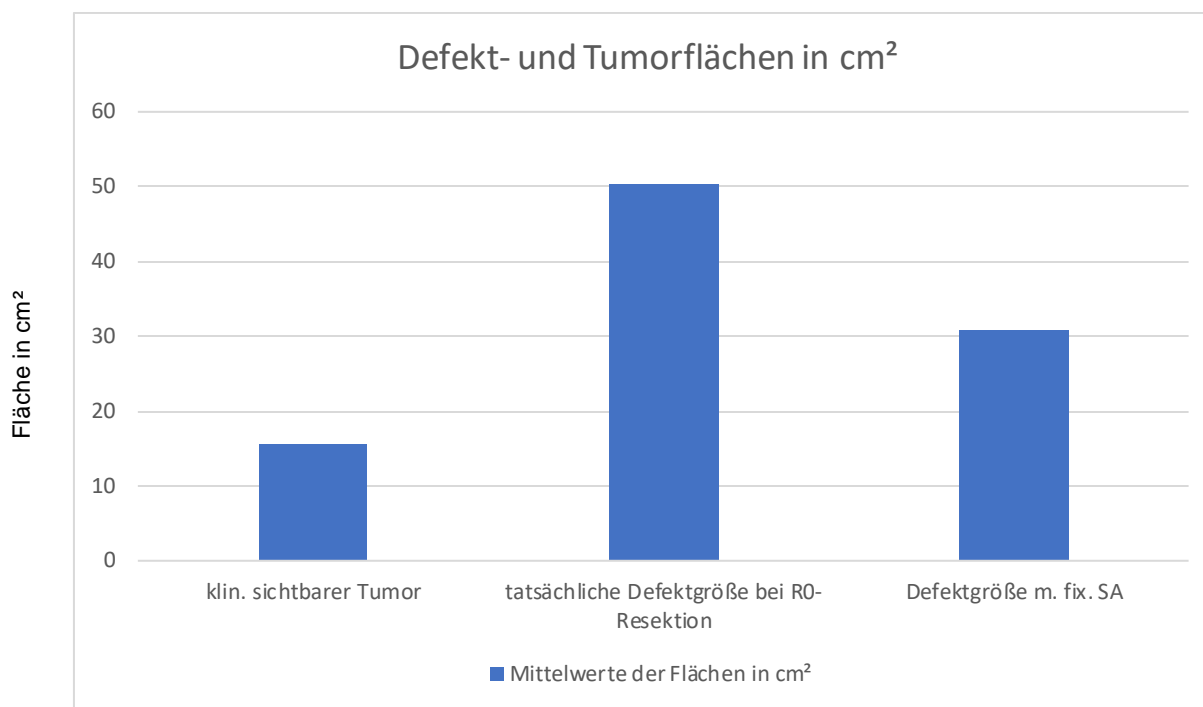


Abbildung 9: Defekt- bzw. Tumorgrößen in cm²

Der Mittelwert der Fläche des klinisch sichtbaren Tumors beträgt 15,606 cm². Die tatsächliche Defektgröße bei R0-Resektion liegt im Mittelwert bei 50,287 cm². Die Unterschreitung der tatsächlichen Defektgröße bei R0-Resektion ist in Spalte 3 ablesbar. Der Mittelwert der Defektfläche mit fixem SA liegt bei 30,815 cm².

3.4.5 Überlebensraten mit Plattenepithelkarzinom

Das mittlere Überleben der Patienten lag bei 4,58 Jahren nach Erstoperation, wobei kein explizites tumorspezifisches Überleben berechenbar war.

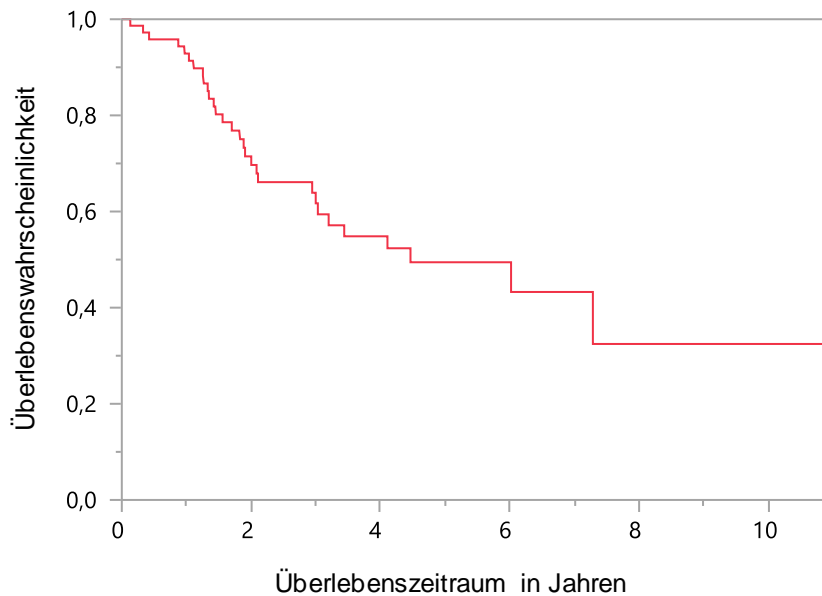


Abb. 10: Überlebenswahrscheinlichkeit anhand des Überlebenszeitraumes nach Erstoperation

Der Vergleich zwischen PEK mit und ohne Desmoplasie ergab sich hinsichtlich des Überlebens kein signifikanter Unterschied zugunsten der nicht-desmoplastischen PEK. Die mittlere Überlebensrate für PEK mit Desmoplasie lag bei 2,73 Jahren, die ohne Desmoplasie bei 4,86 Jahren ($p=0,3134$).

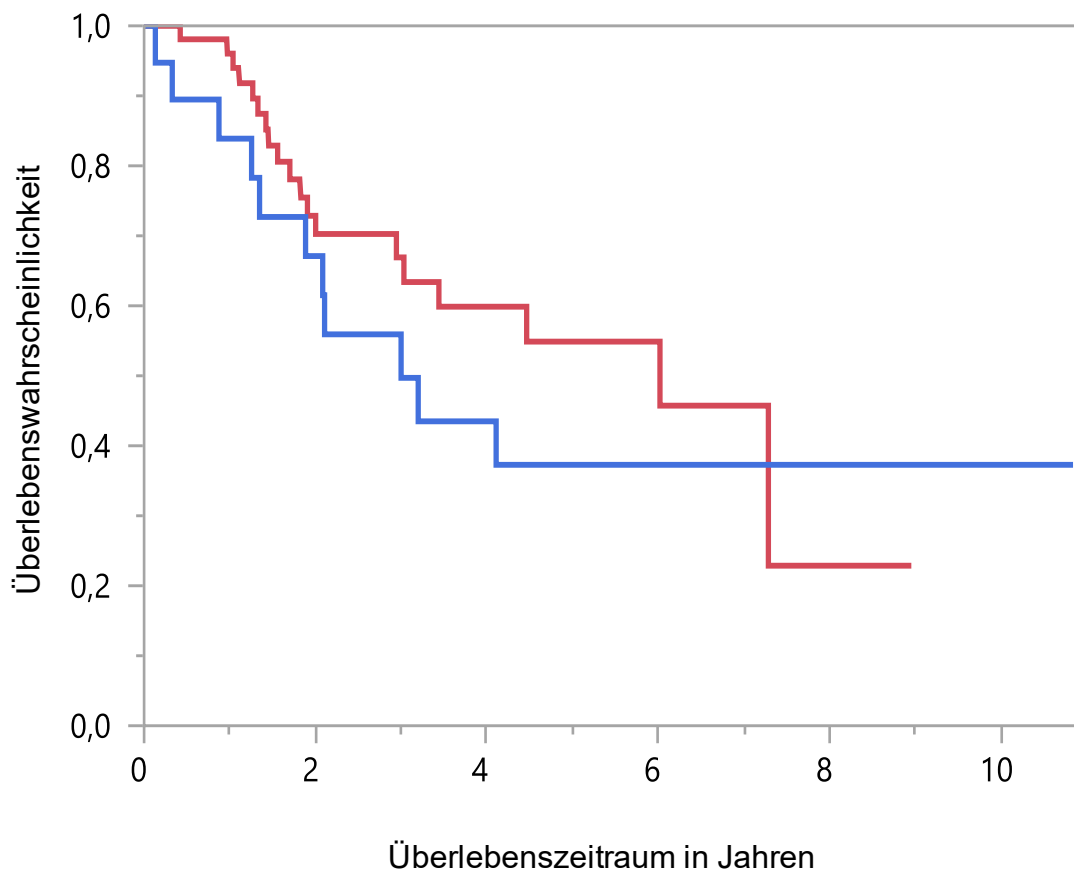


Abb. 11: Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten anhand des Überlebenszeitraumes nach Erstoperation bei PatientInnen mit PEK (blau) und desmoplastischen PEK (rot).

Der Unterschied bei der Überlebensrate zwischen Tumoren mit Tumordicke > 6 mm („High-Risk“ Tumore nach Brantsch et al.) und Tumoren mit einer geringeren Dicke als 6 mm ist signifikant ($p=0,0254$). Der Mittelwert für „High-Risk“ Patienten liegt bei 4,04 Jahren und für nicht-„High-Risk“ Tumoren bei 5,07 Jahren.

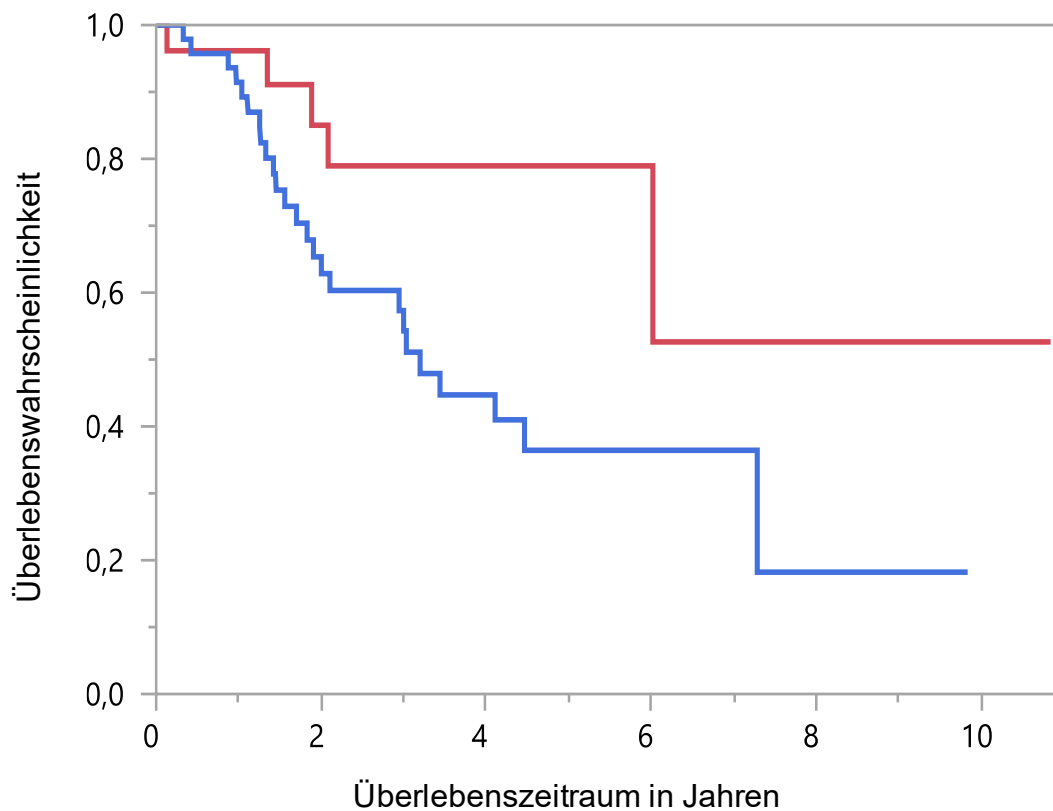


Abb. 12: Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten anhand des Überlebenszeitraumes nach Erstoperation bei PatientInnen nicht „High-Risk“ (blau) und „High-Risk“-Tumoren (rot).

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 64,5 % (n = 71) männlichen und 35,5 % weiblichen (n = 39) PatientInnen zusammen und zeigt bei der Geschlechterverteilung ein Verhältnis von ca. 1/3 weiblichen zu 2/3 männlichen PatientInnen. Dies bestätigt die in zahlreichen Veröffentlichungen gezeigten Zahlen von an Hauttumoren erkrankten Patienten, bei Stang et al. beispielhaft gezeigt für Nordrhein-Westfalen (Stang et al., 2018). Bei PEK sind Männer häufiger betroffen als Frauen (Togsverd-Bo et al., 2015, Brantsch et al., 2008, Eigentler et al., 2017, Leiter-Stöppke and Garbe, 2019). Dasselbe trifft auf PatientInnen mit basosquamösem Karzinom zu (Lehnerdt et al., 2008). Dies ist ebenfalls bestätigt für das Auftreten von Basalzellkarzinomen, hier am Beispiel des Vereinigten Königreiches von 2013 bis 2018 (Venables et al., 2019). Auch das mittlere Durchschnittsalter der PatientInnen der vorgelegten Studie liegt mit über 70 Jahren in einem Bereich, der in der Literatur beschrieben und vergleichbar ist (Alam and Ratner, 2001, Eigentler et al., 2017), ebenso bei den oben zitierten Arbeiten. Sowohl auf die Ergebnisse bei Geschlechterverteilung, als auch auf die des Durchschnittsalters bezogen, fügt sich die PatientInnen-Kohorte der vorliegenden Arbeit ohne Abweichungen in die Reihe der bisher veröffentlichten Studien ein. Wie bereits erläutert ist die UV-Strahlung einer der Hauptfaktoren für die Entwicklung von PEK. Bei höherem Patientenalter wird typischerweise eine höhere kumulative UV-Exposition angenommen, wobei hier vor allem tendenziell ungeschütztere Areale wie Kopf und Gesicht hohe Relevanz besitzen (Schmitt et al., 2011). Im Jahr 2016 erkrankten 21 % der über 65-Jährigen. Da die Zahl älterer Einwohner Deutschlands weiter zunimmt (von 17,4 Millionen 2016 auf geschätzt 20 Millionen 2025) ist eine starke Zunahme der Inzidenzraten zu erwarten (Leiter et al., 2017). Der Effekt von Sonnenschutzmaßnahmen in diesem Zusammenhang, hier am Beispiel von Cremes als sekundärer Sonnenschutz (Ludewig et al., 2020), ist ebenfalls hinreichend bekannt und in der Literatur verankert.

Bezüglich einer Prognose, ob und wie sich die Inzidenzen in den kommenden Jahren und Jahrzehnten entwickeln werden, lässt sich eine klare Entwicklung erkennen, wobei die Inzidenzraten von nicht-melanozytären Hauttumoren stetig ansteigen (Rudolph et

al., 2015, Donaldson and Coldiron, 2011, Leiter et al., 2020).

Von den sechs organtransplantierten Patienten im Untersuchungskollektiv erhielten fünf eine immunsuppressive Therapie. Dies ist dahingehend relevant, da eine Immunsuppression als Hochrisikofaktor bei PEK und bei Basalzellkarzinom gilt (Eigentler et al., 2017, Brantsch et al., 2008). Die vorliegende Studie liefert aufgrund der kleinen Stichprobe immunsupprimierter Patienten keine aussagekräftigen Daten, die dies untermauern könnten. Von den fünf immunsupprimierten PatientInnen konnten bei zwei die Sterbedaten identifiziert werden (2 bzw. 13 Jahre nach Primärdiagnose). Sowohl für die Entstehung als auch die Metastasierung von PEK gilt die Immunsuppression als relevanter Risikofaktor (Rangwala and Tsai, 2011). Unterschieden werden mehrere Arten von Immunsuppression: iatrogen (beispielsweise nach Organtransplantation), bedingt durch eine hämatologische Vorerkrankung (zum Beispiel chronisch-lymphatische Leukämie (CLL)) oder durch andere Erkrankungen, welche mit einer Immundefizienz einhergehen. Hier sind nicht nur aggressivere Krankheitsverläufe, sondern auch klinisch größere Tumore und ein höheres Rezidivrisiko beobachtet worden (Tomaszewski et al., 2014, Mehrany et al., 2005). In der vorliegenden Studie lag lediglich bei einem Patienten eine CLL vor, allerdings in Kombination mit einer histologisch gesicherten Desmoplasie des PEK. Dieser Patient verstarb vier Jahre nach Primärdiagnose. Patienten mit immunsupprimierender Therapie bei Organtransplantation haben im Vergleich zu gesunder Bevölkerung ein 60- bis 100-fach erhöhtes Risiko an einem PEK zu erkranken (Hofbauer et al., 2010). Ähnliches gilt auch für die Präkanzerose des PEK, die aktinische Keratose (Stockfleth et al., 2002).

4.2 Lokalisation der Tumore

Die topografische Verteilung und die Häufigkeit der einzelnen Tumore, hier vor allem der PEK, in der vorliegenden PatientInnen-Kohorte entspricht ebenfalls den bisher bekannten Zahlen. Bei 56 PatientInnen (51 %) befand sich der Tumor am Kapillitium, gefolgt von 19 Fällen (20 %) auf der Stirn und 11 auf der Nase (10 %).

Dies unterstreicht die Bedeutung sonnenexponierter Stellen wie dem Kapillitium oder der Nase als Hochrisikolokalisationen (Alam and Ratner, 2001, Brantsch et al., 2008).

In diesem Zusammenhang wurde neben der Tumorlokalisation auch der Sicherheitsabstand bei der Entfernung der Tumore genauer betrachtet. Berechnet wurde der tatsächliche Sicherheitsabstand bzw. die tatsächliche Defektgröße. Dazu wurde im Vergleich ein fiktiv angenommener Sicherheitsabstand von 1 cm zur sichtbaren Tumorfläche addiert. Ein fixer Sicherheitsabstand ist als alternatives Verfahren zur Exzision mittels mikrografisch kontrollierter Chirurgie möglich. Hier zeigte sich eine um 17,973 cm² zu kleine Defektfläche, bezogen auf die tatsächliche Exzisionsfläche, für eine histologisch gesicherte Tumorfreiheit. Ein fixer Sicherheitsabstand von 1 cm würde demnach die tatsächliche Defektgröße systematisch unterschreiten. Das hätte zur Folge, dass der Tumor in vielen Fällen nicht in toto entfernt würde, sondern noch Tumorreste verblieben.

Zusammenfassend lässt sich hier sagen, dass das vordergründig erst einmal simpler erscheinende Operations-Verfahren mit einem pauschal gewählten Sicherheitsabstand von 1 cm meist nicht ausreicht, den Tumor vollständig zu entfernen. Die Betrachtung der tatsächlichen Tumorausdehnung hat auch zur Folge, dass die Defektfläche in Bezug auf die Schädigung benachbarter Strukturen kleiner gehalten werden kann.

4.3 Desmoplasie bei Plattenepithelkarzinom

Besonders PEK vom desmoplastischen Typ sind in vielen Veröffentlichungen als Tumore mit hohem Risiko zur Bildung eines Lokalrezidivs beschrieben. Ebenfalls ist das Risiko höher, am PEK zu versterben, wenn ein PEK vom desmoplastischen Typ vorliegt (Breuninger et al., 1997, Brantsch et al., 2008, Schweinzer et al., 2017, Haug et al., 2020).

In der vorliegenden Arbeit fanden sich unter 75 PatientInnen bei 22 PatientInnen desmoplastische Subtypen (29 %). Deren Überlebensrate ist signifikant niedriger (Mittelwert 2,73 Jahre), sowohl im Vergleich der Mittelwerte von anderen Tumoren (4,86 Jahre), als auch im Vergleich zu den 75 PEK-Fällen insgesamt (4,58 Jahre). Diese Tatsache ist kongruent mit den publizierten Ergebnissen von Breuninger et al., Brantsch et al. oder Haug et al. sowie Kofler K. et al.

4.4 Überleben der Patienten

In dieser Studie wurde das Gesamtüberleben der Patienten betrachtet. Anhand der Aktenlage war in vielen Fällen keine sichere Aussage darüber möglich, ob die Patienten an den Folgen des Hauttumores oder aus einem anderen Grund verstorben sind. Die Patientenakten beinhalten Arztbriefe von PatientInnen, wenn diese die Universitätsklinik Tübingen direkt für eine Untersuchung oder Operation aufgesucht haben oder externe Arztbriefe. Im Falle eines Versterbens der PatientInnen werden externe Daten nicht systematisch intramural gesammelt. Für die vorliegende Arbeit wurde, um möglichst viele Information über die einzelnen PatientInnen zu erhalten, im Tumorregister der Universitäts-Hautklinik gesucht. Akten und Operationsberichte, die noch nicht in digitalisierter Form gespeichert sind, sind in einem weiteren Archiv gelagert. Zur Überprüfung und Vervollständigung der vorliegenden Daten wurden auch diese Archiv-Akten durchgearbeitet.

Bei PatientInnen, die regelmäßig ihre von der Universitätsklinik empfohlenen Nachsorgetermine wahrnehmen, sind die Patientenakten und Stammdaten auf aktuellstem Stand und ein lückenloses follow-up möglich. Neben dem hohen Anteil an lost-to-follow-up-PatientInnen ist auch das hohe PatientInnenalter mit assoziierten Nebenerkrankungen ausschlaggebend dafür, dass bei vielen PatientInnen keine genaue Todesursache genannt werden kann. Eine Prognose des statistischen Bundesamtes schätzt für das Jahr 2030, dass 25 % der Bevölkerung Deutschlands älter als 67 Jahre sein werden, im Jahre 2060 wird dieser Anteil 32 % ausmachen (Statistisches Bundesamt, 2019). Das typischerweise hohe PatientInnenalter und der hohe Anteil an natürlichen Todesursachen erschwert bei Arbeiten zu PEK und anderen Hauttumoren in fortgeschrittenem Alter eine detaillierte Aussage zum tumor-spezifischen Überleben (Breuninger et al., 2012).

Eigentler et al. beschreiben in ihrer Studie 2017 eine PatientInnen-Kohorte von 1434 und beobachten diese über einen Zeitraum von 10 Jahren. So lässt sich eine Gesamtüberlebensrate von PEK-Patienten von 51,8 Monaten (etwa 4,3 Jahren) (Eigentler et al., 2017). Dieser Wert ist gut mit dem vorliegenden Mittelwert von 4,5 Jahren vergleichbar. Hier gilt es besonders hervorzuheben, dass die PatientInnen der vorliegenden Arbeit mindestens einen Hauttumor mit Knocheninfiltration hatten. Wie bereits dargelegt, stellt dies einen Hochrisikofaktor nach den aktuell relevanten

Klassifikationen nach UICC und AJCC dar. Dennoch ist die mittlere Überlebensrate nicht signifikant niedriger als im Kollektiv von Eigentler et al. Allerdings muss bedacht werden, dass im von Eigentler et al. beschriebenen Kollektiv fast 13 Mal so viele PatientInnen betrachtet wurden.

4.5 Risiko-Bewertung: „High-Risk“ oder „Low-Risk“

Abzuschätzen, ob ein Tumor für den Patienten ein Risiko für tumorspezifischen Tod, Lokalrezidiv oder Metastasierung darstellt, bedeutet eine große Herausforderung für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte.

Um diese Risikobewertung einfacher zu gestalten, haben Brantsch et al. im Jahr 2008 eine Arbeit veröffentlicht, in der eine Risikostratifizierung anhand der sicher diagnostizierbaren Eigenschaften des Tumors vorgenommen wurde. Besonders die Lokalisation des Tumors, die Tumordicke, eine eventuell vorhandene Desmoplasie oder etwaige Begleiterkrankungen und Medikationen wie etwa eine immunsuppressive Therapie, die die PatientInnen eventuell mitbringen, spielen allesamt eine Rolle in der Risikobewertung (Brantsch et al., 2008). So konnten Brantsch und seine KollegInnen zeigen, dass folgende Eigenschaften der Tumore eine wichtige Rolle bei der Risikobewertung spielen: Neben der Tumordicke größer als 2 mm bzw. 6 mm stellten auch das Vorhandensein eines Tumors des desmoplastischen Typs und die Lokalisation am Ohr oder an der Lippe ein erhöhtes Risiko dar, dass sich entweder Metastasen entwickeln, oder dass sich ein Lokalrezidiv bildet oder dass die PatientInnen am Tumor versterben.

In der vorliegenden Arbeit können sowohl bei den PatientInnen mit einer Tumordicke > 6 mm als auch bei denen mit Desmoplasie eine verkürzte Überlebensdauer im Vergleich zu den übrigen PEK-PatientInnen nachgewiesen und damit Brantsch et al. bestätigt werden. Was die Tumordicke angeht, konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Unterschied zwischen „High-Risk“ (> 6 mm) und „Low-Risk“ (< 6 mm) besteht. Die mittlere Überlebensrate betrug hier für die Patienten mit Tumoren < 6 mm Tumordicke 5,06 Jahre. Dagegen lag die Überlebensrate der PatientInnen mit „High-Risk“ Tumoren bei 4,03 Jahren. Eine Stratifizierung nach Lokalisation ist aufgrund der kleinen Stichprobe dieser Subgruppe nicht möglich. Dies trifft ebenfalls auf PatientInnen mit Immunsuppression zu. Schmults et al. konnten 2013 mit sehr viel höheren Zahlen, nämlich an 985 PatientInnen mit insgesamt 1832 PEK feststellen, dass unter anderem die Lokalisation am Ohr und der Schläfe ein Risikofaktor darstellt für die Bildung von Metastasen und einen verfrühten Tod der Erkrankten (Schmults et al., 2013).

Thompson et al. haben 2016 eine Auswertung von 36 Studien mit 17.248 PatientInnen und insgesamt 23.421 PEK erstellt. Die Tumordicke ist hier der Hauptrisikofaktor für die Bildung von Lokalrezidiven oder der Entstehung von Metastasen (Thompson et al., 2016).

4.6 Limitierungen der Studie

Eine Limitierung der Studie stellt die retrospektive, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Analyse dar. Auch das Fehlen einer Randomisierung muss als Limitierung der vorliegenden Arbeit gesehen werden. Ebenso muss der hohe Anteil an als lost-to-follow-up eingeschätzten PatientInnen limitierend berücksichtigt werden. Auch die geringe Anzahl von 110 PatientInnen begrenzt die Aussagekraft der Studie.

4.7 Zusammenfassung

In der durchgeführten Arbeit wurde untersucht, welche Risikostratifizierungen bei Hauttumoren mit Knocheninfiltration vorliegen und ob diese geeignet sind, das Risiko bei ossär infiltrierenden Hauttumoren zu beschreiben. Ferner sollte evaluiert werden, ob diese Knocheninfiltration zu einer erhöhten Sterberate der PatientInnen im Vergleich zu bisher bekannten Studien führt.

Diese These konnte in der vorliegenden Studie nicht belegt werden.

Beide betrachteten, international gültigen Klassifikationen - die der ‚Union for International Cancer Control‘ (UICC) und die des ‚American Joint Committee on Cancer‘ (AJCC) - haben das Merkmal der Knocheninfiltration als „High-Risk“ Faktor bei Hauttumoren beschrieben.

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Hauttumore mit einer bereits vorhandenen Infiltration von benachbartem Knochengewebe evaluiert, bei denen Knochen operativ entfernt worden ist. Besonders betrachtet wurde hier die Tumordicke und eine Einteilung der Tumore in Risiko-Gruppen anhand ihrer Tumordicke. Der Großteil der untersuchten Daten besteht aus Fällen von kutanen Plattenepithelkarzinomen (68,11 %), gefolgt von Basalzellkarzinomen (19,0 %) und Malignen Melanomen (3,6 %).

Obwohl in der vorgelegten Arbeit von 110 PatientInnen 61 (55,5 %) aufgrund der Tumordicke als „High-Risk“ Kategorie nach Brantsch et al. klassifiziert wurden, lag die Überlebensrate der PatientInnen mit PEK bei 4,5 Jahren und damit vergleichbar hoch wie bei der Klassifizierung nach Eigentler et al. mit 4,3 Jahren (Eigentler et al., 2017). Die Sterberate in der vorliegenden Arbeit ist dabei nicht signifikant höher. Die Gesamt-Überlebensrate aller 110 PatientInnen mit ihren verschiedenen Hauttumoren lag im Mittel bei 7,5 Jahren.

Zu beachten sind allerdings die Limitationen der vorliegenden Studie, allen voran ist hier die durchaus eher geringe Fallzahl von n=110 PatientInnen zu nennen. Ein weiterer Punkt ist das unvollständige Follow-up. In vielen Fällen wurde entweder keine Folgeuntersuchung durchgeführt oder ein gesichertes Sterbedatum konnte nicht ermittelt werden.

Für die Zukunft wäre eine strukturierte Quantifizierung einer vorhandenen Knocheninfiltration und deren Integration in eine ebenfalls strukturierte

Risikostratifizierung wünschenswert. Um dies zu erreichen, sind noch weitere Studien mit höheren Fallzahlen notwendig.

Das in Anbetracht der Hochrisikodiagnose „Hauttumore mit Knocheninfiltration“ lange mittlere Überleben der PatientInnen könnte darauf zurückzuführen sein, dass mit der Tübinger Operationsmethode mit integrierter 3D-Histologie und unbedingter Knochenabtragung ein effizientes und etabliertes System mit guter Heilungschance für betroffene PatientInnen angewendet wird. Die ebenfalls gut organisierte und engmaschig durchgeführte Nachsorge bei den TumorpatientInnen trägt sicherlich auch einen großen Teil zu einem positiven Outcome der beschriebenen Fälle bei.

5 Literaturverzeichnis

- ALAM, M. & RATNER, D. 2001. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 344, 975-83.
- AMIN, M. B., GREENE, F. L., EDGE, S. B., COMPTON, C. C., GERSHENWALD, J. E., BROOKLAND, R. K., MEYER, L., GRESS, D. M., BYRD, D. R. & WINCHESTER, D. P. 2017. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67, 93-99.
- BALTACI, M., FRITSCH, P., WEBER, F., TZANKOV, A., SÖGNER, P., DERLER, A. M. & HÖPFL, R. 2005. Treatment with gefitinib (ZD 1839) in a patient with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 153, 234-6.
- BEHSHAD, R., GARCIA-ZUAZAGA, J. & BORDEAUX, J. S. 2011. Systemic treatment of locally advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Br J Dermatol*, 165, 1169-77.
- BERTERO, L., MASSA, F., METOVIC, J., ZANETTI, R., CASTELLANO, I., RICARDI, U., PAPOTTI, M. & CASSONI, P. 2018. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch*, 472, 519-531.
- BIRKBY, C. S., ARGENYI, Z. B. & WHITAKER, D. C. 1989. Microcystic adnexal carcinoma with mandibular invasion and bone marrow replacement. *J Dermatol Surg Oncol*, 15, 308-12.
- BOUKAMP, P. 2005. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis*, 26, 1657-67.
- BRANTSCH, K. D., MEISNER, C., SCHONFISCH, B., TRILLING, B., WEHNER-CAROLI, J., ROCKEN, M. & BREUNINGER, H. 2008. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*, 9, 713-20.
- BREUNINGER, H., BRANTSCH, K., EIGENTLER, T. & HÄFNER, H.-M. 2012. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 10, 579-586.
- BREUNINGER, H., SCHAUMBURG-LEVER, G., HOLZSCHUH, J. & HORNY, H. P. 1997. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer*, 79, 915-9.
- BREUNINGER, H. & WEHNER-CAROLI, J. 1998. Subkutane Infusionsanästhesie (SIA) mit durch Ringer-Lösung verdünntem Prilocain. *Der Hautarzt*, 49, 709-713.
- CARROLL, P., GOLDSTEIN, G. D. & BROWN, C. W., JR. 2000. Metastatic microcystic adnexal carcinoma in an immunocompromised patient. *Dermatol Surg*, 26, 531-4.
- CASSARINO, D. S., DERIENZO, D. P. & BARR, R. J. 2006. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *Journal of cutaneous pathology*, 33, 191-206.
- DONALDSON, M. R. & COLDIRON, B. M. 2011. No end in sight: the skin cancer epidemic continues. *Semin Cutan Med Surg*, 30, 3-5.
- EBERLE, F. C., KANYILDIZ, M., SCHNABL, S. M., SCHULZ, C., HAFNER, H. M., ADAM, P. & BREUNINGER, H. 2014. Three dimensional (3D) histology in daily routine: practical implementation and its evaluation. *J Dtsch Dermatol Ges*, 12, 1028-35.
- EIGENTLER, T. K., LEITER, U., HÄFNER, H. M., GARBE, C., RÖCKEN, M. & BREUNINGER, H. 2017. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell

- Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol*, 137, 2309-2315.
- FITZPATRICK, T. B. 1988. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*, 124, 869-71.
- GARBE, C., HAUSCHILD, A., VOLKENANDT, M., SCHADENDORF, D., STOLZ, W., REINHOLD, U., KORTMANN, R.-D., KETTELHACK, C., FRERICH, B., KEILHOLZ, U., DUMMER, R., SEBASTIAN, G., TILGEN, W., SCHULER, G., MACKENSEN, A. & KAUFMANN, R. 2007. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Research*, 17.
- GREEN, A. & BATTISTUTTA, D. 1990. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer*, 46, 356-61.
- GREEN, A., WILLIAMS, G., NEALE, R., HART, V., LESLIE, D., PARSONS, P., MARKS, G. C., GAFFNEY, P., BATTISTUTTA, D., FROST, C., LANG, C. & RUSSELL, A. 1999. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*, 354, 723-9.
- HÄFNER, H. M., BREUNINGER, H., MOEHRLE, M., TRILLING, B. & KRIMMEL, M. 2011. 3D histology-guided surgery for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: recurrence rates and clinical outcome. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 40, 943-8.
- HAMSCH, C. & HARTSCHUH, W. 2010. Mikrozystisches Adnexkarzinom – mitunter unscheinbares Erscheinungsbild eines lokal infiltrierenden Tumors. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 8, 275-278.
- HAUG, K., BREUNINGER, H., METZLER, G., EIGENTLER, T., EICHNER, M., HÄFNER, H. M. & SCHNABL, S. M. 2020. Prognostic Impact of Perineural Invasion in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Study of 1,399 Tumors. *J Invest Dermatol*, 140, 1968-1975.
- HEATH, C. H., DEEP, N. L., NABELL, L., CARROLL, W. R., DESMOND, R., CLEMONS, L., SPENCER, S., MAGNUSON, J. S. & ROSENTHAL, E. L. 2013. Phase 1 study of erlotinib plus radiation therapy in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85, 1275-81.
- HOFBAUER, G. F., BOUWES BAVINCK, J. N. & EUVRARD, S. 2010. Organ transplantation and skin cancer: basic problems and new perspectives. *Exp Dermatol*, 19, 473-82.
- HOLDEN, C. A., SPITTLE, M. F. & JONES, E. W. 1987. Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer*, 59, 1046-57.
- HOLLESTEIN, L. M., DE VRIES, E. & NIJSTEN, T. 2012. Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008. *Eur J Cancer*, 48, 2046-53.
- HOLMES, C., FOLEY, P., FREEMAN, M. & CHONG, A. H. 2007. Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australas J Dermatol*, 48, 67-74; quiz 75-6.
- JAMBUSARIA-PAHLAJANI, A., KANETSKY, P. A., KARIA, P. S., HWANG, W.-T., GELFAND, J. M., WHALEN, F. M., ELENITSAS, R., XU, X. & SCHMULTS, C. D. 2013. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA dermatology*, 149, 402-410.
- KARAKOUSIS, C. P., BALCH, C. M., URIST, M. M., ROSS, M. M., SMITH, T. J. & BARTOLUCCI, A. A. 1996. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol*, 3, 446-52.
- KATALINIC, A., KUNZE, U. & SCHAFFER, T. 2003. Epidemiology of cutaneous melanoma

- and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol*, 149, 1200-6.
- KOCH, M., DIMMLER, A. & ALEXIOU, C. 2008. Rezidivierendes und metastasierendes atypisches Fibroxanthom. *HNO*, 56, 1046-1051.
- KOFLER, L. 2019. Klassifikation des Plattenepithelkarzinoms der Haut. *Der Hautarzt*, 70, 870-874.
- KOFLER, L., BREUNINGER, H., SCHREIBER, R. H., EICHNER, M., HÄFNER, H. M. & SCHNABL, S. M. 2021. Three-dimensional histology vs. serial section histology in the treatment of primary basal cell carcinoma: a randomized, prospective, blinded study of 569 tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 35, 1323-1330.
- KOHLMEYER, J., STEIMLE-GRAUER, S. A. & HEIN, R. 2017. Kutane Sarkome. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 15, 630-649.
- LEHNERDT, G., MANZ, D., JAHNKE, K. & SCHMITZ, K. J. 2008. Basosquamöses Karzinom der Haut. *HNO*, 56, 306-311.
- LEITER-STÖPPKE, U. & GARBE, C. 2019. Kutane Plattenepithelkarzinome: Maligne Tumoren mit hoher Mutationslast. *Dtsch Arztebl International*, 116, -4-.
- LEITER, U. & GARBE, C. 2008. Epidemiology of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer—The Role of Sunlight. In: REICHRATH, J. (ed.) *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. New York, NY: Springer New York.
- LEITER, U., KEIM, U., EIGENTLER, T., KATALINIC, A., HOLLECZEK, B., MARTUS, P. & GARBE, C. 2017. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol*, 137, 1860-1867.
- LEITER, U., KEIM, U. & GARBE, C. 2020. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. In: REICHRATH, J. (ed.) *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. Cham: Springer International Publishing.
- LEVERKUS, M. 2012. Malignant epithelial tumors: Part I. Pathophysiology and clinical features. *J Dtsch Dermatol Ges*, 10, 457-71; quiz 472.
- LUDEWIG, M., ROCHOLL, M., JOHN, S. M. & WILKE, A. 2020. Secondary prevention of UV-induced skin cancer: development and pilot testing of an educational patient counseling approach for individual sun protection as standard procedure of patient care. *Int Arch Occup Environ Health*, 93, 765-777.
- LYDIATT, W. M., SHAHA, A. R. & SHAH, J. P. 1994. Angiosarcoma of the head and neck. *Am J Surg*, 168, 451-4.
- MARTIN, R. C., 2ND, EDWARDS, M. J., CAWTE, T. G., SEWELL, C. L. & MCMASTERS, K. M. 2000. Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. *Cancer*, 88, 1365-9.
- MARTINEZ, J. C. & COOK, J. L. 2007. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma without palpable lymphadenopathy: is there a therapeutic role for elective neck dissection? *Dermatol Surg*, 33, 410-20.
- MARZUKA, A. G. & BOOK, S. E. 2015. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *The Yale journal of biology and medicine*, 88, 167-179.
- MEHRANY, K., WEENIG, R. H., LEE, K. K., PITTELKOW, M. R. & OTLEY, C. C. 2005. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53, 1067-1071.
- MIGDEN, M. R., RISCHIN, D., SCHMULTS, C. D., GUMINSKI, A., HAUSCHILD, A., LEWIS, K. D., CHUNG, C. H., HERNANDEZ-AYA, L., LIM, A. M., CHANG, A. L. S., RABINOWITS, G., THAI, A. A., DUNN, L. A., HUGHES, B. G. M., KHUSHALANI, N. I., MODI, B., SCHADENDORF, D., GAO, B., SEEBACH, F., LI,

- S., LI, J., MATHIAS, M., BOOTH, J., MOHAN, K., STANKEVICH, E., BABIKER, H. M., BRANA, I., GIL-MARTIN, M., HOMSI, J., JOHNSON, M. L., MORENO, V., NIU, J., OWONIKOKO, T. K., PAPADOPOULOS, K. P., YANCOPOULOS, G. D., LOWY, I. & FURY, M. G. 2018. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 379, 341-351.
- MOEHRLE, M., DIETZ, K., GARBE, C. & BREUNINGER, H. 2006. Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol*, 154, 453-9.
- MÖHRLE, M. 2003. [Micrographic controlled surgery (3D-histology) in cutaneous melanoma]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 1, 869-75.
- MÖHRLE, M., SCHIPPERT, W., GARBE, C., RASSNER, G., RÖCKEN, M. & BREUNINGER, H. 2003. Prognostische Faktoren und operative Strategien bei Melanomen des Gesichts. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 1, 457-463.
- MOHS, F. E. 1950. Chemosurgical treatment of melanoma; a microscopically controlled method of excision. *Arch Derm Syphilol*, 62, 269-79.
- MOHS, F. E. 1976. Chemosurgery for skin cancer: fixed tissue and fresh tissue techniques. *Arch Dermatol*, 112, 211-5.
- MOTAPARTHI, K., KAPIL, J. P. & VELAZQUEZ, E. F. 2017. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Advances in Anatomic Pathology*, 24, 171-194.
- MULLINS, B. & HACKMAN, T. 2015. Angiosarcoma of the Head and Neck. *International archives of otorhinolaryngology*, 19, 191-195.
- NOTTAGE, M. K., LIN, C., HUGHES, B. G., KENNY, L., SMITH, D. D., HOUSTON, K. & FRANCESCONI, A. 2017. Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin. *Head Neck*, 39, 679-683.
- PALYCA, P., KOSHENKOV, V. P. & MEHNERT, J. M. 2014. Developments in the treatment of locally advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the skin: a rising unmet need. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, e397-404.
- PAWLIK, T. M., PAULINO, A. F., MCGINN, C. J., BAKER, L. H., COHEN, D. S., MORRIS, J. S., REES, R. & SONDAK, V. K. 2003. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach. *Cancer*, 98, 1716-26.
- PICKERING, C. R., ZHOU, J. H., LEE, J. J., DRUMMOND, J. A., PENG, S. A., SAADE, R. E., TSAI, K. Y., CURRY, J. L., TETZLAFF, M. T., LAI, S. Y., YU, J., MUZNY, D. M., DODDAPANENI, H., SHINBROT, E., COVINGTON, K. R., ZHANG, J., SETH, S., CAULIN, C., CLAYMAN, G. L., EL-NAGGAR, A. K., GIBBS, R. A., WEBER, R. S., MYERS, J. N., WHEELER, D. A. & FREDERICK, M. J. 2014. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 20, 6582-92.
- RANGWALA, S. & TSAI, K. Y. 2011. Roles of the immune system in skin cancer. *Br J Dermatol*, 165, 953-65.
- RATUSHNY, V., GOBER, M. D., HICK, R., RIDKY, T. W. & SEYKORA, J. T. 2012. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*, 122, 464-72.
- ROWE, D. E., CARROLL, R. J. & DAY, C. L., JR. 1992. 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*, 26, 976-90.
- RUDOLPH, C., SCHNOOR, M., EISEMANN, N. & KATALINIC, A. 2015. Incidence trends

- of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges*, 13, 788-97.
- RUSSELL, E., UDKOFF, J. & KNACKSTEDT, T. 2022. Basal cell carcinoma with bone invasion: A systematic review and pooled survival analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 86, 621-627.
- SCHAEFER, I., AUGUSTIN, M., SPEHR, C., REUSCH, M. & KORNEK, T. 2014. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany--analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28, 309-13.
- SCHAFER, I., REUSCH, M., SIEBERT, J., SPEHR, C. & AUGUSTIN, M. 2014. Health care characteristics of basal cell carcinoma in Germany: the role of insurance status and socio-demographic factors. *J Dtsch Dermatol Ges*, 12, 803-11.
- SCHMITT, J., SEIDLER, A., DIEPGEN, T. L. & BAUER, A. 2011. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 164, 291-307.
- SCHMITZ, L., OSTER-SCHMIDT, C. & STOCKFLETH, E. 2018. Nichtmelanozytäre Hauttumoren – von der aktinischen Keratose bis zum Plattenepithelkarzinom. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 16, 1002-1014.
- SCHMULTS, C. D., KARIA, P. S., CARTER, J. B., HAN, J. & QURESHI, A. A. 2013. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*, 149, 541-7.
- SCHWEINZER, K., KOFLER, L., BAUER, J., METZLER, G., BREUNINGER, H. & HÄFNER, H.-M. 2017. Cytokeratin AE1/AE3 immunostaining and 3D-histology: improvement of diagnosis in desmoplastic squamous cell carcinoma of the skin. *Archives of Dermatological Research*, 309, 43-46.
- STANG, A., JÖCKEL, K. H. & HEIDINGER, O. 2018. Skin cancer rates in North Rhine-Westphalia, Germany before and after the introduction of the nationwide skin cancer screening program (2000-2015). *Eur J Epidemiol*, 33, 303-312.
- STOCKFLETH, E. 2017. The importance of treating the field in actinic keratosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31, 8-11.
- STOCKFLETH, E. & KERL, H. 2006. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol*, 16, 599-606.
- STOCKFLETH, E., ULRICH, C., MEYER, T. & CHRISTOPHERS, E. 2002. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res*, 160, 251-8.
- STRATIGOS, A., GARBE, C., LEBBE, C., MALVEHY, J., DEL MARMOL, V., PEHAMBERGER, H., PERIS, K., BECKER, J. C., ZALAUDEK, I., SAIAG, P., MIDDLETON, M. R., BASTHOLT, L., TESTORI, A. & GROB, J.-J. 2015a. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer*, 51, 1989-2007.
- STRATIGOS, A., GARBE, C., LEBBE, C., MALVEHY, J., DEL MARMOL, V., PEHAMBERGER, H., PERIS, K., BECKER, J. C., ZALAUDEK, I., SAIAG, P., MIDDLETON, M. R., BASTHOLT, L., TESTORI, A. & GROB, J. J. 2015b. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 51, 1989-2007.
- STRUNK, T. & SZEIMIES, R. M. 2014. [Actinic keratoses. Pathogenesis, clinical aspect and modern therapeutic options]. *Hautarzt*, 65, 241-52; quiz 253-4.
- SUEN, J. K., BRESSLER, L., SHORD, S. S., WARSO, M. & VILLANO, J. L. 2007. Cutaneous squamous cell carcinoma responding serially to single-agent cetuximab. *Anticancer Drugs*, 18, 827-9.
- TERHEYDEN, P., KRACKHARDT, A. & EIGENTLER, T. 2019. The Systemic Treatment of

- Melanoma. *Dtsch Arztebl Int*, 116, 497-504.
- THOMPSON, A. K., KELLEY, B. F., PROKOP, L. J., MURAD, M. H. & BAUM, C. L. 2016. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA dermatology*, 152, 419-428.
- THWAY, K., NOUJAIM, J., JONES, R. L. & FISHER, C. 2016. Dermatofibrosarcoma protuberans: pathology, genetics, and potential therapeutic strategies. *Annals of Diagnostic Pathology*, 25, 64-71.
- TOGSVERD-BO, K., LEI, U., ERLENDSSON, A. M., TAUDORF, E. H., PHILIPSEN, P. A., WULF, H. C., SKOV, L. & HÆDERSDAL, M. 2015. Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients - a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 172, 467-74.
- TOMASZEWSKI, J. M., GAVRIEL, H., LINK, E., BOODHUN, S., SIZELAND, A. & CORRY, J. 2014. Aggressive behavior of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Laryngoscope*, 124, 2043-8.
- VENABLES, Z. C., NIJSTEN, T., WONG, K. F., AUTIER, P., BROGGIO, J., DEAS, A., HARWOOD, C. A., HOLLESTEIN, L. M., LANGAN, S. M., MORGAN, E., PROBY, C. M., RASHBASS, J. & LEIGH, I. M. 2019. Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the U.K. 2013–15: a cohort study. *British Journal of Dermatology*, 181, 474-482.
- VON DOMARUS, H. & STEVENS, P. J. 1984. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol*, 10, 1043-60.
- WILLIAMS, H. C., BATH-HEXTALL, F., OZOLINS, M., ARMSTRONG, S. J., COLVER, G. B., PERKINS, W. & MILLER, P. S. J. 2017. Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial. *Journal of Investigative Dermatology*, 137, 614-619.
- XIANG, F., LUCAS, R., HALES, S. & NEALE, R. 2014. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol*, 150, 1063-71.
- YIN, M., ISHIKAWA, K., HONDA, K., ARAKAWA, T., HARABUCHI, Y., NAGABASHI, T., FUKUDA, S., TAIRA, A., HIMI, T., NAKAMURA, N., TANAKA, K., ICHINOHE, M., SHINKAWA, H., NAKADA, Y., SATO, H., SHIGA, K., KOBAYASHI, T., WATANABE, T., AOYAGI, M., OGAWA, H. & OMORI, K. 2006. Analysis of 95 cases of squamous cell carcinoma of the external and middle ear. *Auris Nasus Larynx*, 33, 251-7.

6 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit an der Universitäts-Hautklinik im Bereich der operativen Dermatologie in Tübingen selbstständig unter Betreuung von PD Dr. med. Dr. univ. Lukas Kofler durchgeführt habe.

Zu Beginn der Arbeit betreute mich Herr Prof. Dr. med. Hans-Martin Häfner. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Häfner und PD Dr. Kofler.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher keinem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Tübingen, den 21.01.2024

Kilian Petermann

7 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Dr. Lukas Kofler bedanken für seine fachliche Unterstützung, seine nahezu ständige Erreichbarkeit und seine positive Art der Motivation.

Herrn Prof. Dr. Hans-Martin Häfner gilt mein Dank für die Überlassung des interessanten Themas und die Unterstützung zu Beginn meiner Promotionsarbeit.

Mein besonderer Dank geht an Dr. Elke und Dr. Martin Hairass, die nicht nur den Kontakt zu Prof. Häfner hergestellt haben, sondern mich auch in meiner Zeit als Vorbereitungsassistent gefordert und gefördert und mich zu Beginn meines zahnärztlichen Wirkens begleitet haben.

Zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern und meinem Bruder für ihr stets verständnisvolles Motivieren.