

**Der Nutzen der  
Schildwächterlymphknotenbiopsie  
bei dem Plattenepithelkarzinom  
der Haut**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

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

**vorgelegt von**

**Arsene, Bianca Corina**

**2015**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Breuninger  
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. A. Staebler

*Meiner Mutter*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1. Das Plattenepithelkarzinom - Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren..	6
1.2. Klinische und histopathologische Einteilung.....	7
1.3. TNM-Klassifikation und Tumorstadien.....	9
1.4. Diagnostik.....	11
1.5. Therapie und Nachsorge.....	12
1.6. Prognose.....	13
1.7. Die Schildwächterlymphknotenbiopsie.....	14
1.8. Fragestellung.....	15
<b>2. Patientengut und Methodik.....</b>	<b>17</b>
2.1. Patientengut.....	17
2.2. Methodik.....	17
2.2.1. Datenerhebung.....	17
2.2.2. Erfasste Daten.....	21
2.2.3. Statistische Auswertung der erhobenen Daten.....	25
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
3.1. Deskriptive Statistik.....	26
3.1.1. Deskriptive Statistik der Schildwächterlymphknotenbiopsien.....	32
3.2. Vergleich mit und ohne Schildwächterlymphknotenbiopsie.....	35
3.3. Hochrisikogruppen und Metastasen.....	42

3.4. Überlebensstatistik.....	44
3.4.1. Überleben in dem Gesamtkollektiv, ohne und mit SLNB.....	44
3.4.2. Überleben mit Hochrisikofaktoren.....	47
3.4.3. Cox-Regression.....	55
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>56</b>
4.1. Diskussion der Fragestellung.....	56
4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	58
4.3. Schlussfolgerung.....	61
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>63</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....</b>	<b>70</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>72</b>

## 1. Einleitung

### 1.1. Das Plattenepithelkarzinom - Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Das Plattenepithelkarzinom, auch unter den Namen „Epithelioma spinocellulare“, „spinozelluläres Karzinom“, „Spinaliom“, „verhornender Plattenepithelkrebs“ oder „Stachelzellkarzinom“ bekannt, ist ein von der Epidermis ausgehender maligner Tumor der Haut mit keratinozytärer Differenzierung [1, 2]. Neben dem Basalzellkarzinom gehört es zu den „nichtmelanozytären Hauttumoren“, dem „Nicht-Melanom-Hautkrebs“ oder dem „weißen Hautkrebs“ [3].

Die epithelialen nichtmelanozytären Hauttumore sind die häufigsten Tumore der Haut in der hellhäutigen Bevölkerung. Ihre Inzidenz steigt weltweit alarmierend [4-7]. In Australien ist die höchste (über 1.000/100.000 Personenjahre), in Afrika die niedrigste Inzidenz (unter 1/100.000 Personenjahre) anzutreffen [8, 9].

Stachelzellkarzinome sind die häufigsten malignen Tumore der Schleimhäute und Übergangsschleimhäute. Mit einer Inzidenz in Europa von 30/100.000 Einwohner im Jahr repräsentieren sie, dem Basalzellkarzinom folgend (Inzidenz von 100/100.000 Einwohner pro Jahr), den zweithäufigsten Hauttumor [1, 5]. Plattenepithelkarzinome stellen 20 Prozent aller Hauttumore dar [10].

Das Plattenepithelkarzinom ist ein Tumor, der bei älteren Menschen auftritt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Die bevorzugten Stellen für die Entstehung sind in den meisten Fällen der Kopf- und der Halsbereich als sogenannte „Sonnterrassen der Haut“ [11].

In der Regel entstehen Stachelzellkarzinome aus In-situ-Karzinomen (Aktinischen Keratosen, Morbus Bowen oder Erythroplasie Queyrat [1]). Es sind heutzutage zahlreiche Faktoren bekannt, die die Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms erklären. Es gibt in dieser Hinsicht beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren.

Die zentrale Rolle spielt die chronische Sonnenexposition [5, 12]. Vor allem die UVA-Strahlung ist in diesem Zusammenhang als gefährlich zu erwähnen. Mit

einer höheren Wellenlänge als UVB-Strahlung kann sie sogar durch Wolken oder durch Fenster durchdringen und die tieferen Schichten der Haut erreichen, ohne dass an der Haut sofortige Alarmzeichen wie beispielsweise ein Erythem entstehen [13]. Hier muss man besonders an diejenigen Personen denken, die Berufe im Freien ausüben [14, 15] aber auch an diejenigen Personen, die aus ästhetischen Gründen häufig Solarien besuchen. Kinder stellen wegen ihrer dünneren Hautschicht eine nennenswerte Risikogruppe dar [13].

Als gut beeinflussbarer aber nicht oft genug erwähnter Faktor ist das Rauchen zu nennen. Diese Gewohnheit sollte in Zukunft an Bedeutung gewinnen, weil ihr Einfluss auf die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms genauso gravierend ist wie der Einfluss der UV-Strahlung [16].

Weitere bekannte Ursachen in der Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms sind genetische Faktoren (Albinismus, Xeroderma Pigmentosum), Immunsuppression [17-19], Radiotherapie, vorgeschädigte Haut (chronische Ulcera, Verbrennungen), virale Infektionen (manche Stämme des Humanen Papillomavirus [20]) und kanzerogene Substanzen, beispielsweise Arsen [21].

Bei immunsupprimierten Patienten als Folge einer Organtransplantation ist die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms sogar höher als die des Basalzellkarzinoms [22]. In dieser Patientengruppe findet man einen 65-fach erhöhten Inzidenzanstieg des Stachelzellkarzinoms im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung [23] und ein erhöhtes Risiko für Metastasierung [24].

## **1.2. Klinische und histopathologische Einteilung**

Eine einheitliche klinisch-pathologische Einteilung der Plattenepithelkarzinome gibt es nicht. Immerhin kann man diese Karzinome separat aus einem klinischen und aus einem histopathologischen Gesichtspunkt klassifizieren [2].

Nach dem klinischen Erscheinungsbild wird zwischen dem superfiziellen, dem verrukösen Karzinom und dem Keratoakanthom unterschieden [2]. Am häufigsten ist die superfizielle Form mit den Prädilektionsstellen Gesicht und Handrücken, die makroskopisch den In-situ-Karzinomen ähnelt. Die

„blumenkohlartige“, verruköse Form findet man meistens an der Fußsohle und im Genitalbereich. Das Keratoakanthom, früher „Pseudokarzinom“ genannt, ist durch einen zentralen Hornpfropf charakterisiert und manifestiert sich meistens im Gesicht oder an den distalen Extremitäten (auch subungual) [2].

Histopathologisch unterscheiden sich die spinozellulären Karzinome hinsichtlich der Tumordicke, des Differenzierungsgrades und des histologischen Subtyps. Diese Parameter korrelieren mit der Metastasierungsrate des jeweiligen Tumors und sind somit aussagekräftig für die Prognose des betroffenen Patienten [25].

Anhand der Tumordicke kann man Spinaliome als „no-risk“, „low-risk“ oder „high-risk“ einstufen [26]. No-risk Tumore haben eine Tumordicke kleiner als 2 mm und metastasieren in der Regel nie. Low-risk Tumore messen zwischen 2 und 6 mm und metastasieren zu 4 %, während high-risk Tumore mit einem Durchmesser größer als 6 mm in 16 % der Fälle metastasieren [26, 27].

Der Differenzierungsgrad nach Broders, auch „Grading“ genannt, teilt die Plattenepithelkarzinome in Grad I bis IV ein [14]. Das erfolgt durch den prozentualen Nachweis entdifferenzierter Zellen wie hier angegeben:

Grad I – unter 25 % entdifferenzierter Zellen; Grad II – unter 50 %; Grad III – unter 75 %; Grad IV – zwischen 75 und 100 %.

Allerdings wird heute in der Literatur meistens ein dreistufiges Modell verwendet, das heißt Stachelzellkarzinome können gut differenziert, mäßig differenziert oder undifferenziert sein [2, 28-30].

Anhand verschiedener histopathologischer Differenzierungsmuster unterscheidet man folgende Subtypen [2, 25] :

- spindelzelliges Plattenepithelkarzinom
- akantolytisches (pseudoglanduläres) Plattenepithelkarzinom
- verruköses Plattenepithelkarzinom
- Plattenepithelkarzinom mit Hornbildung
- lymphoepitheliomartiges Plattenepithelkarzinom
- desmoplastisches Plattenepithelkarzinom
- klarzelliges Plattenepithelkarzinom



- keratoakanthomähnliches Plattenepithelkarzinom
- neutropes Plattenepithelkarzinom
- adenosquamöses Plattenepithelkarzinom.

In dieser Auflistung zeigen spindelzellige, neutrope, adenosquamöse und desmoplastische Plattenepithelkarzinome einen aggressiven Verlauf, nämlich eine erhöhte Metastasierungsrate von über 10 % [2, 25, 31]. Letzteres wird in der Literatur am häufigsten als aggressiv propagiert.

### 1.3. TNM-Klassifikation und Tumorstadien

Wie andere Tumore unterliegt das Plattenepithelkarzinom der TNM-Klassifikation. Wegen der immer steigenden Inzidenz dieses Karzinoms und seiner Besonderheiten hat das American Joint Committee on Cancer (AJCC) in der 7. Auflage des „AJCC Staging Manual“ (2010) beschlossen, für das Plattenepithelkarzinom ein neues, separates Staging-Schema zu entwickeln, das sich nach Erkenntnissen der Evidenz basierten Medizin richtet [6, 32].

#### T (Primärtumor)

- |     |   |
|-----|---|
| TX  | Primärtumor kann nicht beurteilt werden   |
| T0  | kein Anhalt für Primärtumor   |
| Tis | Carcinoma in situ   |
| T1  | Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, weniger als 2 high-risk Parameter*   |
| T2  | Tumor mehr als 2 cm in größter Ausdehnung mit oder ohne zusätzliche high-risk Parameter* oder Ausdehnung jeglicher Dimension mit mehr als 2 high-risk Parametern* |
| T3  | Tumor mit Invasion der Maxilla, der Mandibula, Orbita oder Temporalknochen  |
| T4  | Tumor mit Invasion des Skeletts oder perineurale Invasion in die Schädelbasis   |

\*High-risk Parameter:

- Eindringtiefe (Tumordicke > 2mm, Clark level  $\geq$  IV)
- perineurale Invasion
- Lokalisation (Ohr, Lippe)
- Differenzierung (schlecht differenziert oder undifferenziert)

N (Lymphknotenbefall)

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Kein Befall regionärer Lymphknoten
- N1 Metastasierung eines ipsilateralen Lymphknotens unter 3 cm in größter Ausdehnung
- N2a Metastasierung eines ipsilateralen Lymphknotens mehr als 3 cm aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2b Metastasierung multipler ipsilateralen Lymphknoten, nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2c Metastasierung bilateraler oder kontralateraler Lymphknoten, nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N3 Metastasierung des Lymphknotens mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

M (Fernmetastasierung)

- MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasierung

Daraus resultiert die unten stehende klinische Stadieneinteilung von I bis IV.

TNM-Staging

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0

Stadium III	T3	N0/1	M0
	T1/2	N1	M0
Stadium IV	T1-3	N2	M0
	Jedes T	N3	M0
	T4	jedes N	M0
	Jedes T	jedes N	M1

In der Universitäts-Hautklinik Tübingen wird diese internationale Klassifizierung nicht verwendet, weil sie sich als nicht genau oder unrealistisch bewiesen hat [27, 33]. Hier wird eine Klassifikation nach Metastasierungsrisiko angewendet. Diese richtet sich nach den folgenden fünf Kriterien: die Tumorgroße, Tumordicke, Immunsuppression, Desmoplasie und Lokalisation am Ohr [27, 34].

#### 1.4. Diagnostik

Die Diagnose wird primär klinisch gestellt. Bei unklarer klinischer Differenzierung von Präkanzerosen führt man eine Biopsie meistens in Form einer Horizontalexzision durch und bei Verdacht auf Malignität ist immer eine histologische Kontrolle notwendig. Für letztere spielt die 3D-Histologie (komplette Histologie der 3-dimensionalen Exzidatschnittränder) eine wichtige Rolle, die sowohl zur Beurteilung der lokalen Ausbreitung des Tumors dient, als auch zur operativen und meist kurativen Therapie [2, 11, 35-38].

Im Falle eines Plattenepithelkarzinoms mit einer Tumordicke größer als 2 mm erfolgt als Ausbreitungsdiagnostik die klinische und sonographische Kontrolle der Lymphknotenregionen.

High-risk Tumore, die klinisch den Verdacht auf infiltrierendem und tief destruierendem Verhalten zeigen, werden zusätzlich durch apparative Diagnostik verdächtiger Regionen oder Organen (Röntgen-Thorax, Computer- oder Magnetresonanztomographie) ergänzt [2, 29].

## 1.5. Therapie und Nachsorge

Therapie der ersten Wahl ist die komplette chirurgische Exzision mit topografisch zugeordneter lückenloser histopathologischer Kontrolle der Schnittränder (3D-Histologie). Diese verspricht zu 88-96 % eine dauerhafte lokale Tumorfreiheit [29]. Der Eingriff kann unter lokaler subkutanen Tumeszinzufusionsanästhesie durchgeführt werden [39]. Zusätzlich muss bei dem desmoplastischen Subtyp über die Schnittränder hinaus mit einem Sicherheitsabstand von 5 mm nachreseziert werden [29].

Alternativ kann eine Kryotherapie durchgeführt werden. Davon profitieren meistens Patienten im fortgeschrittenen Alter. Allerdings kann diese nur bei kleinen, gut abgrenzbaren und oberflächlichen Tumoren Anwendung finden.

Eine Strahlentherapie wird nur dann angewendet, wenn sich der Tumor an inoperablen Stellen befindet und wenn keine vollständige Resektion erzielt werden kann. Postoperativ wird die Strahlentherapie in den Fällen empfohlen, wenn postoperativ ein Resttumor festgestellt wird oder sich ein Rezidiv ohne Aussicht auf eine In-sano-Resektion bildet.

Eine Chemo- oder Immuntherapie wird nur in Kombination mit einer Strahlentherapie durchgeführt.

Bei Patienten mit high-risk-Karzinomen wird eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie erwogen, weil das Plattenepithelkarzinom primär in den regionären Lymphknoten metastasiert [2].

Das Nachsorgeprogramm eines Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom erfolgt in Abhängigkeit von dem Risiko seines Tumors und wird nach dem unten abgebildetem Schema (Tab. 1) durchgeführt. Da die Mehrzahl (75 %) der Rezidive und der Metastasen in den ersten zwei Jahren nach Erstdiagnose entwickelt werden, erfolgt in dieser Zeitspanne eine intensivere Nachsorge als in den darauffolgenden Jahren [11, 40].

Tab. 1: Nachsorgeschema der Universitäts-Hautklinik Tübingen für das Plattenepithelkarzinom

	Abstände der Nachsorge		
	Jahr 1-2	Jahr 3-5	Jahr 6-10
<b>low risk</b> Plattenepithelkarzinom G1, G2, TD 2-6 mm desmoplastisch TD < 4 mm			
Klinische Untersuchung	2x	1x	-
Lymphknotenultraschall	2x	-	-
Weitere Staginguntersuchungen nach Befund			
<b>high risk</b> Plattenepithelkarzinom G3, G4, TD > 6 mm desmoplastisch TD > 4 mm			
Klinische Untersuchung	4x	2x	1x
Lymphknotenultraschall	4x	2x	1x
Weitere Staginguntersuchungen nach Befund			

## 1.6. Prognose

In der Regel weist das Plattenepithelkarzinom eine günstige Prognose auf. Nach erfolgreicher Exzision mit der Technik der 3D-Histologie stehen die Chancen auf eine lokale Heilung bei 88-96 % [29].

Die Rezidivrate beträgt zwischen 3 % [38] und 18 % [41]. Aktuelle Studien zeigen, dass die lokale Rezidivrate nach 3D-Histologie 3 % beträgt [11].

Das Metastasierungsrisiko liegt insgesamt bei 4 % [34], bei high-risk Tumoren (über 6 mm Tumordicke) bei 16 % [27]. Diese erfolgt primär in den regionären Lymphknoten. Sobald hier ein metastatischer Befall erkannt wird, reduziert sich die 5-Jahres Überlebensrate des betroffenen Patienten auf etwa 26 % [42].

Es gibt Faktoren, die eine schlechte Prognose begünstigen [11, 25, 27, 28, 30, 31, 34, 42-46]. Diese werden hier aufgelistet:

- Tumordicke über 6 mm
- desmoplastischer Subtyp

- starke Entdifferenzierung
- Lokalisation (Ohr, Lippe)
- Tumordurchmesser über 20 mm
- Immunsuppression
- Präexistierende Läsionen
- Genodermatosen
- Rezidivtumor
- Inkomplette Exzision

### **1.7. Die Schildwächterlymphknotenbiopsie**

Die Schildwächterlymphknotenbiopsie (Syn. Sentinel-Lymphonodektomie, Sentinel-Lymphknotenentfernung) wurde von Morton et al. im Jahre 1992 wiederentdeckt und zum ersten Mal bei Patienten mit einem Melanom angewendet [47].

In der Dermatologie gibt es heutzutage hierfür die Indikation bei dem malignen Melanom, bei dem Merkelzell-Karzinom und bei dem high-risk Plattenepithelkarzinom [48].

Der Schildwächterlymphknoten ist derjenige Lymphknoten, der als erster vom malignen Tumor aus durch die Lymphbahn erreicht wird. Das Prinzip der Exstirpation dieses Lymphknotens beruht auf der Tatsache, dass er für die gesamte Lymphknotenstation repräsentativ sein soll und somit ein Staging des Tumors ohne die unnötige Entfernung der gesamten Lymphknotenregion ermöglicht [49].

Dieses Operationsverfahren erfolgt in mehreren Schritten und es erfordert die Zusammenarbeit der Dermatologie mit der Nuklearmedizin und der Pathologie. Erstens wird vor dem Eingriff in der Nuklearmedizin ein radioaktiv (z.B. <sup>99m</sup>Tc-Technetium) markiertes Kolloid peritumoral intradermal injiziert und folglich eine dynamische Lymphabstromszintigraphie erstellt. Anhand dieser kann man ableiten, wie der Lymphabfluss erfolgt und wie viele Sentinel Nodes markiert

werden konnten. Hier wird ebenfalls die Stelle des Lymphknotens mit einem wasserfesten Stift markiert.

Präoperativ im OP wird der Lymphknoten farblich (z.B. mit Patentblau) markiert, um die intraoperative Auffindung zu erleichtern. Dies erfolgt durch erneute peritumorale intradermale Injektion.

Der Eingriff erfolgt meistens unter Tumeszenz-Lokalanästhesie, die nach der farblichen Markierung erfolgen sollte. Mit Hilfe einer Gammasonde wird der radioaktiv markierte Lymphknoten durch auditive und visuelle Signale aufgesucht.

Nach der Exstirpation dieses Lymphknotens wird er mikroskopisch auf Tumorinfiltration (Mikrometastasierung) untersucht [48, 50]. Dieser letzte Schritt erfolgt in der Pathologie.

## **1.8. Fragestellung**

Das Plattenepithelkarzinom metastasiert primär lymphogen [42], erst später hämatogen. Die Feststellung eines Lymphknotenbefalls könnte folglich ein bedeutender therapeutischer und prognostischer Faktor darstellen [51]. Studien haben gezeigt, dass es maligne Tumore gibt, wie beispielsweise das Melanom oder das Mamma-Karzinom, bei denen die Schildwächterlymphknotenbiopsie, als Standardeingriff zur Erkennung von Lymphknotenmetastasen eingesetzt wird und als prognostischer Parameter anerkannt ist. Ein positiver Schildwächterlymphknoten zeigt also eine schlechtere Prognose an [49, 52-54]. Ob sich bei frühzeitiger Entdeckung die Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens verbessert, ist noch nicht eindeutig bewiesen.

Davon ausgehend entsteht die Überlegung, ob diese Technik ebenfalls bei dem kutanen Plattenepithelkarzinom sinnvoll sein könnte. Gerade da der Tumor primär nur lymphogen metastasiert, könnte eine frühzeitige Entdeckung der Metastasen von Vorteil sein und die Prognose hinsichtlich des Überlebens verbessern. In der internationalen Literatur finden sich bis heute keine ausreichenden Erkenntnisse zur diagnostischen und therapeutischen

Bedeutung der routinemäßig durchgeführten Schildwächterlymphknotenbiopsie bei dem high risk Plattenepithelkarzinom der Haut, die Notwendigkeit weiterer Studien besteht [40, 55-57]. Gesichert ist allerdings auf Grund der kleinen Fallzahlen noch nichts.

Die vorliegende statistische Analyse soll die erste Studie darstellen, die den Nutzen dieses minimal-invasiven Operationsverfahrens anhand eines aussagekräftigen prospektiv untersuchten Kollektives von 430 Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen beweist.



## **2. Patientengut und Methodik**

### **2.1. Patientengut**

In der vorliegenden Studie wurden Daten von 430 Patienten mit mindestens einem histologisch gesicherten high-risk Plattenepithelkarzinom prospektiv über das Comprehensive Cancer Center (CCC) der Universität Tübingen erfasst. Hierbei handelte es sich um Patienten, die sich in dem Zeitraum von November 1997 bis Juni 2012 in der Universitäts-Hautklinik Tübingen vorgestellt hatten. Die Studie wurde von der Ethikkommission Tübingen im Oktober 2010 genehmigt.

In der Analyse hat man als „high-risk-Tumore“ diejenigen Plattenepithelkarzinome angenommen, die eine Tumordicke von mindestens 5 mm betragen. Die maximale Tumordicke betrug 24 mm, die mittlere Tumordicke lag bei 7,8 mm.

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug 78 Jahre. Der jüngste Patient war 34, der älteste 100 Jahre alt.

Es waren 67 % (n=287) der Patienten männlich und 33 % (n=143) weiblich.

Alle Patienten hatten das Plattenepithelkarzinom mittels 3D-Histologie entfernt bekommen, keiner hat zusätzlich eine Radio- oder Chemotherapie erhalten.

Die Nachsorge ist bei allen Patienten nach dem Schema der Universitäts-Hautklinik (Tab. 1) erfolgt.

Eine Sentinellymphknotenbiopsie haben 62 Patienten (14 %) erfahren.

### **2.2. Methodik**

#### **2.2.1. Datenerhebung**

Als Hauptquelle für die Erhebung der Patientendaten wurde die Plattform SAP verwendet, die computergesteuerte Patientendatenbank der Universitäts-Hautklinik Tübingen, welche hier als Patientenverwaltungsprogramm seit 2003

benutzt wird. Dieses Programm beinhaltet den gesamten Krankheitsverlauf eines jeden Patienten mit Arztbriefen, Operationsberichten, Histologie und anderen Untersuchungen des Patienten, beispielsweise Sonographie oder Computertomographie. Mit den aus diesem System erhaltenen Daten wurde eine Excel-Datei erstellt, deren Inhalt im Kapitel „2.2.2. Erfasste Daten“ ausführlich beschrieben wird.

Patienten, die vor dem Jahr 2003 in Behandlung waren (30 Patienten), wurden durch das Zentralarchiv des Universitätsklinikums in Bodelshausen erfasst.

Desweiteren wurde die Tabelle durch das Südwestdeutsche Tumorzentrum - Comprehensive Cancer Center (CCC) Tübingen ergänzt, welches für die Briefnachsorge der Krebskranken seit 1995 zuständig ist.

Es wurde angestrebt einen Tumorstatus zu erheben, der nicht älter als Juni 2011 ist. Falls die oben genannten Verfahren nicht zur Darstellung dieser erwünschten aktuellen Daten geführt haben, wurde eine weitere Datenerhebungsmethode angewendet, die Briefnachsorge. Hierfür wurden 150 Patienten angeschrieben. Der Brief wurde in Microsoft Word erstellt und für jeden einzelnen Patienten individuell gestaltet (Abb. 2.1 und Abb. 2.2). Desweiteren wurde ein frankierter Rückumschlag beigefügt, in dem die Patienten den ausgefüllten Fragebogen an die Universitäts-Hautklinik zurücksenden konnten. Um den Fragebogen anonym zu halten, hat man in der Fußnote die Patientenummer jedes Angeschriebenen eingefügt.

 <p>Elisabeth-Universität <b>UKT</b> Universitätsklinikum Tübingen</p>	<b>Universitätsklinikum Tübingen</b>		
<p>Universitäts-Hautklinik, Liebermeisterstraße 25, 72076 Tübingen <i>Herr/Frau</i> <i>Vorname Name</i> <i>Strasse Hausnummer</i> <i>Postleitzahl Stadt</i></p>	<p>Universitäts-Hautklinik Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. M. Röcken Operative Dermatologie Oberarzt Prof. Dr. med. H. Breuninger Arzt für Dermatologie und Chirurgie, Phlebologie</p>		
	<p>☎ Tübingen 07071/ 29-83751 Pforte/Vermittlung  29-84577 OA Arbeitszimmer 29-84590 Sekretariat, Frau Merkle 29-4588 Telefax Sekretariat e-mail: elisabeth.merkle@med.uni-tuebingen.de</p>		
	<p>Tübingen, Datum</p>		
<p>Sehr geehrter/e Herr/Frau <i>Name</i>,</p>			
<p>Wir wissen, dass Sie schon manches Schreiben von uns erhalten haben, da Sie an unserem Nachsorgeprogramm teilnehmen.</p>			
<p>Hier geht es nochmals um Ihren weißen Hautkrebs (<i>Lokalisation</i>), der bei uns operativ behandelt worden ist. Wir haben auf dem beiliegenden Blatt 4 Fragen an Sie, die für uns und alle betroffenen Patienten sehr wichtig sind. Die Umfrage ist absolut anonym.</p>			
<p>Wir bitten Sie herzlich, den anonymen Fragebogen ausgefüllt mit dem frankierten Rückumschlag an uns zurückzusenden. Mit Ihrer Teilnahme unterstützen Sie uns, um weitere Erkenntnisse über die Behandlung des weißen Hautkrebses zu erhalten.</p>			
<p>Mit freundlichen Grüßen</p>			
<p>Prof. Dr. med. Helmut Breuninger</p>	<p>Cand. med. Bianca Arsene</p>		
<p>Universitätsklinikum Tübingen Anstalts- &amp; öffentliche Rechts Stitz Tübingen Gelsisweg 3-7 2076 Tübingen Telefax 0707 11 29-0 www.medizin.uni-tuebingen.de Stellen-Nr. 86156/09402 UST-ID: DE 146889 674</p>	<p>Aufsichtsrat Harriet Schröde (Vorsitzende)</p>	<p>Vorstand Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzende) Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende) Prof. Dr. Karl Ulrich Bartsch-Schmitt Prof. Dr. Ingo B. Arntjen Jana Lutz</p>	<p>Banken Baden-Württembergische Bank Stuttgart (BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7 47 5037 93 IBAN: DE41 6005 010 17 47 5037 93 SWIFT-Nr.: 60050103 Helisplatz Tübingen (BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144 IBAN: DE79 6415 0020 0000 01 41 44</p>

Abb. 2.1. Patientenanschreiben, Seite 1

## Fragen

**1.** Hatten Sie seit Ihrer Operation in unserer Klinik ein Wiederauftreten des Hautkrebses an der Narbe?

Ja <sub>1</sub>                      Nein <sub>2</sub>

**2.** Ist eine Tochtergeschwulst in den Lymphknoten aufgetreten?

Ja <sub>1</sub>                      Nein <sub>2</sub>

**2a.** Wenn ja, wie hat man diese Tochtergeschwulst behandelt?

Bitte tragen Sie hier die Behandlung ein:

.....

.....

.....

**3.** Sind weitere Tochtergeschwülste an anderer Stelle z.B. in der Lunge oder im Bauch aufgetreten?

Ja <sub>1</sub>                      Nein <sub>2</sub>

**3a.** Wenn ja, tragen Sie bitte die Lokalisation ein:

.....

**4.** Ist an einer anderen Stelle an der Haut ein weiterer weißer Hautkrebs entstanden?

Ja <sub>1</sub>                      Nein <sub>2</sub>

**4a.** Wenn ja, tragen Sie bitte die Lokalisation ein:

.....

*Patientennummer*

Abb. 2.2. Patientenanschreiben, Seite 2

### 2.2.2. Erfasste Daten

Im Folgenden werden die Parameter, die in der Excel-Datei erfasst wurden, aufgelistet beziehungsweise näher beschrieben.

- Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten
- Tumorlokalisation

Es wurden 34 Lokalisationen berücksichtigt (Tab. 2).

*Tab. 2: Tumorlokalisation*

Schläfe	Hals
Ohrmuschel	Finger
Stirn	Augenbraue
Fußrücken	Nasenaugenwinkel
Hand	Tragus
Unterlippe	Penis
Ohr retroaurikulär	Thorax
Unterschenkel	Augenlid
Kopf	Ohr präaurikulär
Kinn	Oberlippe
Wange	Oberschenkel
Unterarm	Labia majora
Nase	Anal
Ohr infraaurikulär	Plantar
Schulter	Ohr Gehörgang
Augenwinkel	Vulva
Helix	Ohrläppchen

- Rezidiv des Tumors
- Metastasierender Tumor
- Mehrfachtumor

Hierfür wurde überprüft, ob der betroffene Patient auch andere Plattenepithelkarzinome an anderer oder derselben Stelle entwickelt hat.

- Anzahl der Plattenepithelkarzinome

In Fällen mit einem Mehrfachtumor hat man durch diesen Parameter die genaue Anzahl der Plattenepithelkarzinome erfasst.

- Tumordicke in mm

Bei Patienten, die mehrere Plattenepithelkarzinome hatten, wurde der Tumor mit der größten Tumordicke registriert.

- Level des Tumors

Dieser Parameter bezieht sich auf die Eindringtiefe des Tumors in das angrenzende Gewebe. So werden die Level I bis VII wie folgt unterschieden:

Level I – Epidermis

Level II – oberes Korium

Level III – gesamtes Korium

Level IV – Subkutis

Level V – Muskulatur

Level VI – Perichondrium, Knorpel

Level VII – Periost, Knochen

- Histologischer Subtyp

Hier wurden die Spinaliome in die drei am häufigsten angetroffenen Kategorien eingeteilt: gewöhnlich, desmoplastisch und verrukös.

- Grading

Die Differenzierung des Tumors wurde hiermit in 3 Kategorien erfasst. Es gab gut differenzierte, mittel differenzierte und undifferenzierte Plattenepithelkarzinome.

Diese Differenzierung bezieht sich nur auf die Karzinome vom gewöhnlichen und verrukösen Typ, da die desmoplastischen Karzinome

per definitionem eine schlechte Differenzierung aufweisen und somit von der Grading-Klassifikation ausgenommen wurden.

- Tumorlänge und -breite in mm

- Wurde eine Sentinellymphknotenbiopsie vorgenommen?

Zusätzlich zu den Kategorien „ja“ und „nein“ gab es Patienten, bei denen die Operation aus Sicherheitsgründen des Patienten abgebrochen werden musste und Patienten, bei denen wegen fehlender Markierung kein Lymphknoten gefunden werden konnte.

- Lokalisation der Sentinellymphknotenbiopsie

Falls eine Schildwächterlymphknotenbiopsie vorgenommen wurde, kann man der unteren Tabelle (Tab. 3) die Lokalisation entnehmen. Es wurden 10 Stellen berücksichtigt. Hinzu kommen die Fälle, bei denen man mehrere Lymphknoten aus unterschiedlichen Regionen exstirpiert hat.

*Tab. 3: Lokalisationen der Sentinelnode-Entnahme*

Präaurikulär	Submental
Retroaurikulär	Hals
Infraaurikulär	Axilla
Kieferwinkel	Inguinal
Kinn	Mehrere
Schläfe	

- Anzahl der entfernten Sentinel Nodes

- Metastasen im entfernten Sentinel Node

- Weitere Tumorerkrankungen

Die 23 angetroffenen Zweittumorerkrankungen werden in der unten stehenden Tabelle aufgelistet (Tab. 4).

Tab. 4: Weitere Tumorerkrankungen

Morbus Bowen	Magenkarzinom
Basaliom	Lymphatische Leukämie
Prostatakarzinom	Merkelzellkarzinom
Plattenepithelkarzinom	Blasenkarzinom
Melanom	HNO-Tumore
Lungenkarzinom	Cervixkarzinom
Ureterkarzinom	Uteruskarzinom
Mammakarzinom	Kolonkarzinom
Leukämie	Leberkarzinom
Lymphom	Ovarialkarzinom
Porokarzinom	Adnexkarzinom
Rektumkarzinom	

- Verlauf

Beschreibt den Status der Erkrankung bis zum Datum des letzten Untersuchungstermins. Es gab vier Möglichkeiten, die in der Tab. 5 dargestellt sind:

Tab. 5: Krankheitsverlauf

Vollremission
Progression durch Rezidiv und/oder Metastasen
Tod nach Remission
Tod durch das Plattenepithelkarzinom

- Immunsuppression, nach folgender Tabelle bewertet:

Tab. 6: Immunsuppression

Keine
Zustand nach Chemotherapie oder Radiotherapie
Zustand nach Organtransplantation
HIV
Zustand nach oder unter Therapie bei Autoimmunerkrankungen



### 2.2.3. Statistische Auswertung der erhobenen Daten

Die gesammelten Patienteninformationen wurden mit Hilfe von SPSS Version 22.0 für Windows ausgewertet.

Die analysierten Merkmale waren sowohl qualitativ, kategorisiert (Geschlecht, Lokalisation, Histologischer Subtyp, Grading etc.) als auch quantitativ, kontinuierlich (Alter, Tumordicke, Tumorgröße etc.).

Für qualitative Variablen wurden Häufigkeiten berechnet und anhand von Balkendiagrammen dargestellt.

Für quantitative Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum bestimmt. Zur Veranschaulichung wurden Boxplots erstellt.

Desweiteren wurden alle Parameter in dem Patientenkollektiv, bei dem eine Schildwächterlymphknotenbiopsie durchgeführt wurde, mit denen der Patientenstichprobe ohne Schildwächterlymphknotenbiopsie verglichen und auf Signifikanz geprüft.

Zusätzlich wurden die Patienten mit Hochrisikofaktoren für Metastasierung mit dem Rest verglichen und auf Signifikanz geprüft.

Alle Stichproben waren unverbunden. Somit wurden qualitative Merkmale unter nicht-parametrischer Verteilungsannahme mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson oder des Fisher's-Exact-Tests geprüft.

Quantitative Merkmale wurden mittels dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. So hat man zur Ermittlung der Signifikanz den t-Test (parametrisch) bei Normalverteilung angewendet und sonst den Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test (nicht-parametrisch).

Eine Signifikanz wurde bei einem p-Wert kleiner als 0,05 angenommen. Bei einem p-Wert kleiner 0,01 wurde das Ergebnis als „sehr signifikant“ interpretiert, während bei einem p-Wert kleiner 0,001 das Ergebnis als „hochsignifikant“ beurteilt wurde.

Die Überlebensstatistik wurde mittels Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Deskriptive Statistik

Es wurde ein Kollektiv mit erhöhtem Metastasierungsrisiko ab 5 mm Tumordicke („high-risk Kollektiv“) von 430 Patienten analysiert. Das mittlere Alter lag bei 78 Jahren, das Minimum bei 34 Jahren und das Maximum bei 100 Jahren. Es waren 287 Männer (67 %) und 143 Frauen (33 %), wie in Abb. 3.1 dargestellt.

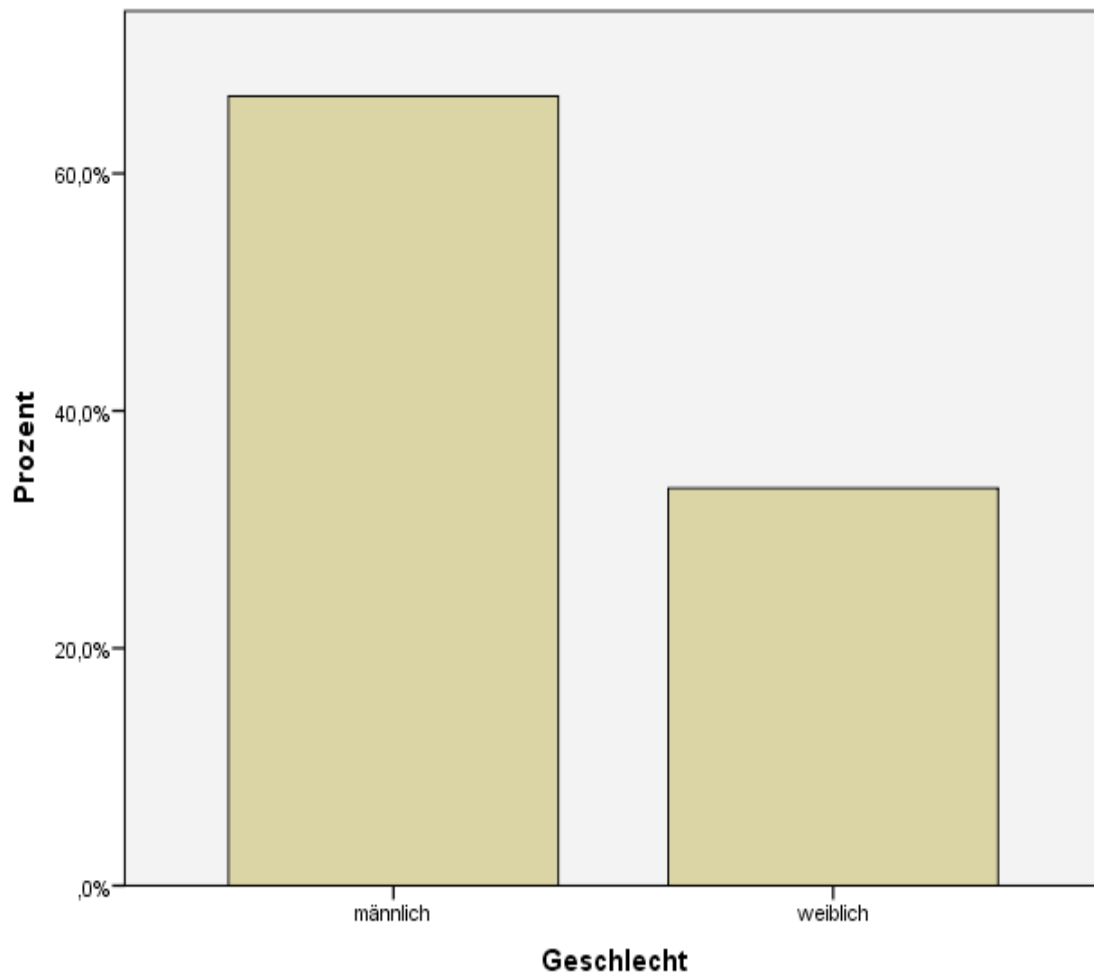
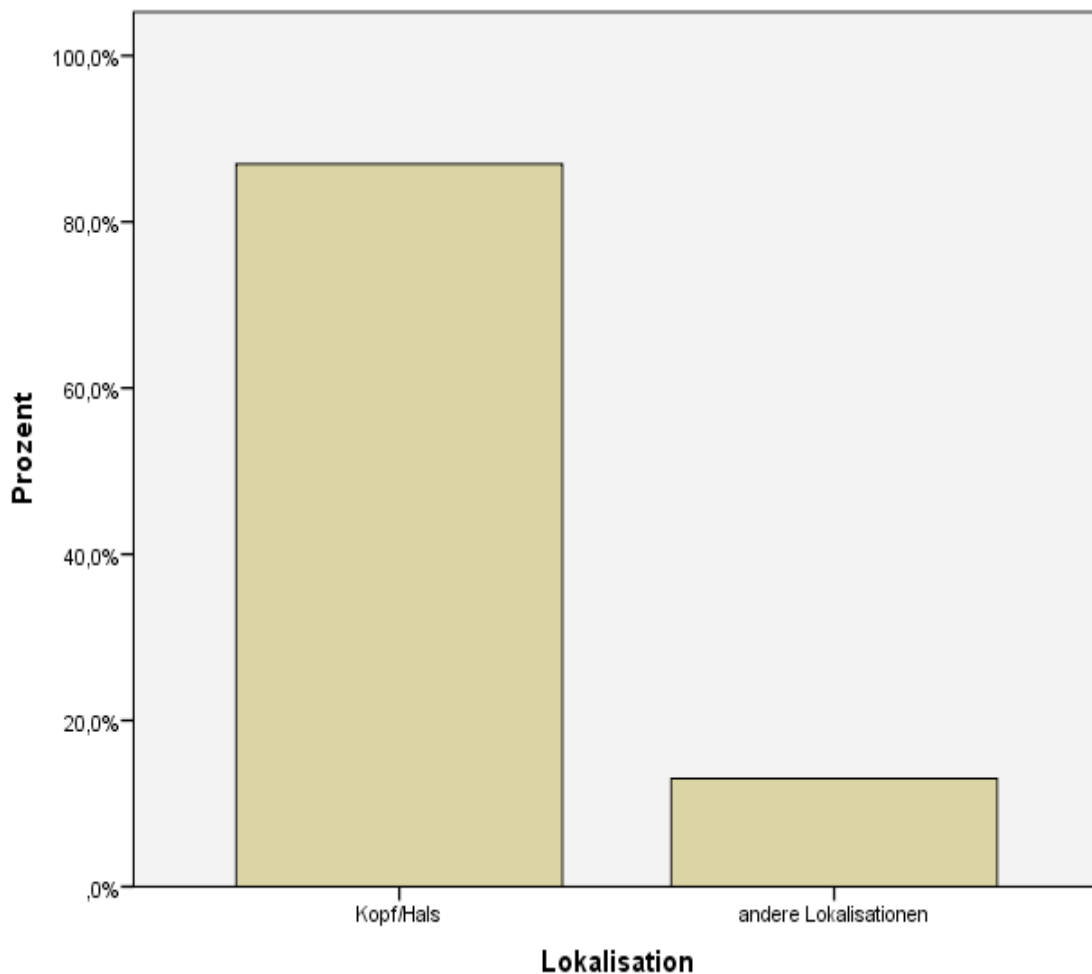


Abb. 3.1. Geschlechterverteilung

Es sind 30 Tumorlokalisationen in der Patientenstichprobe vorgekommen, wobei die am häufigsten angetroffenen Tumore am behaarten Kopf (n=76, 17 %), an der Unterlippe (n=70, 16 %), an der Wange (n=43, 10 %) und an der Stirn (n=41, 10 %) lokalisiert waren. Insgesamt befanden sich 87 % der Tumore (n=373) im Kopf-Hals-Bereich und 13 % (n=57) am sonstigen Integument (Abb. 3.2).



*Abb. 3.2. Lokalisation des Plattenepithelkarzinoms*

Bei 67 Patienten (16 %) lag ein Rezidiv im Sinne eines Lokalrezidivs vor. Eine Metastasierung haben 63 Patienten (15 %) gezeigt. Die desmoplastischen Plattenepithelkarzinome (n=76, 20 %) als separate Gruppe betrachtet, entwickelten in 28 % der Fälle Rezidive (n=21) und in 18 % Metastasen (n=14).

Ein Mehrfachtumor, also mehrere Plattenepithelkarzinome, war bei 140 Patienten (33 %) zu finden. Die am häufigsten aufgewiesene Anzahl der Spinaliome lag bei einem zusätzlichen Tumor, also 2 insgesamt (n=73, 19 %).

Die mittlere Tumordicke betrug 7,8 mm mit einem Minimum von 5 mm und einem Maximum von 24 mm.

Die meisten Tumore wiesen eine Infiltrationstiefe von Level IV (n=124, 33 %) und Level V (n=130, 34 %) auf. Desweiteren waren 10 % (n=39) von Level VI und 20 % der Karzinome (n=76) von Level VII. Kleiner als Level IV waren 3 % der Tumore (n=12). Bei 49 Tumoren konnte der Level nicht bestimmt werden.

Die Mehrzahl (82 %, n=351) der Plattenepithelkarzinome waren vom gewöhnlichen histologischen Subtyp (Abb. 3.3). Ein desmoplastisches Plattenepithelkarzinom fand sich bei 76 Patienten (18 %) und ein verruköses bei 3 Patienten (< 1 %).

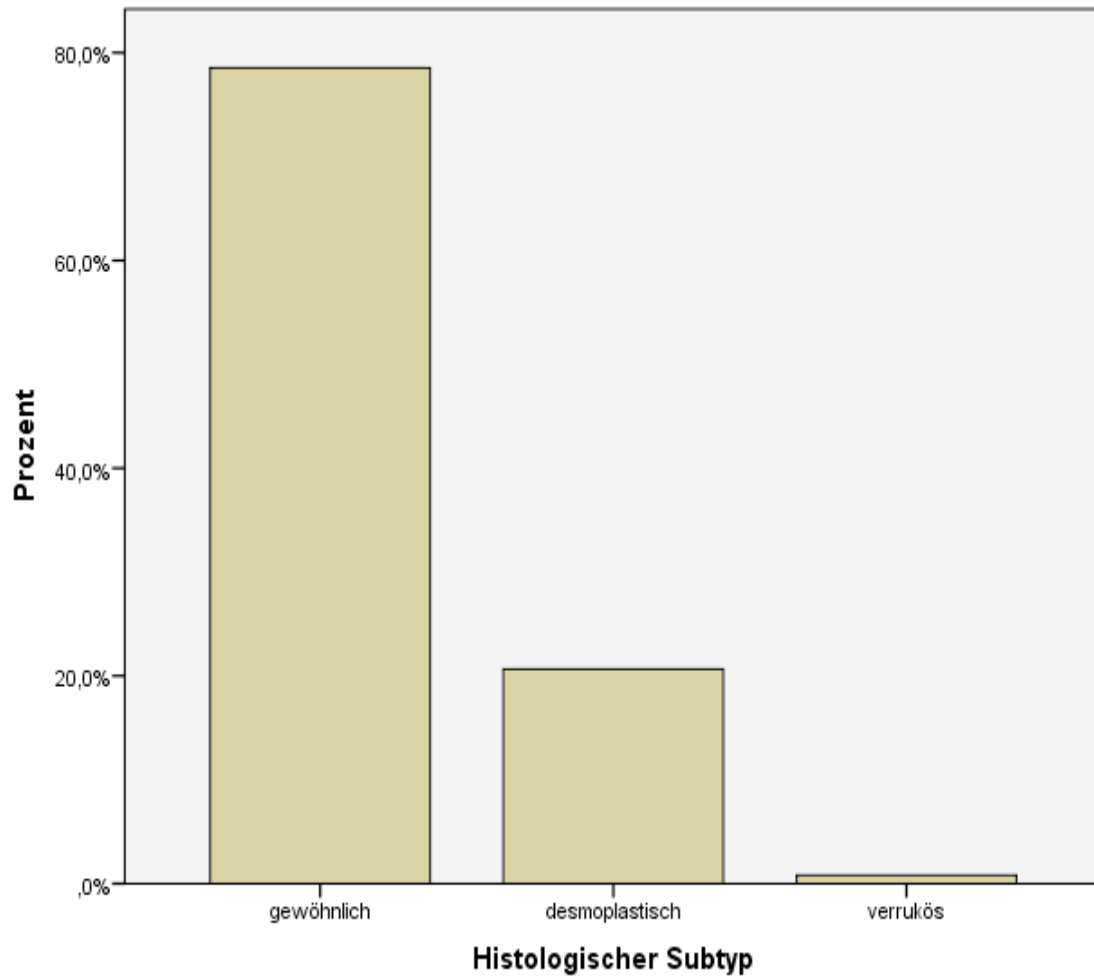
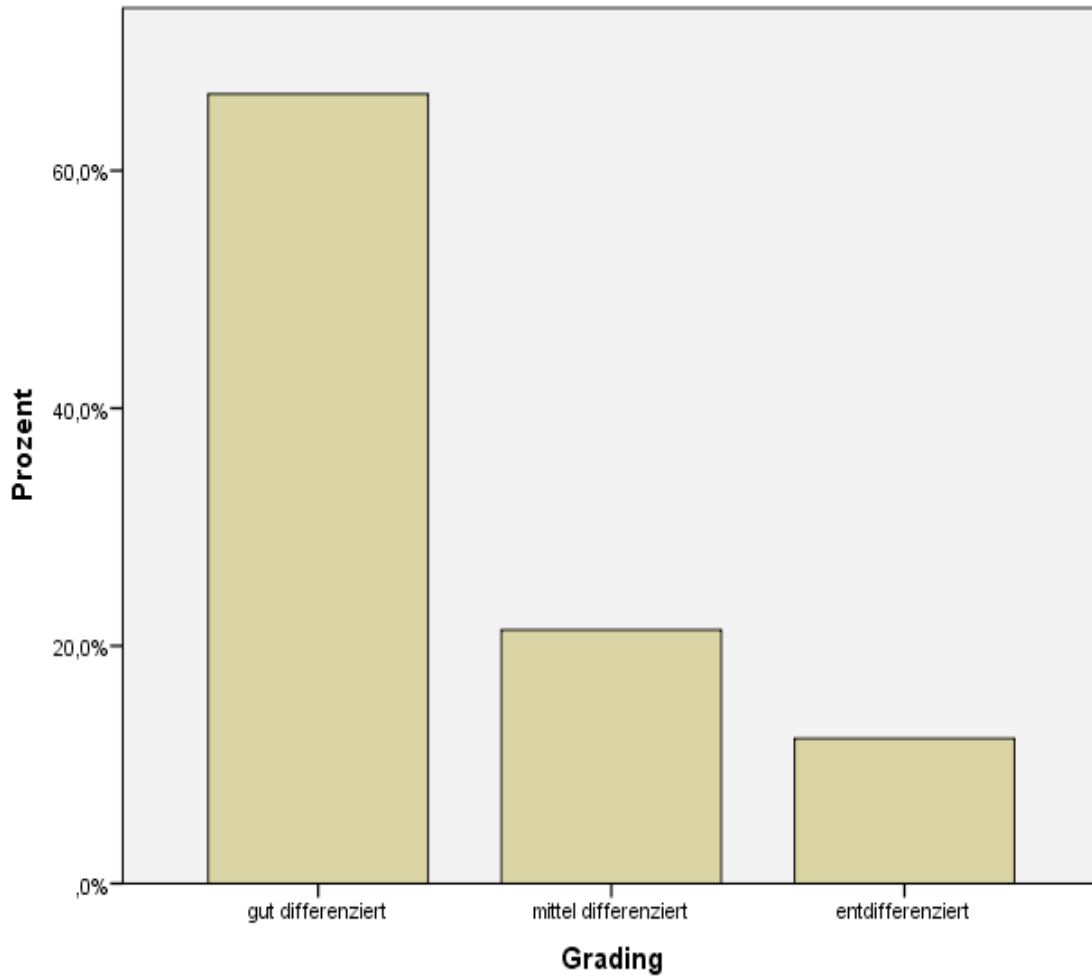


Abb. 3.3. Histologischer Subtyp

Das Grading (Abb. 3.4) zeigte in 53 % der Fälle (n=196) eine gute histologische Differenzierung. Eine mittlere Differenzierung wiesen 17 % (n=63) und eine Entdifferenzierung 10 % (n=36) der Karzinome auf. Die desmoplastischen Tumore (n=76) wurden als separate Kategorie erfasst und sind folglich in den Differenzierungsgruppen nicht enthalten. Bei 59 Patienten konnte der Differenzierungsgrad nicht bestimmt werden.



*Abb. 3.4. Differenzierung*

Die mittlere Tumurlänge war von 35 mm, das Minimum von 5 mm und das Maximum von 200 mm.

Davon hatten 281 Tumore (80 %) einen Durchmesser größer als 20 mm, während 72 (20 %) eine Tumurlänge unter 20 mm betragen.

Die mittlere Tumorbreite betrug 27 mm, wobei das Minimum bei 1 mm und das Maximum bei 180 mm lag.

Es gab 221 Patienten (51 %) mit weiteren Tumorerkrankungen. Der häufigste Zweitumor war ein weiteres Plattenepithelkarzinom (n=121, 55 %) gefolgt von dem Basalzellkarzinom (n=104, 47 %) und von dem Bowenkarzinom (n=58, 26 %).

Die Mehrheit der Patienten (n=365, 85 %) zeigte einen normalen Immunstatus. 35 Patienten (8 %) waren im Zustand nach Chemo- oder Radiotherapie, 21 Patienten (5 %) befanden sich im Zustand nach oder unter einer Therapie bei Autoimmunerkrankungen und 9 Patienten (2 %) wurden als Folge einer Organtransplantation mit Immunsuppressiva therapiert. In dieser Studie litt kein Patient unter einer HIV-Infektion.

Im weiteren Verlauf (Abb. 3.5) zeigten die meisten Patienten eine Vollremission (n=203, 47 %) oder sind tumorunabhängig verstorben (n=190, 45 %). Desweiteren zeigten 13 Patienten (3 %) eine Progression und 23 Patienten (5 %) sind an Folgen des Plattenepithelkarzinoms verstorben.

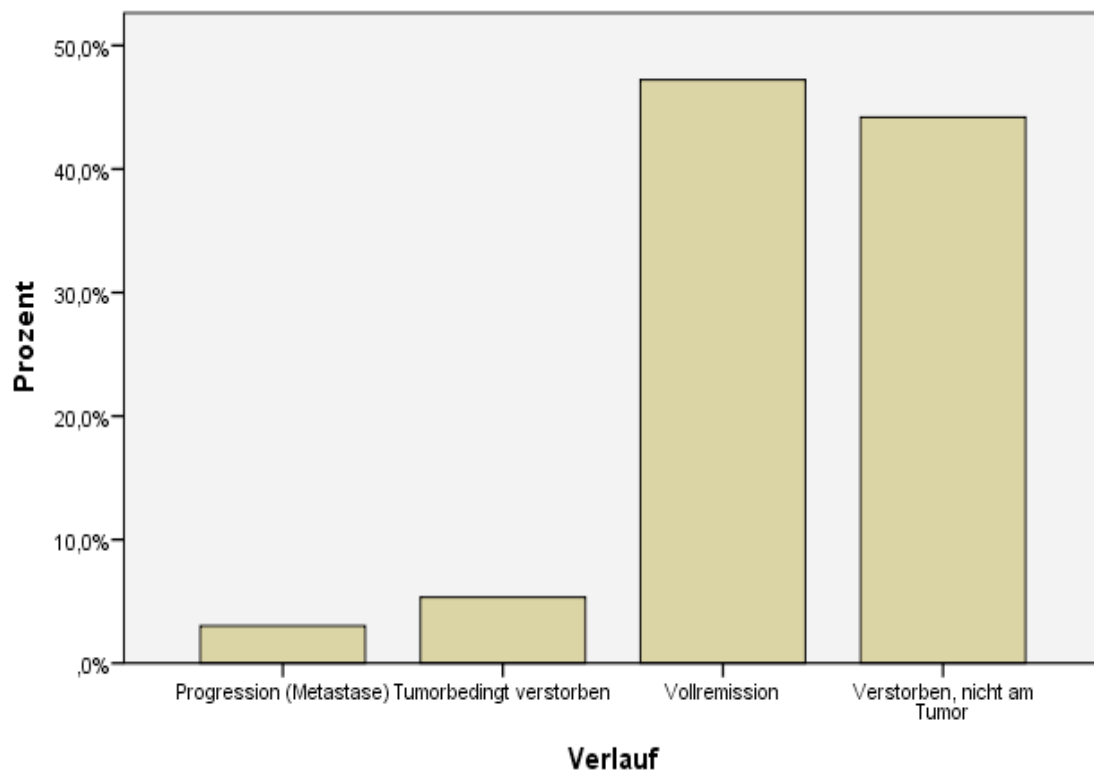


Abb. 3.5. Verlauf

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 56 Monate. Das Minimum lag bei 24 Monaten und das Maximum bei 156 Monaten. Eine unvollständige Nachsorge

zeigte sich bei 133 Patienten (30 %), wobei alle Patienten mit einer SLNB eine vollständige Nachsorge abgeschlossen hatten.

### 3.1.1. Deskriptive Statistik der Schildwächterlymphknotenbiopsien

Eine Schildwächterlymphknotenbiopsie (Abb. 3.6) erfolgte bei 14 % der Patienten (n= 62). Hinzu kommen 7 erfolglose Versuche zur SLN-Entnahme: 4 Fälle, in denen die Operation aus Sicherheitsgründen des Patienten abgebrochen werden musste und 3 Fälle, in denen kein Lymphknotengewebe gefunden wurde.

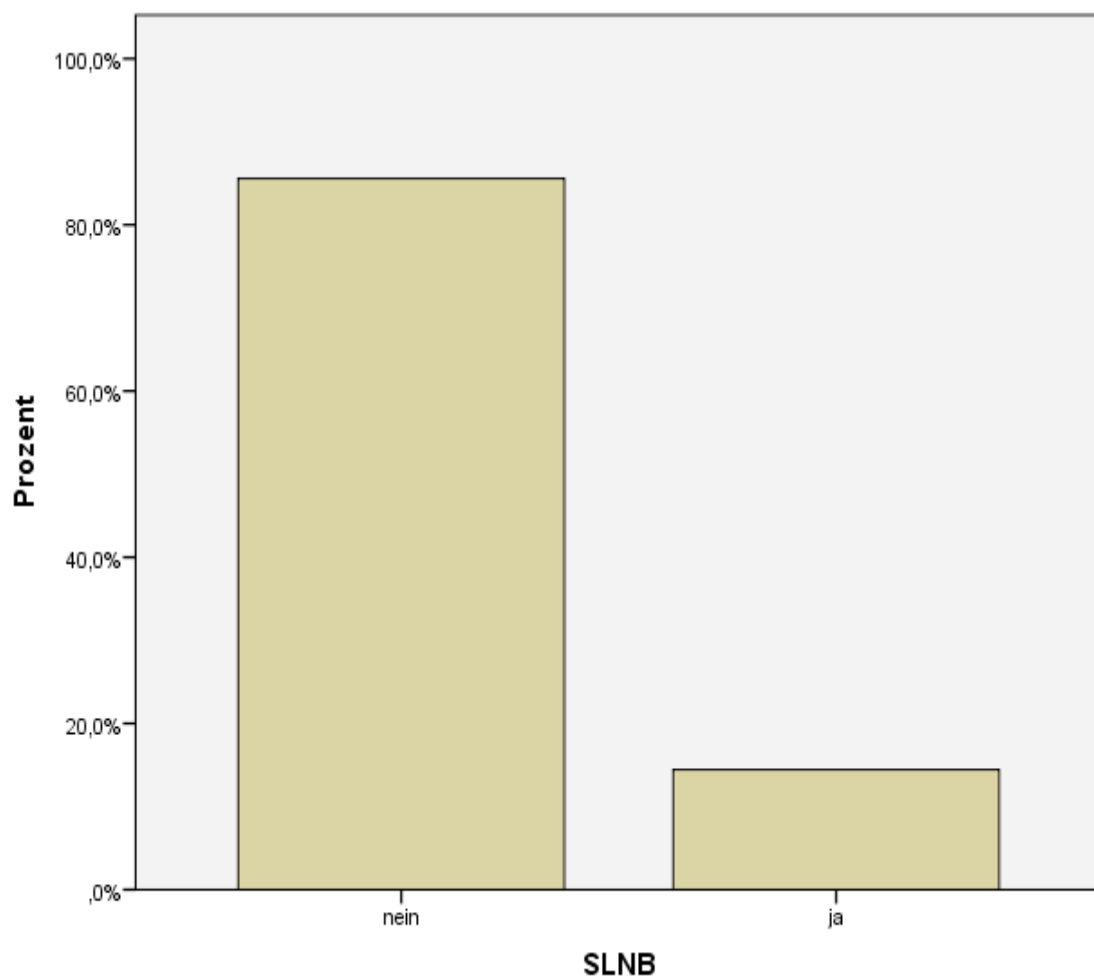


Abb. 3.6. Erfolgte Schildwächterlymphknotenbiopsie



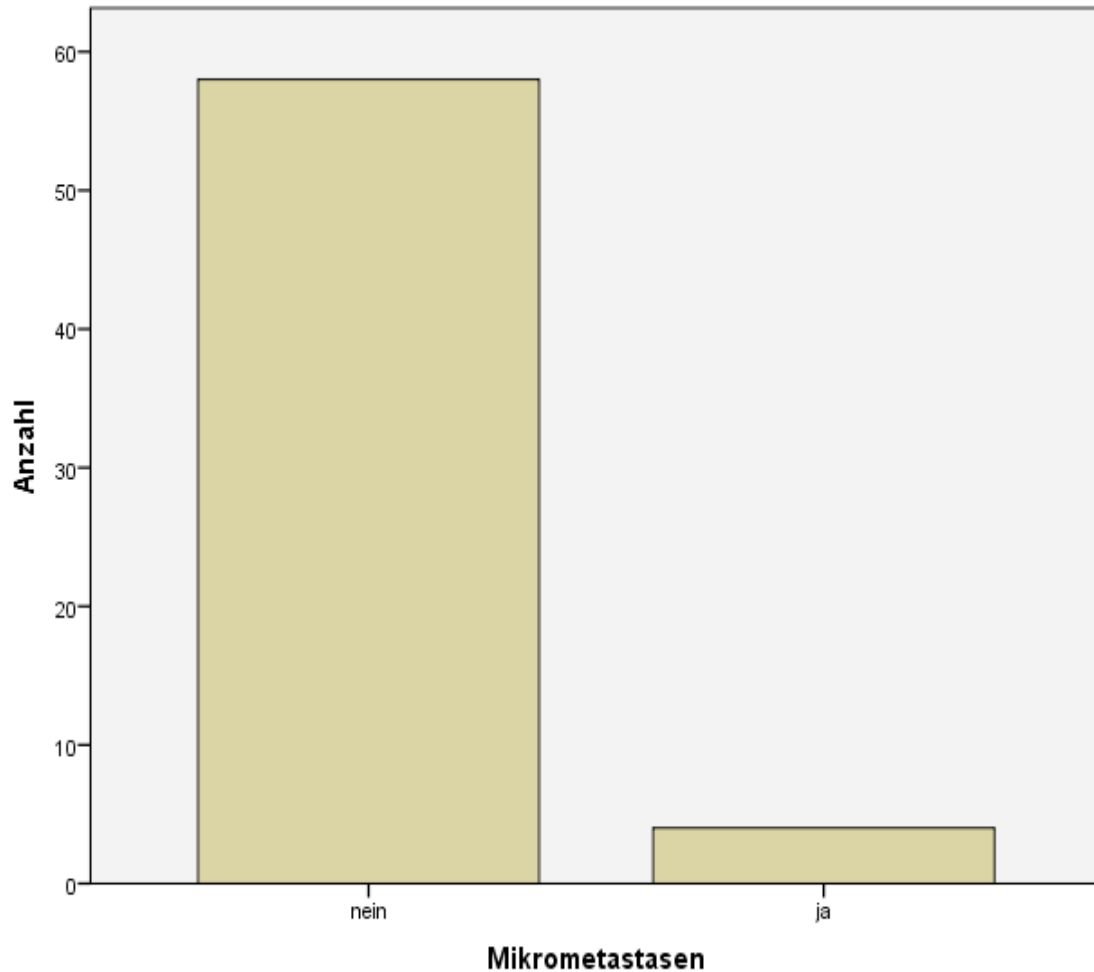
Die häufigste Lokalisation für die SLNB stellte mit 60 % (n=41) der Hals dar. Sonst wurde der Lymphknoten bei jeweils 7 Patienten präaurikulär und axillär (jeweils 10 %), bei 8 Patienten (12 %) inguinal und bei 5 Patienten (7 %) retroaurikulär und am Kinn entfernt. Desweiteren wurden bei einem Patienten Lymphknoten von mehreren Stellen entnommen (1 %).

In der Mehrheit der Fälle wurde ein einziger Lymphknoten entfernt (n=44, 71 %). Bei 12 Patienten (19 %) wurden 2 Lymphknoten entnommen, bei 4 Patienten (7 %) wurden 3 Lymphknoten entnommen. Außerdem gab es 2 Patienten (3 %), bei denen mehrere Lymphknoten entfernt wurden.

Die mittlere Tumordicke bei den Patienten mit SLNB war von 8,3 mm mit dem Minimum bei 5 mm und dem Maximum bei 23 mm. Es waren 11 Patienten (18 %) mit einem Tumor zwischen 5 und 6 mm. Diese ergaben alle negative SLNB und zeigten im weiteren Verlauf eine Vollremission.

Die Mehrheit der Tumoren mit erfolgter SLNB zeigten eine Tumordicke größer als 6 mm (82 %, n=51).

Eine Mikrometastasierung konnte bei 4 Patienten (6 %) nachgewiesen werden (Abb. 3.7.). Auf die Karzinome größer 6 mm bezogen, stellen diese 8 % dar. Die Mikrometastasen traten nur bei einer Tumordicke über 6 mm auf.



*Abb. 3.7. Mikrometastasierung*

Die Patienten mit einer Mikrometastasierung zeigten im weiteren Verlauf zu 50 % (n=2) eine Vollremission. Ein Patient (25 %) ist unabhängig von dem Tumor verstorben. Eine Krankheitsprogression im Sinne einer späteren Metastasierung zeigte 1 Patient (25 %). Kein Patient ist tumorbedingt verstorben.

Die Patienten mit einer negativen Schildwächterlymphknotenbiopsie zeigten im weiteren Verlauf zu 64 % (n=37) eine Vollremission, 33 % (n=19) verstarben unabhängig von dem Plattenepithelkarzinom und 3 % (n=2) zeigten eine Krankheitsprogression. Bei den Krankheitsprogressionen handelte es sich um ein Lokalrezidiv und um eine spätere Lymphknotenmetastasierung. Auch bei den negativen SLNB ist kein Patient tumorbedingt verstorben

### 3.2. Vergleich mit und ohne Schildwächterlymphknotenbiopsie

Es gab 62 Patienten (14 %), bei denen eine SLNB durchgeführt wurde und 368 (86 %), bei denen keine SLNB durchgeführt wurde.

Das mittlere Alter des Patientenkollektivs ohne SLNB lag bei 80 Jahren mit einem Minimum von 34 Jahren und einem Maximum von 100 Jahren (Abb. 3.8). Im Kollektiv mit einer SLNB waren die Patienten im Mittel 68 Jahre alt mit einem Minimum von 37 und einem Maximum von 86 Jahren. Der Altersunterschied zeigte sich als hochsignifikant bei einem p-Wert von  $< 0,0001$ .

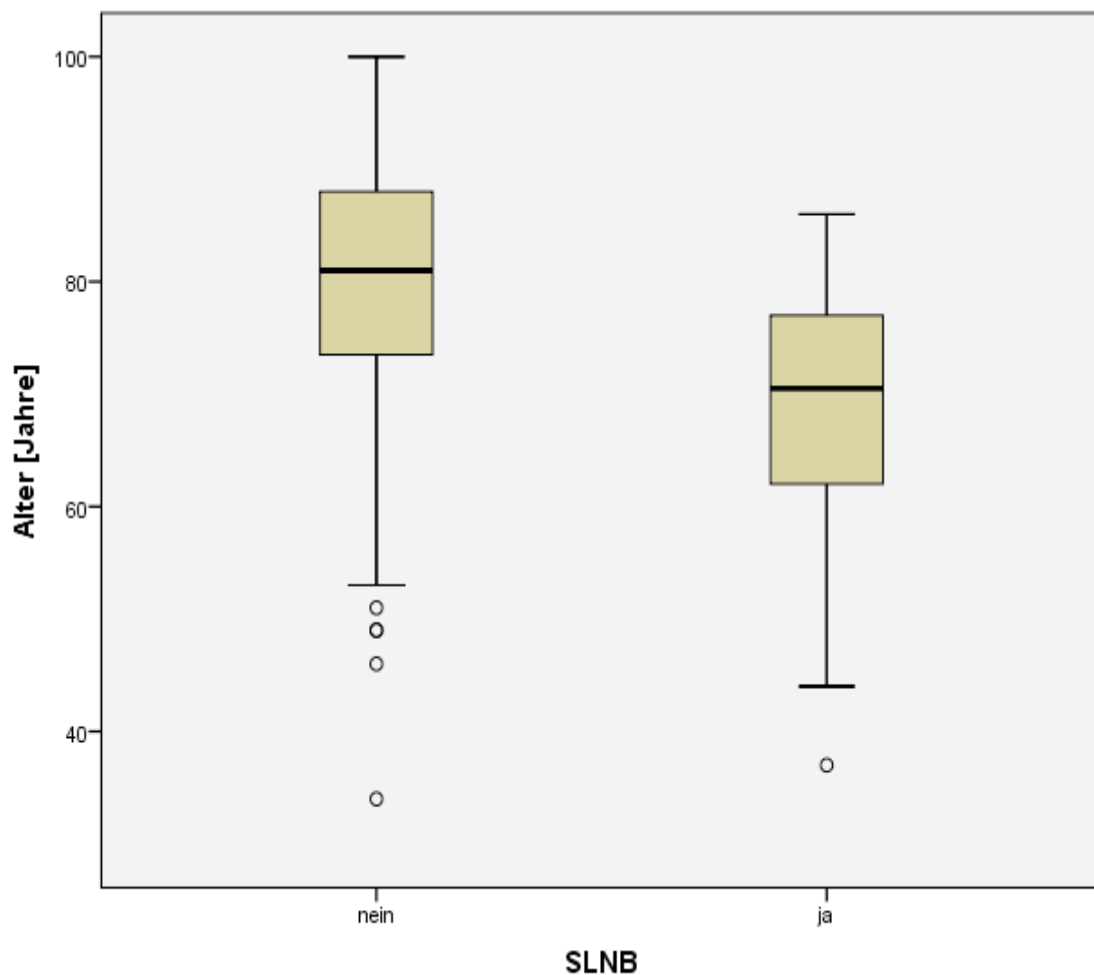


Abb. 3.8. Altersverteilung

Die Patienten ohne SLNB waren zu 64 % (n=234) Männer und zu 36 % (n=134) Frauen. Diejenigen mit SLNB waren zu 84 % (n=52) Männer und zu 16 % (n=10) Frauen. Der Unterschied zeigte sich hochsignifikant bei einem p-Wert von 0,001.

Die häufigste Lokalisation war in beiden Fällen der Kopf- und Halsbereich, wobei die Patienten mit SLNB zu 76 % (n=47) diese Lokalisation zeigten und diejenigen ohne zu 89 % (n=327). Es zeigte sich bei einem p-Wert von 0,008 ein sehr signifikantes Ergebnis.

Es zeigten 16 % (n=57) der Patienten ohne SLNB ein Rezidiv und 16 % (n=58) Metastasen. Diejenigen mit SLNB wiesen in 16 % (n=10) der Fälle ein Lokalrezidiv und in 8 % (n=5) eine Metastasierung auf. Beim letzteren handelte es sich um 1 Makrometastase nach negativer SLNB und um 4 Mikrometastasen also positive SLNB. Bei einem p-Wert von 0,8 für die Rezidivrate und von 0,12 für die Metastasierung waren die Unterschiede nicht signifikant.

Ein Mehrfachtumor lag bei 36 % (n=115) der Patienten ohne SLNB vor und bei denjenigen mit einer SLNB bei 40 % (n=25). Hier konnte erneut keine Signifikanz festgestellt werden (p-Wert: 0,6).

Die mittlere Tumordicke betrug in dem Patientenkollektiv ohne SLNB 7,7 mm mit einem Minimum von 5 mm und einem Maximum von 24 mm (Abb. 3.9). In dem anderen Patientenkollektiv betrug die mittlere Tumordicke 8,3 mm mit einem Minimum von 5 mm und einem Maximum von 23 mm. Hinsichtlich der Tumordicke konnte bei einem p-Wert von 0,002 ein sehr signifikanter Unterschied festgestellt werden.

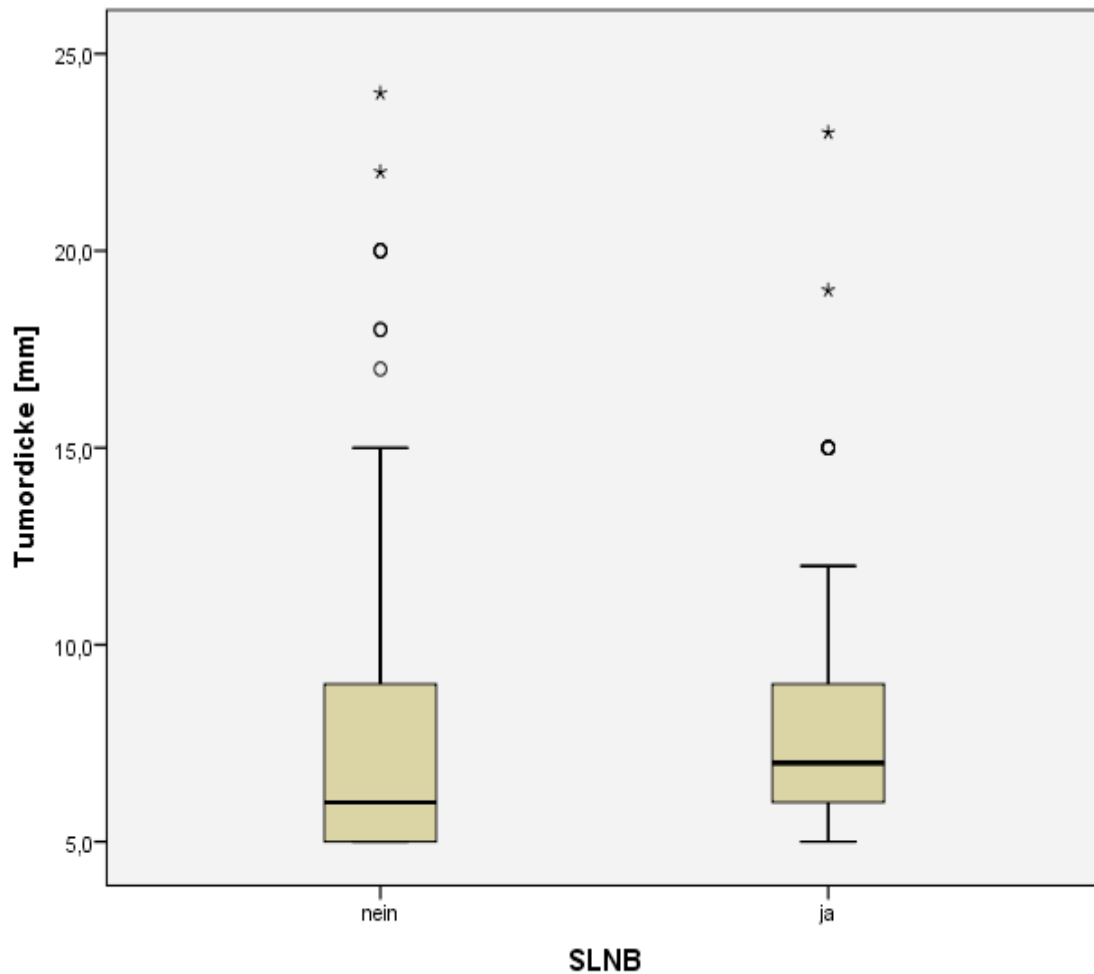


Abb. 3.9. Tumordicke

Bezüglich der Infiltrationstiefe der Plattenepithelkarzinome erkannte man keine Signifikanz (p-Wert: 0,7). Sowohl in der Gruppe ohne als auch in der mit SLNB waren die Tumore von Level V am häufigsten vertreten (34 %, n=109 bzw. n=21) gefolgt von denen mit einem Level IV (33 %, n=105 bzw. 31 %, n=19) und von denen mit einem Level VII (21 %, n= 66 bzw. 16 %, n=10).

Ein Level größer als IV zeigte sich im Patientenkollektiv ohne SLNB in 310 Fällen (97 %), im SLNB-Kollektiv in 59 Fällen (95 %). Dies ergab einen p-Wert von 0,4 und somit keine Signifikanz.

Hinsichtlich der histopathologischen Einteilung ist das gewöhnliche Plattenepithelkarzinom in beiden Gruppen als häufigster Subtyp vorgekommen. Patienten, die ohne SLNB behandelt wurden, hatten zu 78 % (n=240) ein

gewöhnliches, zu 21 % (n=65) ein desmoplastisches und zu unter 1 % (n=2) ein verruköses Spinaliom. Die Patienten mit einer SLNB hatten zu 80 % (n=49) ein gewöhnliches, zu 18 % (n=11) ein desmoplastisches und zu 1 % (n=1) ein verruköses Karzinom. Der p-Wert betrug 0,6 und zeigte folglich keine Signifikanz.

Desweiteren hat man die histopathologische Differenzierung verglichen, die bei einem p-Wert von 0,1 keinen signifikanten Unterschied ergab. So hat man eine gute Differenzierung bei 65 % (n=160) der Patienten ohne und bei 72 % (n=36) der Patienten mit einer SLNB nachgewiesen, eine mittlere bei 21 % (n=51) bzw. bei 24 % (n=12) und eine schlechte Differenzierung bei 14 % (n=34) bzw. bei 4 % (n=2).

Sowohl für die Tumurlänge als auch für die Tumorbreite konnte man keine Signifikanz erkennen (p-Wert von 0,7 bzw. von 0,2). Die mittlere Tumurlänge betrug in der Patientenstichprobe ohne SLNB 35 mm mit einem Minimum von 5 mm und einem Maximum von 200 mm (Abb. 3.10). Desweiteren betrug die mittlere Tumorbreite in derselben Gruppe 27,4 mm mit einem Minimum von 1 mm und einem Maximum von 180 mm (Abb. 3.11).

Diejenigen Patienten, die eine SLNB erfahren hatten, zeigten eine mittlere Tumurlänge bei 34,3 mm mit einem Minimum bei 10 mm und einem Maximum bei 100 mm, während die mittlere Tumorbreite 23,2 mm, deren Minimum 1 mm und deren Maximum 80 mm betrug (Abb. 3.10, 3.11).

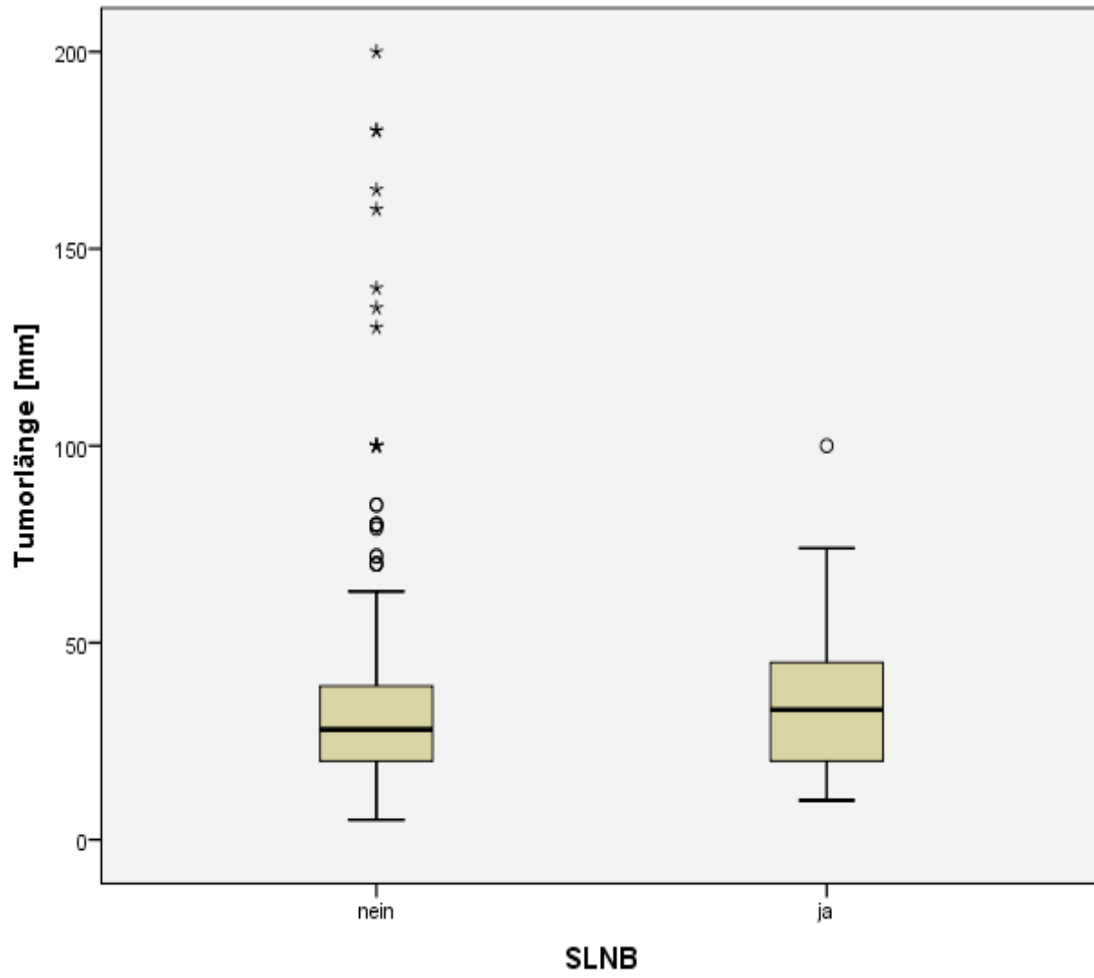


Abb. 3.10. Tumorklänge

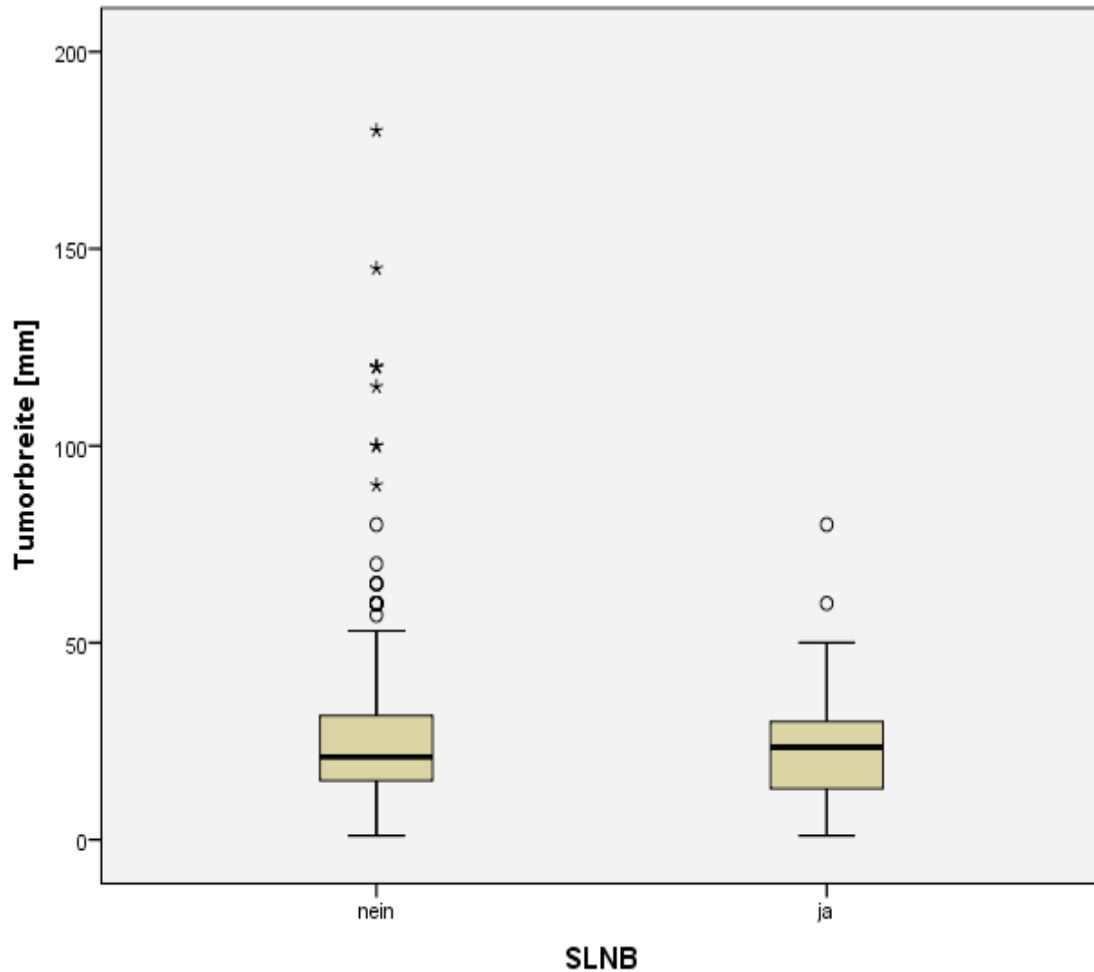


Abb. 3.11. Tumorbreite

Die Verteilung weiterer Tumore in den verglichenen Gruppen zeigte sich wie folgt: während ohne SLNB weitere Tumore in 59 % der Fälle (n=187) vorgekommen sind, finden sich in den Fällen mit SLNB 55 % (n=34) mit weiteren Tumoren. Es ergab sich keine Signifikanz (p-Wert: 0,6).

Der Unterschied den Immunstatus der Patienten betreffend war mit einem p-Wert von 0,33 nicht signifikant, die Mehrheit war in beiden Situationen nicht immunsupprimiert.

Im Krankheitsverlauf zeigte sich bei einem p-Wert von 0,03 ein signifikanter Unterschied. In der Gruppe ohne Schildwächterlymphknotenbiopsie hatten 45



% (n=164) eine Vollremission und 46 % (n=170) sind unabhängig von dem Tumor verstorben. Eine Progression zeigten 10 Patienten (3 %), 23 Patienten (6 %) sind an dem Tumor verstorben.

In der Patientenstichprobe mit SLNB erlebten 63 % der Patienten (n=39) eine Vollremission und 32 % (n=20) sind unabhängig vom Tumor verstorben. Eine Progression der Krankheit hat bei 5 % (n=3) stattgefunden und kein einziger Patient (0 %) ist tumorbedingt verstorben.

Die Nachbeobachtungszeit (Abb. 3.12) zeigte einen signifikanten Unterschied (p-Wert: 0,04), wobei der Patientenkollektiv mit einer SLNB im Mittel über längere Zeit nachbeobachtet wurde (52 Monate) als der Rest (41 Monate).

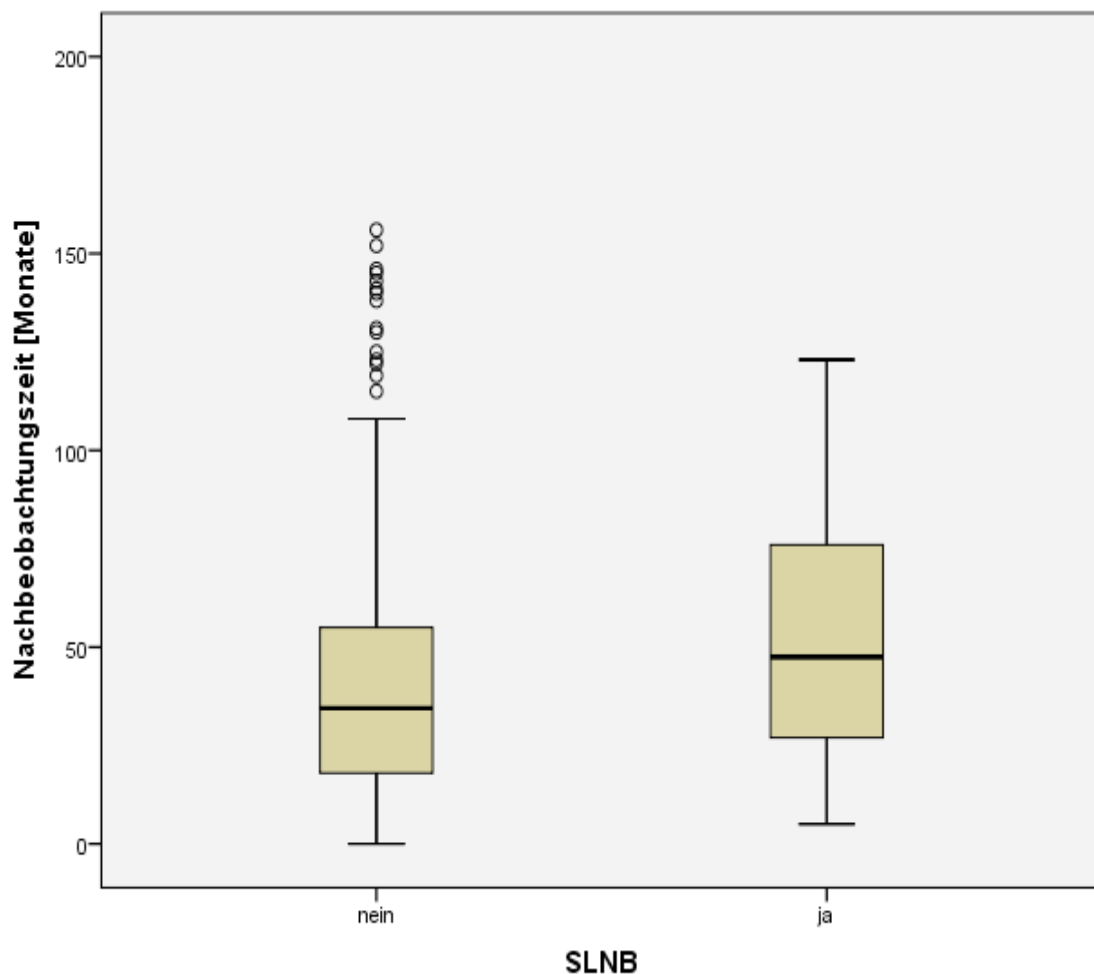


Abb. 3.12. Nachbeobachtungszeit

### 3.3. Hochrisikogruppen und Metastasen

Es gab 430 Patienten, wovon 63 Patienten Metastasen entwickelt haben (15 %). Es handelte sich hierbei um 59 Makro- und 4 Mikrometastasen.

Desweiteren wurden die in der internationalen Literatur genannten „high-risk Faktoren“ auf die Metastasierungsrate geprüft: Tumordicke  $\geq 6$  mm, Tumordurchmesser  $\geq 20$  mm, Level  $\geq$  IV, schlechte Differenzierung, Desmoplasie, Immunsuppression und Lokalisation an dem Ohr und an der Unterlippe.

Es gab 276 Tumoren mit einer Tumordicke größer als 6 mm, wovon 18 % (n=50) Metastasen entwickelt hatten. Bei den Patienten mit Tumoren der Tumordicke 5 bis 5,9 mm (n=154) ergab sich eine Metastasierungsrate von 8 % (n=13). Es zeigte sich ein sehr signifikantes Ergebnis bei einem p-Wert von 0,007.

Ein Tumordurchmesser  $\geq 20$  mm fand sich bei 281 Patienten, wovon 14 % (n=40) metastasierten. Der Rest der Tumoren mit einem Durchmesser kleiner als 20 mm (n=72) metastasierte zu 7 % (n=5). Der p-Wert lag bei 0,12.

Bei einem Level  $\geq$  IV (n=369) zeigten sich in 14 % (n=52) Metastasen. Von den 12 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen vom Level kleiner als IV entwickelte ein einziger Patient eine Metastase. Es ergab sich ein p-Wert von 1,0.

Die schlecht differenzierten Plattenepithelkarzinome (n=36) entwickelten zu 22 % (n=8) Metastasen, während diejenigen mit einer guten oder mittleren Differenzierung (n=259) zu 12 % (n=32) metastasierten. Der p-Wert lag bei 0,12.

Die Desmoplasie (n=76) zeigte in 18 % (n=14) Metastasen, während die Tumore vom gewöhnlichen Typ (n=354) 49 Metastasen (14 %) zeigten. Hier ergab sich ein p-Wert von 0,3.

Von den immunsupprimierten Patienten (n=65) entwickelten 22 % (n=14) Metastasen. Diejenigen mit einem normalen Immunstatus (n=365) metastasierten zu 13 % (n=51). Bei einem p-Wert von 0,1 konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

Es gab 46 Plattenepithelkarzinome am Ohr, wovon 11 % (n=5) metastasierten, während der Rest (n=384) zu 15 % (n=58) metastasierten. Der p-Wert lag bei 0,7.

An der Unterlippe fanden sich bei 70 Patienten Plattenepithelkarzinome, davon zeigten 19 % (n=13) im weiteren Verlauf Metastasen. An anderen Lokalisationen (n=360) entwickelten die Tumore zu 14 % (n=50) Metastasen. Der p-Wert lag bei 0,4.

### 3.4. Überlebensstatistik

#### 3.4.1. Überleben in dem Gesamtkollektiv

Insgesamt verstarben 213 Patienten (49 %) tumorbedingt oder aus anderen Gründen, was in Abb. 3.13. ersichtlich ist. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 76 Monaten.

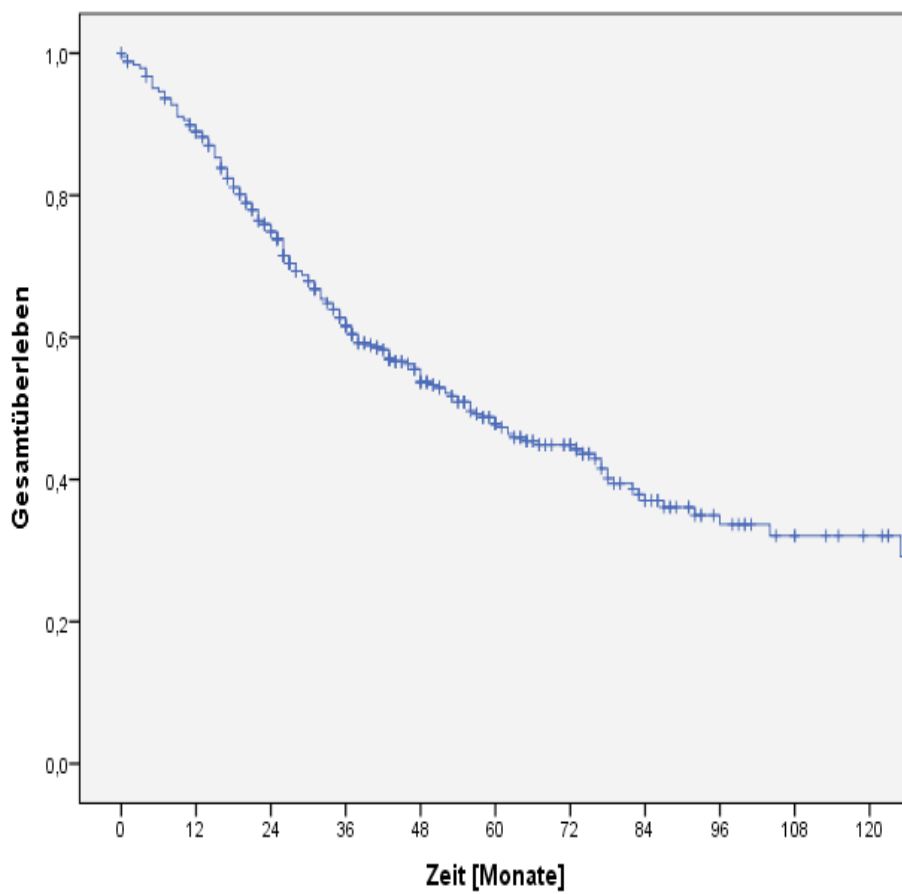


Abb. 3.13. Gesamtüberleben

Im Beobachtungszeitraum verstarben 52 % (n=193) der Patienten ohne SLNB tumorbedingt oder an anderen Ursachen bei einer mittleren Überlebenszeit von 71 Monaten und 32 % (n=20) der Patienten mit SLNB bei einer mittleren Überlebenszeit von 87 Monaten (Abb. 3.14). Es ergab sich ein statistisch sehr signifikanter p-Wert von 0,002. Allerdings sind die Patienten mit SLNB im Mittel 68 Jahre alt, die ohne 80 Jahre.

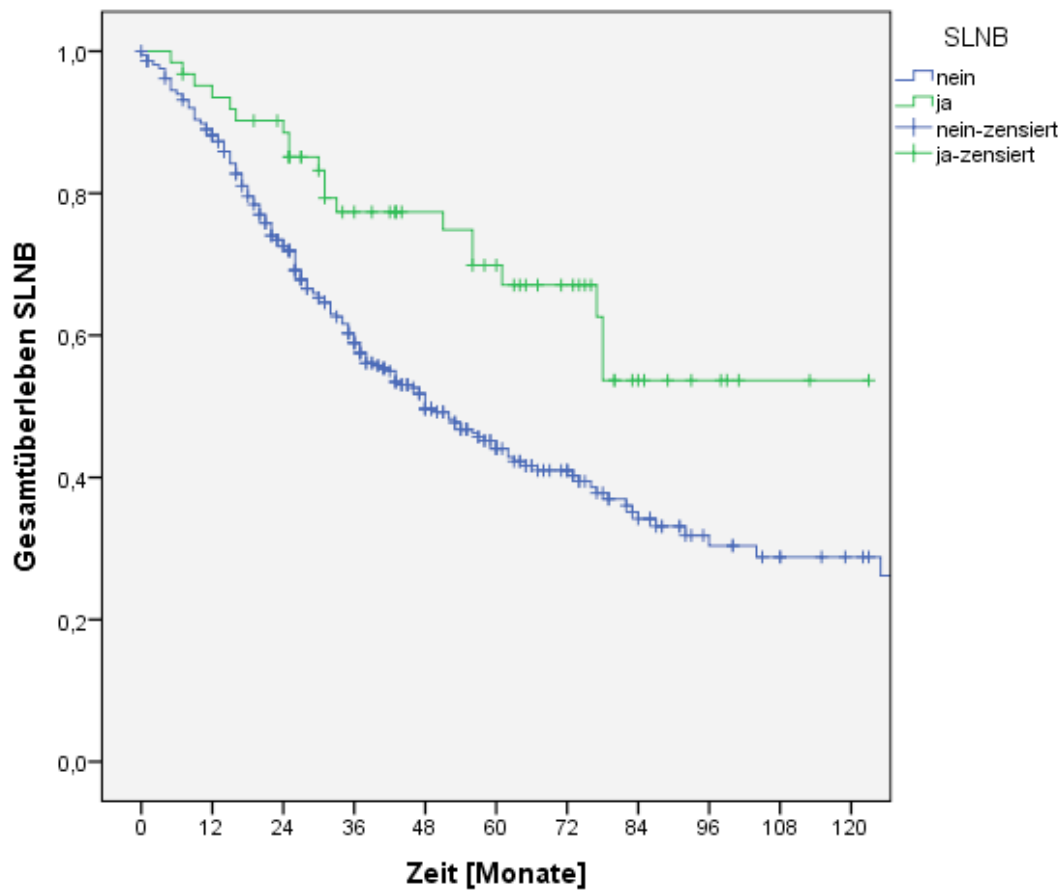


Abb. 3.14. Gesamtüberleben mit und ohne SLNB

Die Mortalität als Folge des Plattenepithelkarzinoms zeigte sich bei 23 Patienten ohne SLNB (6 %) und bei keinem Patienten mit erfolgter SLNB (Abb. 3.15). Dieser Unterschied zeigte einen p-Wert von 0,03 und ist somit signifikant auf Grund des Altersunterschiedes.

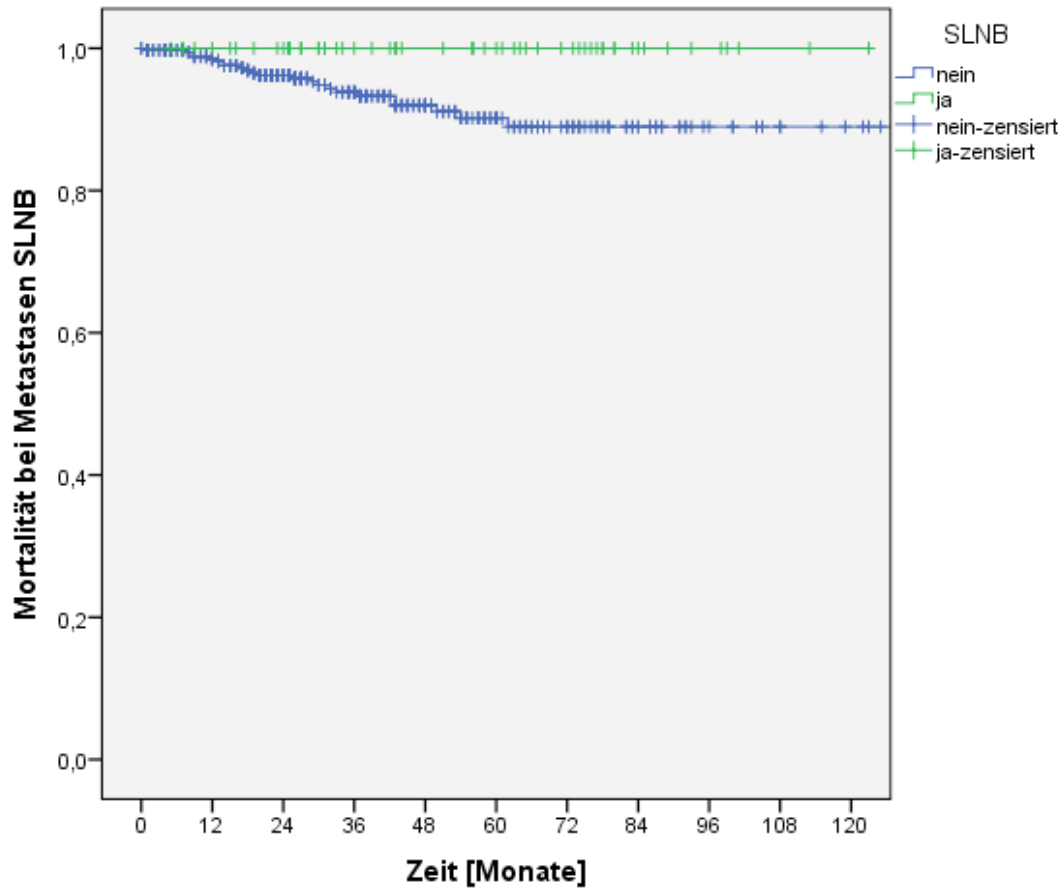


Abb. 3.15. Mortalität bei Tumorprogression mit und ohne SLNB

### 3.4.2. Überleben bei Hochrisikofaktoren

Desweiteren wurde das Überleben in Abhängigkeit von den Hochrisikofaktoren analysiert.

Was die Tumoren größer als 6 mm betrifft, lag die Mortalität bei 6 % (n=18), während bei den Tumoren zwischen 5 und 6 mm die Mortalität bei 3 % (n=5) lag (Abb.3.16). Eine Signifikanz gab es bei einem p-Wert von 0,1 nicht.

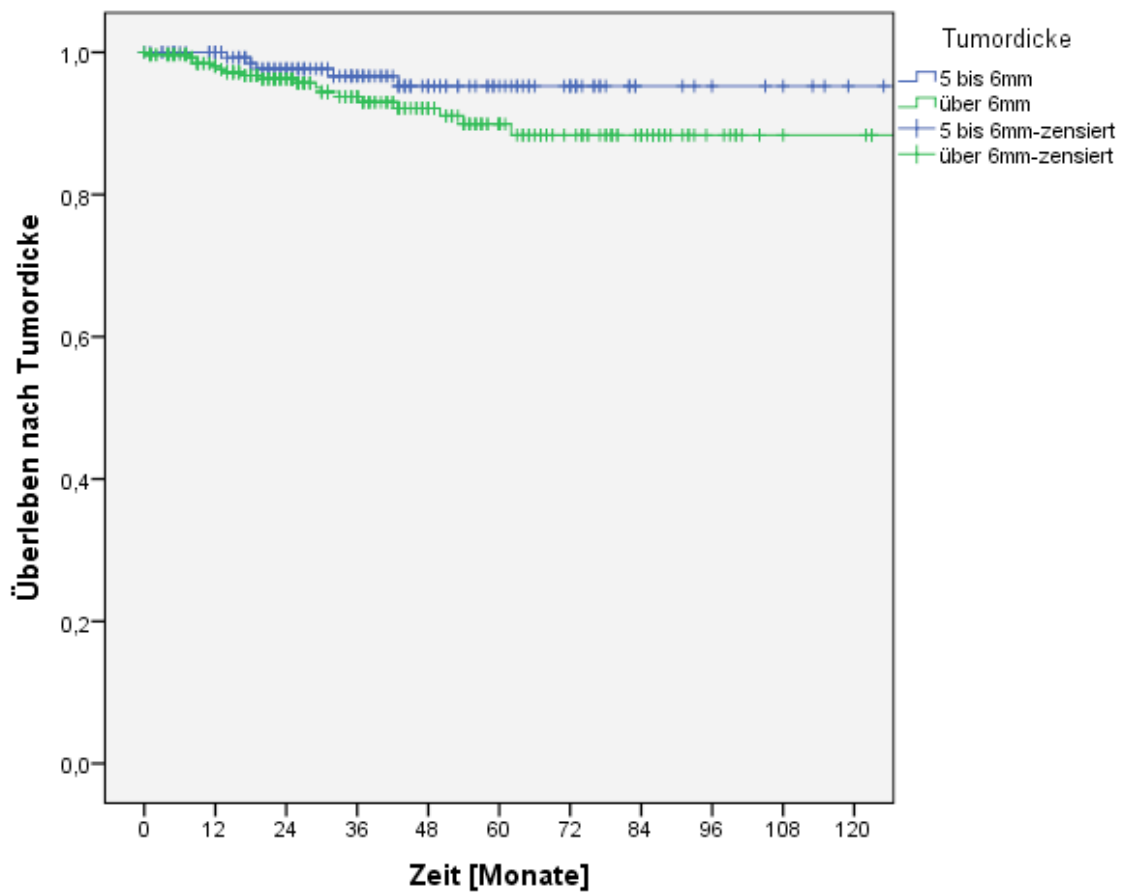


Abb. 3.16. Überleben bei einer Tumordicke größer und kleiner als 6 mm

Die Mortalität bei einem Tumordurchmesser von über 20 mm lag bei 6 % (n=18), während bei den Tumoren mit einem Durchmesser kleiner als 20 mm kein Patient tumorbedingt verstorben ist (Abb. 3.17.). Dies ergab einen p-Wert von 0,02 und war somit signifikant.

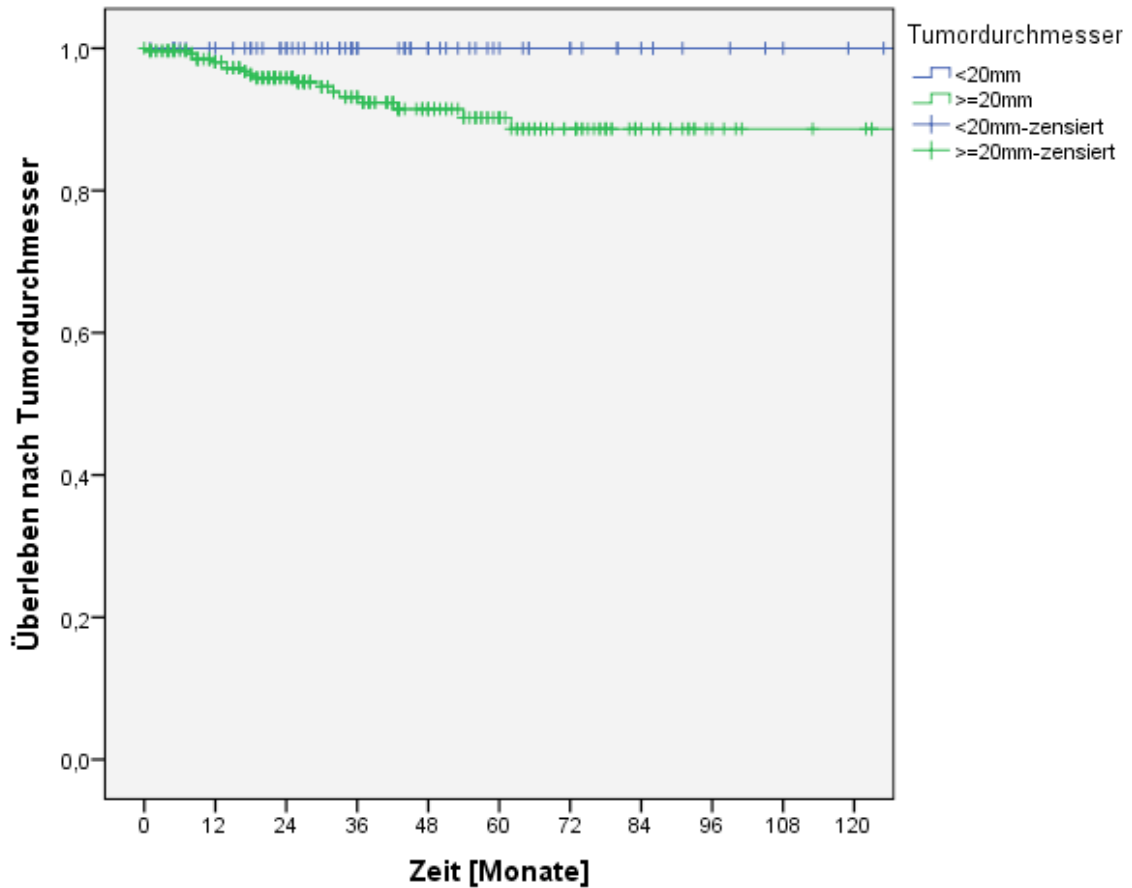


Abb. 3.17. Überleben bei einem Tumordurchmesser größer und kleiner als 20 mm



Bei einem Level größer als IV sind 3 % der Patienten (n=20) tumorbedingt verstorben, während es bei den Tumoren mit einem Level kleiner als IV keine Todesfälle aus diesem Grund gab. Der p-Wert war 0,4 und somit nicht signifikant.

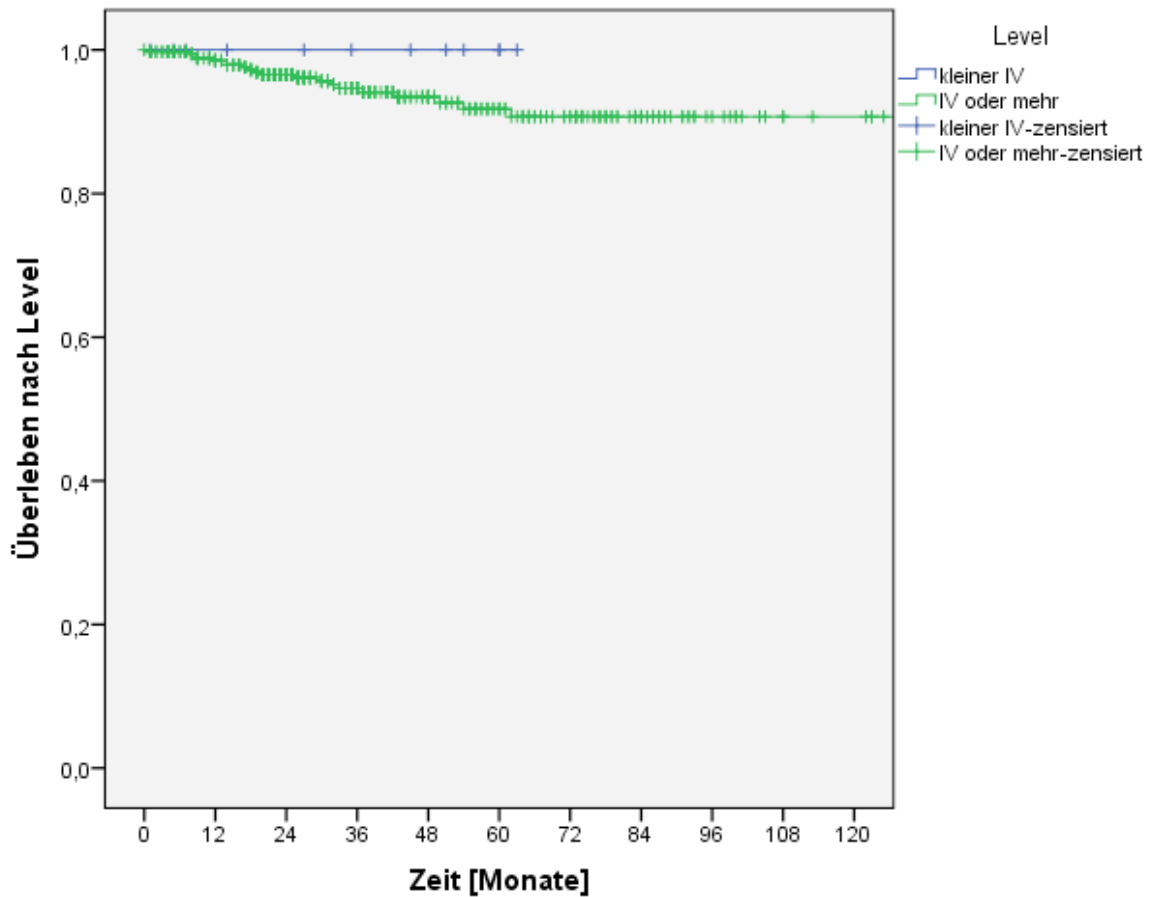


Abb. 3.18. Überleben bei einem Level größer und kleiner IV

Der Grad der Differenzierung zeigte bei einem p-Wert von 0,2 keine Signifikanz. Es sind 3 Patienten (8 %) mit einer schlechter Differenzierung und 10 Patienten (4 %) mit einer guten oder mittleren Differenzierung verstorben (Abb. 3.19).

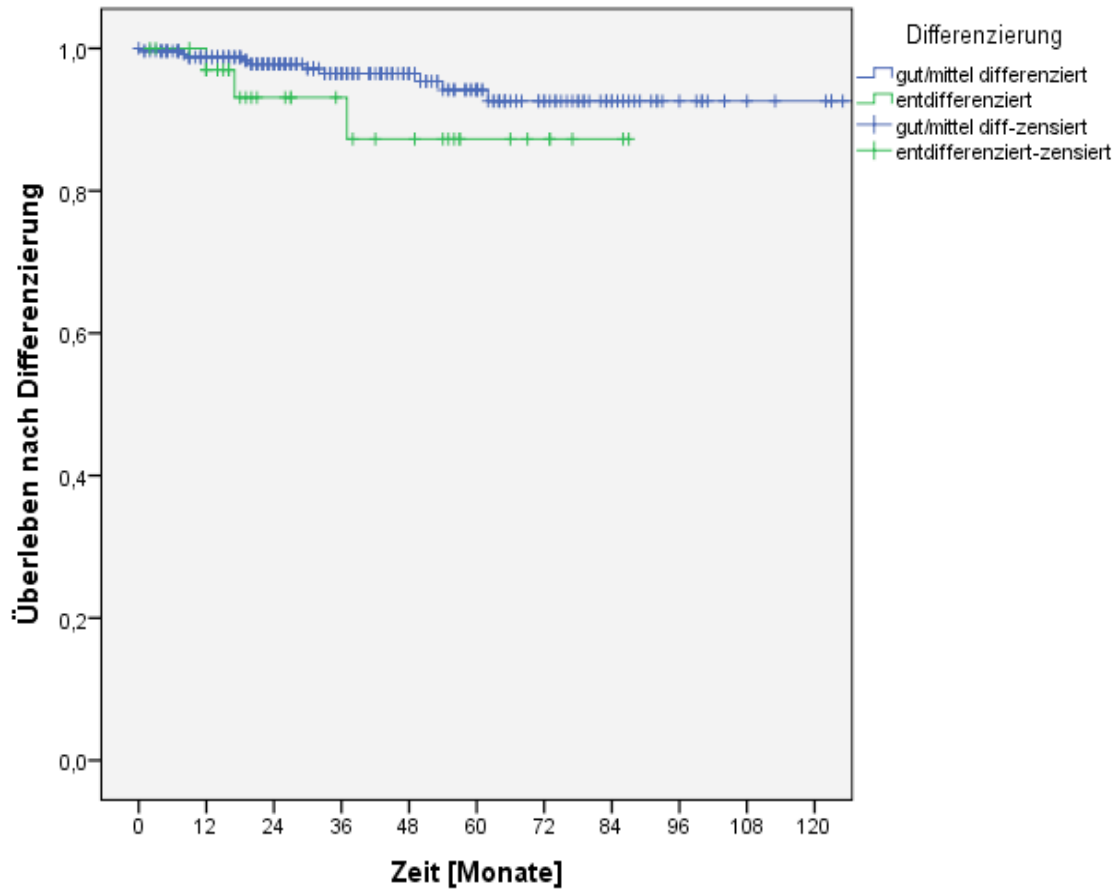


Abb. 3.19. Überleben bei unterschiedlichen Differenzierungsgraden

Die Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom vom desmoplastischen Typ sind zu 10 % (n=8) tumorbedingt verstorben, während die Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom vom gewöhnlichen Typ zu 4 % (n=15) verstorben sind (Abb. 3.20). Es zeigte sich eine Signifikanz bei einem p-Wert von 0,01.

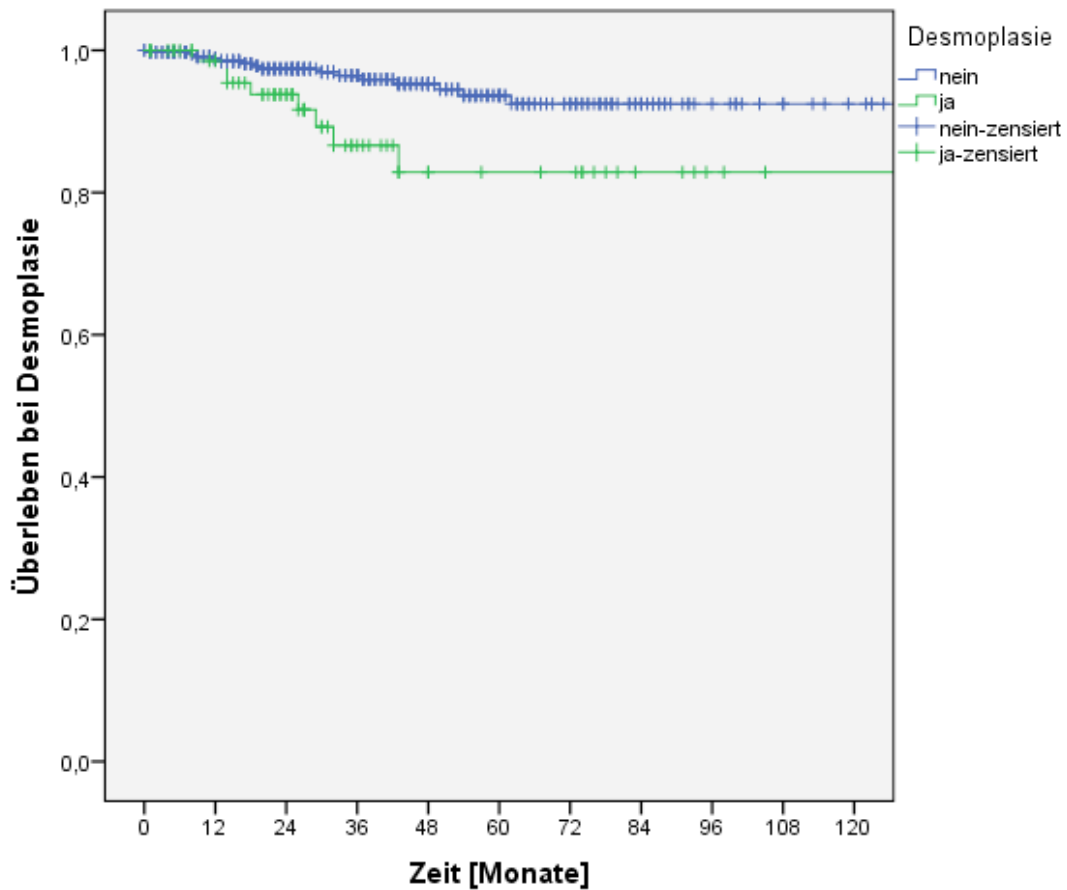


Abb. 3.20. Überleben mit und ohne Desmoplasie

Die Lokalisation am Ohr zeigte bei einem p-Wert von 0,3 keine Signifikanz im Vergleich zu anderen Lokalisationen. Es verstarben 2 % (n=1) mit einem Plattenepithelkarzinom am Ohr, während ein Tumor an anderen Lokalisationen eine Sterblichkeitsrate von 6 % (n=22) ergab (Abb. 3.21).

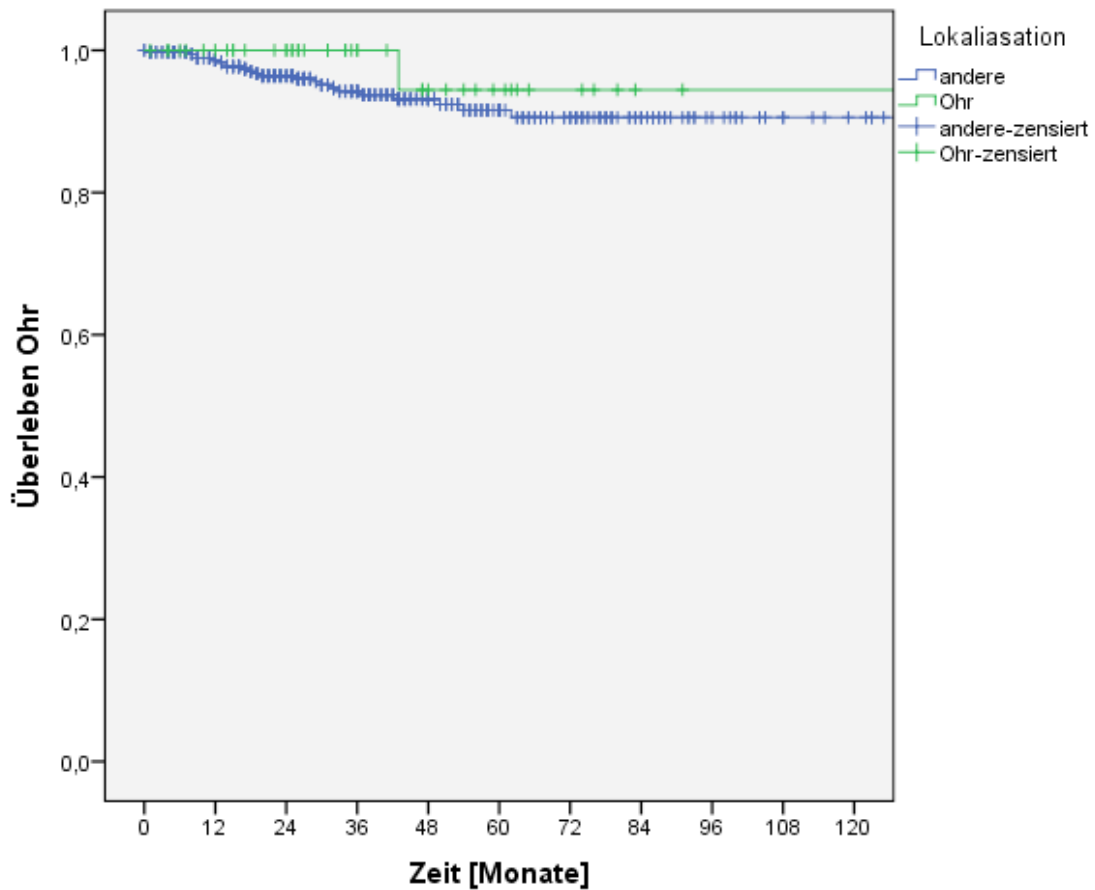


Abb. 3.21. Überleben nach Lokalisation am Ohr

Ebenso ergab sich die Lokalisation an der Unterlippe als nicht signifikant bei einem p-Wert von 0,8. Patienten, bei denen die Unterlippe betroffen war, verstarben in 6 % der Fälle (n=4), während Patienten mit Tumoren an allen anderen Lokalisationen zu 5 % (n=19) verstarben (Abb. 3.22).

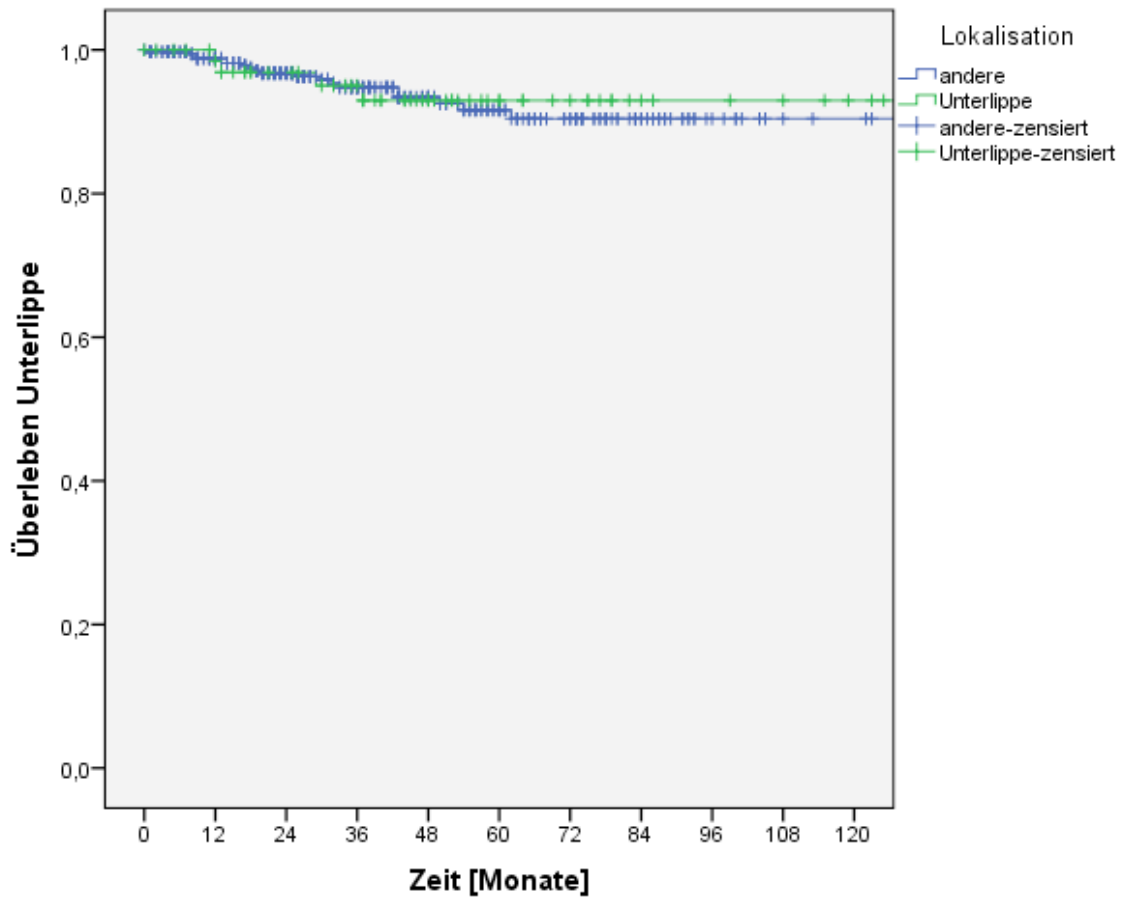


Abb. 3.22. Überleben nach Lokalisation an der Unterlippe

Die immunsupprimierten Patienten verstarben zu 6 % (n=4), während immunkompetente Patienten zu 5 % (n=19) verstarben (Abb. 3.23). Der p-Wert war 0,6 und somit nicht signifikant.

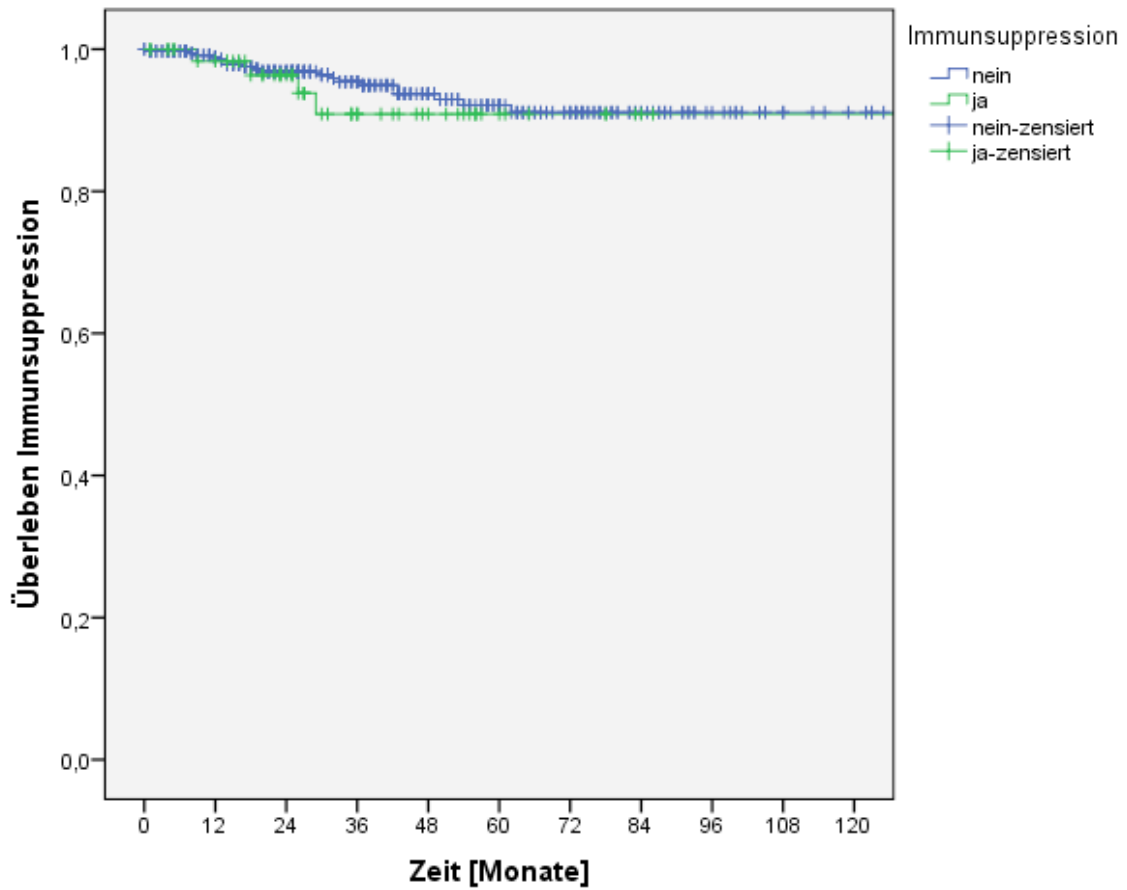


Abb. 3.23. Überleben nach Immunsuppression

### 3.4.3. Cox-Regression

Als unabhängige Determinanten für das Mortalitätsrisiko identifizierten sich die Durchführung einer SLNB ( $p=0,001$ ), der Tumordurchmesser ( $p=0,006$ ) und die Differenzierung (als Trend,  $p=0,06$ ).

Für diese Parameter wurde die Hazard Ratio berechnet. Demzufolge hatten Patienten ohne SLNB ein 2,84-faches Risiko im Vergleich zu den Patienten mit SLNB an dem Plattenepithelkarzinom zu versterben. Ein Tumordurchmesser über 2 cm stellte ein 0,4-faches Risiko zu versterben im Vergleich zu einem Tumordurchmesser unter 2 cm dar. Der Differenzierungsgrad war grenzwertig signifikant bei einem p-Wert von 0,067. Im Vergleich zu Patienten mit einer guten oder mittleren Differenzierung hatten Patienten mit einer schlechten Differenzierung ein 0,6-faches Risiko zu versterben.

Die Daten beziehen sich auf das Gesamtüberleben. Das tumorspezifische Überleben konnte wegen der geringen Fallzahl ( $n=11$ ) in der Cox-Regression nicht analysiert werden.

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der Fragestellung

Die Schildwächterlymphknotenbiopsie (SLNB) wird heute als Standardverfahren in der Melanomdiagnostik eingesetzt. In dieser Hinsicht konnte diese minimal-invasive Methode diagnostische, therapeutische und prognostische Vorteile versprechen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte die Tatsache überprüft werden, ob Patienten mit einem high-risk Plattenepithelkarzinom ebenfalls von der SLNB profitieren könnten. Als Motivation dafür galt die Ähnlichkeit der beiden Tumorarten hinsichtlich des primären lymphogenen Metastasierungswegs.

In der Literatur wird dieses Thema kontrovers diskutiert [42, 50, 55, 58-61]. Es gibt bis heute keine Studien, die den Benefit dieser Technik bei dem Plattenepithelkarzinom der Haut (cSCC) eindeutig beweisen konnten. Bei allen Studien handelt es sich um kleine Fallzahlen.

Wie schon in der Einleitung gesagt, sind die bis heute bekannten TNM Klassifikationen der UICC und der AJCC nicht mit statistisch abgesicherten Zahlen bewertet. Die Klassifikationen geben lediglich die in der Fülle der Literatur angegebenen möglichen Risikofaktoren hinsichtlich einer Metastasierung wieder [6, 27]. Die wichtigsten Klassifikationsmerkmale sind der Tumordurchmesser und die Tiefe der Infiltration. Die Klassifikation der AJCC weist zur Klassifikation von T1 und T2 zusätzlich zum Tumordurchmesser noch 6 "high-risk-features" auf (> 2 mm Tumordicke, Level  $\geq$  IV, perineurale Invasion, Lokalisation Ohr, nicht Haar tragende Lippe, schlecht- oder undifferenziert), die die Anwendung sehr komplex machen. Leider gibt es nur sehr spärliche Hinweise in der Literatur mit retrospektiven Studien, die das Metastasierungsrisiko des cSCC oder die bestehenden Klassifikationen statistisch bewerten [24, 27, 30, 34, 62].



Die in der Vergangenheit ausgewerteten Daten der Universitäts-Hautklinik zeigten die Tumordicke (TD) als das überzeugendste Kriterium für die Abschätzung des Risikos einer Metastasierung des cSCC. Es war signifikant besser als die üblicherweise benutzte Tumorgroße. Das liegt daran, dass auch kleine Tumoren tief infiltrieren und große sehr flach sein können. Mit Hilfe der TD wurden drei Risikogruppen postuliert mit signifikant unterschiedlicher Metastasierungsrate. Eine „no risk“ Gruppe bis 2 mm TD bei der keine Metastasierung auftrat, eine „low-risk“ Gruppe von 2,1 bis 5,9 mm, bei der die Metastasierungsrate 4 % betrug und eine „high risk“ Gruppe ab 6 mm TD mit einer Metastasierungsrate von 16 % [26, 34]. Im amerikanischen Schrifttum wurde die Risikoklassifizierung vorwiegend bisher nur auf die Tumorgroße abgehoben, die Tumordicke  $\geq 2$  mm als „high-risk-feature“ nur für die Differenzierung zwischen T1 und T2 eingeführt.

Die perineurale Infiltration (PNI) als „high-risk-feature“ hat sich ebenfalls als Faktor für eine schlechtere Prognose bestätigt [62]. Allerdings wird schon in dieser Publikation klar, dass es auch eine perivasale Infiltration gibt. Von der Universitäts-Hautklinik wurde der Begriff des „desmoplastischen Plattenepithelkarzinoms“ eingeführt. Es ist eine Variante, die sich durch feinste Tumorstränge mit peritumorale Fibrose auszeichnet (Desmoplasie). Diese histologische Entität kann auch die bekannte perineurale oder perivaskuläre Infiltration aufweisen, muss es aber nicht [31]. Der Begriff „desmoplastisch“ umfasst also mehr als nur PNI denn Tumoren dieses Typs haben auch ohne PNI und ohne perivaskuläre Infiltrationen eine ca. 10-fach höhere lokale Rezidivrate als die gewöhnlichen Typen bei gleicher lokaler Therapie. Der Typ hat sich ebenfalls als ein Faktor für eine schlechtere Prognose herausgestellt [30, 63, 64].

Das "high-risk-feature" Lokalisation Ohr der AJCC konnte als ein solches nicht bestätigt werden. Nicht aufgelistet in den Klassifikationen ist die Immunsuppression, die aber ebenfalls als signifikanter Faktor einer Metastasierung in der Literatur aufgefallen war [22, 23, 34, 65, 66]. Weitere

"high-risk-features" der AJCC wie die Lokalisation Unterlippenrot und starke Entdifferenzierung hatten sich bisher nicht immer als signifikante Faktoren für eine schlechtere Prognose bestätigen lassen. Nicht bekannt ist, ob der desmoplastische Typ ohne perineurale Infiltration in der Literatur als entdifferenzierter Typ eingeordnet wurde. Auf dem Hintergrund dieser noch unübersichtlichen Situation wurden an der Universitäts-Hautklinik prospektiv Daten gesammelt, die für die Klassifikationen notwendig sind. Die Auswertung dieser Daten war Aufgabe der Dissertation

#### **4.2. Diskussion der Ergebnisse**

Die Tumordicke wird als hoch signifikant zur Diskriminierung des Metastasierungsrisikos angesehen. Deshalb wird sie zur Definition einer high-risk Gruppe benutzt. Um einen Sicherheitsfaktor einzubauen, wurden für diese Arbeit Tumoren mit einer TD über 5 mm als high-risk Gruppe definiert, also Patienten mit einem solchen Tumor hatten ein erhöhtes Metastasierungsrisiko. An diesem Kollektiv von 430 Patienten mit einem high-risk cSCC, das aus dem Gesamtkollektiv von 2337 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen isoliert wurde, konnte man den Einfluss der "high risk features" der AJCC Klassifikation hinsichtlich einer Relevanz für die Metastasierung testen. Immerhin betrug der durchschnittliche Tumordurchmesser 35 mm, war also mindestens T2 der Klassifikationen. Das Minimum lag bei 5 mm, was heißt, dass dieser Tumor mindesten 5 mm tief infiltrierte, um ins Kollektiv mit aufgenommen zu werden. Das untermauert die Überlegenheit der Tumordicke gegenüber dem Tumordurchmesser. Das Maximum der Tumordurchmesser betrug 200 mm, was zeigt, dass auch wirklich ausgedehnte Tumoren ins Kollektiv einbezogen sind.

Insgesamt lag die Metastasierungsrate bei 15 %. Bei der Gegenüberstellung aller HRF hinsichtlich des Auftretens von regionären Metastasen zeigte nur die Tumordicke einen signifikanten Unterschied zwischen der TD 5-5,9 und  $\geq 6$

mm. Letzere hatte mit 18 % signifikant mehr Metastasen als die Tumoren 5-5,9 mm TD mit 8 %. Die Rate von Lokalrezidiven lag mit 16 % ähnlich. Demgegenüber sind auch in dieser Hochrisikogruppe nur 5 % der Patienten an der Tumorerkrankung gestorben. Im Progress befanden sich am Ende der Untersuchung 3 % der Patienten. Progress bedeutet nicht zwangsläufig Tod durch die Tumorerkrankung, da beim hohen Durchschnittsalter der Patienten von 78 Jahren immerhin 45 % aller Patienten an anderen Ursachen im Untersuchungszeitraum verstarben. Zudem sind auch Patienten im Progress nach einer lokoregionären Lymphknotenmetastase noch operabel.

Die in der AJCC genannten HRF wie Lokalisation Ohr, Unterlippe, Level > IV, Entdifferenzierung und perineurale Infiltration (PNI) wurden ebenfalls verglichen. Anstatt des Begriffes „PNI“ wird hier der „desmoplastische Typ“ als Oberbegriff eingeführt, da dieser Typ auch eine perivasale Infiltration aufweisen kann oder keines von beiden, die Definition als PNI allein ist also fragwürdig. Die Tumordicke > 2 mm musste nicht getestet werden, da alle Tumoren dicker waren.

Alle genannten HRF zeigten in der Tendenz eine höhere Metastasierungsrate. In diesem Kollektiv ergaben sich aber bis auf die Tumordicke keine signifikanten Unterschiede. Insofern wurden die Faktoren bestätigt. Welche Rolle sie aber beim einzelnen Tumor spielen, kann anhand dieser Zahlen nicht gesagt werden. Es ist anzunehmen, dass sie als Zusatzfaktoren das Risiko der Metastasierungsrate erhöhen.

Wir haben deshalb alle Tumoren ab 6 mm TD, die zusätzlich einen oder mehrere HRF aufweisen, zusammen ausgewertet und die Metastasierungsrate mit denen ohne HRF verglichen. So konnten wir eine Signifikanz in der Häufigkeit der Metastasen bei Immunsupprimierten mit Tumoren ab 6 mm und bei desmoplastischen Tumoren ab 6 mm feststellen. Bei der Auswertung der Immunsuppression und Desmoplasie bei Tumoren ab 5 mm ergab sich erneut eine Signifikanz. Dieses spricht dafür, dass jeder zusätzliche Risikofaktor einen

Einfluß auf die Metastasierung hat. Allerdings kommen bei immunsupprimierten Patienten deutlich häufiger desmoplastische Tumoren vor, so dass allein dies das vermehrte Auftreten von Metastasen erklären kann.

Da in der überwiegenden Mehrheit aller cSCC die primäre Metastasierung die regionären Lymphknoten betrifft, lag es nahe die beim Melanom eingeführte SLNB auch bei dem high risk cSCC anzuwenden. In der Literatur gibt es dazu einige Hinweise, jedoch mit kleinen Zahlen und ohne sichere prognostische Einschätzung [40, 42, 55, 58, 59].

In dieser Arbeit wurden 62 high risk Patienten (TD ab 5 mm), die eine erfolgreiche SLNB erhalten hatten, verglichen mit 368 Patienten der gleichen TD, die nur nachbeobachtet wurden. Die beiden Kollektive wurden auf Unterschiede getestet. Dabei war festzustellen, dass die Patienten des SLNB Kollektives signifikant jünger waren, eine höhere TD hatten und länger nachbeobachtet wurden. Bei allen anderen Faktoren bestand Übereinstimmung. Diese Ungleichheit besteht zu Ungunsten des SLNB Kollektives. Positive Sentinel Lymphknoten fanden sich bei 6 % der Patienten. Interessant ist die Tatsache, dass die Mikrometastasen nur bei Tumoren  $\geq 6$  mm TD auftraten, während die Tumoren von 5-5,9 mm TD keine Mikrometastasen zeigten. Das bedeutet, es zeigte sich in der Gruppe  $\geq 6$  mm TD eine Mikrometastasierung von 8 %. Durch diese Feststellung wird erneut die Bedeutung der Tumordicke hervorgehoben.

Trotz der ungünstigen Ausgangslage der Patienten mit SLNB kam es in diesem Kollektiv zu keinem tumorbedingten Todesfall und zu einem signifikant besseren Überleben.

Ein Patient mit cSCC des desmoplastischen Typs verstarb der ZNS Infiltration durch multiple lokale Rezidive trotz zusätzlicher Strahlen- und Chemotherapie ohne Fernmetastasen.

Bei dem cSCC handelt es sich um einen Tumor des alten Menschen, wie auch in dieser Studie gezeigt wird (mittleres Alter von 78 Jahren). Demzufolge ist es

schwierig eine vollständige Nachsorge durchzuführen. Viele dieser Patienten sind multimorbide, können demzufolge die Nachsorgetermine nicht einhalten oder nehmen diese nur im Falle eines Lokalrezidivs wahr. Wie in dieser Studie gezeigt wird, versterben fast die Hälfte der Patienten mit einem cSCC an anderen Erkrankungen (45 %). Aus diesem Grund ist es besonders schwierig die tatsächliche Progression des cSCC zu beobachten.

Die Tatsache, dass es sich beim high-risk cSCC teils um sehr ausgedehnte Tumoren mit entzündlicher Komponente handelt, könnte einen Störfaktor bezüglich der Detektierbarkeit des SLN darstellen. Ebenso problematisch ist die Tatsache, dass Plattenepithelkarzinome vorwiegend im Kopf- und Halsbereich lokalisiert sind, wo die Lymphknoten schwieriger auffindbar sind als an anderen Lokalisationen [67-70]. In der Universitäts-Hautklinik Tübingen wird standardmäßig in einem ersten Schritt der Tumor entfernt und erst danach in einem weiteren Eingriff die SLNB durchgeführt. Das heisst, dass das radioaktiv markierte Kolloid um die ausgedehnte Narbe herum verabreicht wird, was eine ungenaue Markierung als Folge haben kann. Um eine präzisere Detektierbarkeit des SLN zu erzielen, ist überlegenswert, die Entfernung des Primärtumors und des SLN in derselben Sitzung durchzuführen. Außerdem wäre das auch für den Patienten günstiger, der sich in diesem Fall ein einziges Mal dem operativen Eingriff exponieren müsste.

### **4.3. Schlußfolgerung**

In dieser Studie wurde bewiesen, dass der einzige prognostisch signifikante Risikofaktor für die Bildung von Lymphknotenmetastasen eine TD über 6 mm repräsentiert. Besondere Patientenkollektive stellen Patienten mit multiplen HRF (TD über 6 mm, Tumordurchmesser über 20 mm, Level größer IV, schlechter Differenzierung, Desmoplasie, Immunsuppression und Lokalisationen an der Lippe und am Ohr) dar. Allerdings sind diese letzteren

Merkmale im Gegensatz zur Tumordicke erst bei ihrer Akkumulation von Bedeutung und als alleinstehende Faktoren weniger aussagekräftig.

Eine SLNB als prognostische und therapeutische Maßnahme ist folglich ab einer Tumordicke von 6 mm und bei dem Nachweis mehrerer Hochrisikofaktoren sinnvoll. Zusätzlich müssen das Alter und der Allgemeinzustand des jeweiligen Patienten erwogen werden. Viele Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom befinden sich im fortgeschrittenen Alter, weisen Komorbiditäten auf und haben dadurch eine Sterblichkeitsrate von 45 % innerhalb der Nachbeobachtungszeit. Diese profitieren nur begrenzt von einer SLNB.

Bei der aktuellen Studie handelt es sich um eine Studie mit einem, im Vergleich zu der bisherigen Literatur, umfangreichen SLNB-Kollektiv, das über länger als 10 Jahre nachbeobachtet wurde. Dennoch wurden hier lediglich 62 Patienten isoliert, wovon 4 Mikrometastasen entwickelten und somit oft nicht ausreichend, um signifikante Aussagen über den weiteren Verlauf zu erstellen, sondern häufig nur Tendenzen.

Für die Etablierung der SLNB als generelle Indikation bei jedem Patienten mit einem Hochrisiko-Plattenepithelkarzinom der Haut sind weitere Studien mit umfangreicheren Patientenkollektiven erforderlich.

Desweiteren ist überlegenswert für eine präzisere Detektierbarkeit des SLN in der Zukunft die SLNB bei dem cSCC in einer Sitzung mit der Tumorentfernung durchzuführen.

## 5. Zusammenfassung

Das kutane Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hauttumor und man beobachtet einen weltweiten Inzidenzanstieg. Es entsteht in erster Linie als Folge chronischer Sonnenexposition und hat eine Metastasierungsrate von bis zu 16 %. Die Metastasierung erfolgt primär lymphogen.

Aus diesem Grund beschäftigt sich die vorliegende Studie mit der Überlegung, ob die Schildwächterlymphknotenbiopsie als diagnostische, therapeutische und prognostische Methode den weiteren Krankheitsverlauf beeinflussen könnte.

Zu diesem Zweck sind in einer Patientenstichprobe von 430 Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen (isoliert aus einem Gesamtkollektiv von 2337 Patienten mit einem cSCC) diejenigen Patienten mit einer SLNB (n=62, 14 %) mit denjenigen ohne ein solches Verfahren verglichen worden. Folgende Parameter wurden hierfür erfasst und verglichen: Alter, Geschlecht, Tumorlokalisierung, Rezidivierung, Metastasierung, Tumordicke, histologischer Subtyp, Grading, Mehrfachtumor, Tumurlänge, Tumorbreite, SLNB, Lokalisation der SLNB, Anzahl der entfernten Lymphknoten, Mikrometastasierung, weitere Tumorerkrankungen, Immunstatus und Krankheitsverlauf.

In der analysierten Patientengruppe (n=430) lag das mittlere Alter bei 78 Jahren, die mittlere Tumordicke bei 7,8 mm, die mittlere Tumurlänge bei 35 mm und die mittlere Tumorbereite bei 27 mm. Die Mehrzahl (67 %) der Patienten waren männlichen Geschlechts. Die Karzinome waren in den meisten Fällen im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert (87 %). Es waren 80 % der Tumore vom gewöhnlichen Typ und 18 % vom desmoplastischen Typ.

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 56 Monate. Es zeigten insgesamt 92 % der Patienten eine Vollremission (wobei 45 % bei Vollremission verstorben sind) und 8 % eine Krankheitsprogression, wobei 5 % tumorbedingt verstorben sind.

Im Vergleich der Patientenstichproben ohne und mit erfolgter SLNB zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters (p-Wert < 0,0001), der Tumordicke (p-Wert: 0,002), der Nachbeobachtungszeit (p-Wert: 0,04) und des

Krankheitsverlaufs (p-Wert: 0,03). Insbesondere die Signifikanz des Krankheitsverlaufs ist hervorzuheben.

Von den 62 Patienten, die eine SLNB erhalten hatten, zeigten 4 Patienten (6 %) eine Mikrometastasierung. Im weiteren Verlauf zeigte die Mehrheit (75 %, n=3) eine Vollremission. Ein einziger Patient (25 %) entwickelte eine weitere Metastase, ist aber nicht daran verstorben. Alle Mikrometastasen kamen bei einem cSCC mit einer TD über 6 mm vor.

Die Kaplan-Meier-Analysen zeigten ein signifikant besseres Gesamt- und tumorfreies Überleben zugunsten der SLNB-Gruppe.

Zusätzlich wurde die Metastasierungsrate bei Patienten mit und ohne HRF (Tumordicke  $\geq$  6 mm, Tumordurchmesser  $\geq$  20 mm, Level  $\geq$  IV, schlechte Differenzierung, Desmoplasie, Immunsuppression, letzere beiden hängen eventuell voneinander ab) auf Signifikanz geprüft. Hier zeigte sich als einziger signifikanter Faktor die Tumordicke  $\geq$  6 mm (p-Wert: 0,007). Desweiteren konnte eine signifikant erhöhte Metastasierungsrate bei immunsupprimierten Patienten, die häufiger desmoplastischen Plattenepithelkarzinome entwickeln, festgestellt werden.

Die SLNB-Patienten zeigten in 82 % (n=51) eine TD  $\geq$  6 mm und die TD zeigte einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu dem Rest der Patienten, was ebenfalls die Stellung des besseren Krankheitsverlaufs bei der SLNB verstärkt.

Unter der Annahme der analysierten HRF ist überlegenswert die SLNB bei einer TD  $\geq$  6 mm und bei der Akkumulation mehrerer HRF einzusetzen.

Obwohl die vorliegende Studie ein umfangreiches Patientenkollektiv analysiert, lassen sich häufig keine signifikanten Aussagen sondern nur Tendenzen darstellen. Der Grund dafür ist, dass sich der Patient mit einem cSCC in der Regel in einem Alter von 70-80 Jahren befindet, unter multiplen Komorbiditäten leidet, keine zuverlässige Nachsorge durchführen kann und in nahezu der Hälfte der Fälle an Komorbiditäten verstirbt, bevor die Nachsorge abgeschlossen ist.

Die vorliegende Studie zeigt den Benefit der SLNB auf den Krankheitsverlauf. Allerdings sind zur Etablierung einer allgemeinen Indikation zur SLNB beim cSCC weitere umfangreichere Studien erforderlich



## 6. Literaturverzeichnis

1. Braun-Falco, P., Wolff, Burgdorf, Landthaler, *Dematologie und Venerologie*. 2005: Springer Verlag.
2. Szeimies R.-M., H.A., Garbe C., Kaufmann R., Landthaler M., *Tumoren der Haut - Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie*. 2010, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. 818.
3. Schlaak, M., W. von Bartenwerffer, and C. Mauch, [*Current therapy of non-melanoma skin cancer*]. *Hautarzt*, 2011. 62(6): p. 430-5.
4. Madan, V., J.T. Lear, and R.M. Szeimies, *Non-melanoma skin cancer*. *Lancet*, 2010. 375(9715): p. 673-85.
5. Berking, C. and T. Ruzicka, [*Epithelial skin tumors*]. *Hautarzt*, 2007. 58(5): p. 397.
6. Farasat, S., et al., *A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics*. *J Am Acad Dermatol*, 2011. 64(6): p. 1051-9.
7. Lewis, K.G. and M.A. Weinstock, *Trends in nonmelanoma skin cancer mortality rates in the United States, 1969 through 2000*. *J Invest Dermatol*, 2007. 127(10): p. 2323-7.
8. Rogers, H.W., et al., *Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006*. *Arch Dermatol*, 2010. 146(3): p. 283-7.
9. Lomas, A., J. Leonardi-Bee, and F. Bath-Hextall, *A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer*. *Br J Dermatol*, 2012. 166(5): p. 1069-80.
10. Rose, L.C., *Recognizing neoplastic skin lesions: a photo guide*. *Am Fam Physician*, 1998. 58(4): p. 873-84, 887-8.
11. Hafner, H.M., et al., *3D histology-guided surgery for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: recurrence rates and clinical outcome*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2011. 40(9): p. 943-8.
12. Leiter, U. and C. Garbe, *Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight*. *Adv Exp Med Biol*, 2008. 624: p. 89-103.
13. Jou, P.C., R.J. Feldman, and K.J. Tomecki, *UV protection and sunscreens: What to tell patients*. *Cleve Clin J Med*, 2012. 79(6): p. 427-36.
14. Broders, A.C., *Squamous-Cell Epithelioma of the Skin: A Study of 256 Cases*. *Ann Surg*, 1921. 73(2): p. 141-60.
15. Alam, M. and D. Ratner, *Cutaneous squamous-cell carcinoma*. *N Engl J Med*, 2001. 344(13): p. 975-83.
16. Leonardi-Bee, J., T. Ellison, and F. Bath-Hextall, *Smoking and the Risk of Nonmelanoma Skin Cancer: Systematic Review and Meta-analysis* *Smoking and the Risk of Nonmelanoma Skin Cancer*. *Arch Dermatol*, 2012: p. 1-8.

17. Bangash, H.K. and O.R. Colegio, *Management of Non-Melanoma Skin Cancer in Immunocompromised Solid Organ Transplant Recipients*. Curr Treat Options Oncol, 2012.
18. Lindelof, B., et al., *Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation*. Br J Dermatol, 2000. 143(3): p. 513-9.
19. Harwood, C.A., et al., *Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series*. J Am Acad Dermatol, 2006. 54(2): p. 290-300.
20. Iannacone, M.R., et al., *Case-Control Study of Cutaneous Human Papillomaviruses in Squamous Cell Carcinoma of the Skin*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012.
21. Fitzpatrick, J.E. and J.G. Morelli, *Dermatology Secrets Plus*. 4th ed. 2011, Philadelphia: Mosby Elsevier. xvii, 579 p.
22. Ulrich, C., et al., *Skin cancer in organ transplant recipients--where do we stand today?* Am J Transplant, 2008. 8(11): p. 2192-8.
23. Leiter, U. and C. Garbe, *[Skin cancer in organ transplant patients. Epidemiology and management]*. Hautarzt, 2010. 61(3): p. 207-13.
24. Cherpelis, B.S., C. Marcusen, and P.G. Lang, *Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin*. Dermatol Surg, 2002. 28(3): p. 268-73.
25. Petter, G. and U.F. Haustein, *[Rare and newly described histological variants of cutaneous squamous epithelial carcinoma. Classification by histopathology, cytomorphology and malignant potential]*. Hautarzt, 2001. 52(4): p. 288-97.
26. Breuninger, H., B. Black, and G. Rassner, *Microstaging of squamous cell carcinomas*. Am J Clin Pathol, 1990. 94(5): p. 624-7.
27. Breuninger, H., et al., *Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas*. J Dtsch Dermatol Ges, 2012.
28. Quaedvlieg, P.J., et al., *Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips*. Histopathology, 2006. 49(3): p. 256-64.
29. Breuninger, H., et al., *[Brief guidelines: squamous cell carcinoma of the skin, lip and eyelids]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2006. 4(3): p. 260-2.
30. Petter, G. and U.F. Haustein, *[Histological and clinical prognostic factors in squamous cell carcinoma of the skin. A contribution to the multicenter carcinoma study of the association of surgical and oncological dermatology]*. Hautarzt, 1999. 50(6): p. 412-7.
31. Breuninger, H., et al., *Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer*. Cancer, 1997. 79(5): p. 915-9.
32. Lardaro, T., et al., *Improvements in the staging of cutaneous squamous-cell carcinoma in the 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual*. Ann Surg Oncol, 2010. 17(8): p. 1979-80.
33. Warner, C.L. and C.J. Cockerell, *The new seventh edition American Joint Committee on Cancer staging of cutaneous non-melanoma skin cancer: a critical review*. Am J Clin Dermatol, 2011. 12(3): p. 147-54.

34. Brantsch, K.D., et al., *Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study.* Lancet Oncol, 2008. 9(8): p. 713-20.
35. Breuninger, H., *Analyse des lokalen Ausbreitungsverhaltens maligner Hauttumoren*, 1992. p. VI, 207 S.
36. Moehrle, M., H. Breuninger, and M. Rocken, *A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins?* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007. 21(5): p. 591-5.
37. Breuninger, H. and G. Schaumburg-Lever, *Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique.* J Pathol, 1988. 154(2): p. 167-71.
38. Leibovitch, I., et al., *Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years.* J Am Acad Dermatol, 2005. 53(2): p. 253-60.
39. Breuninger, H. and J. Wehner-Caroli, *Slow infusion tumescent anesthesia.* Dermatol Surg, 1998. 24(7): p. 759-63.
40. Rastrelli, M., et al., *Sentinel node biopsy for high-risk cutaneous nonanogenital squamous cell carcinoma: a preliminary result.* Eur Surg Res, 2010. 44(3-4): p. 204-8.
41. Eroglu, A., U. Berberoglu, and S. Berreroğlu, *Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin.* J Surg Oncol, 1996. 61(2): p. 124-30.
42. Reschly, M.J., et al., *Utility of sentinel lymphadenectomy in the management of patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma.* Dermatol Surg, 2003. 29(2): p. 135-40.
43. Breuninger, H. and C. Garbe, *[Squamous epithelial carcinoma of the skin including the lower lip and eyelids (spinalioma, spinous cell carcinoma). Quality Assurance Committee of the German Society of Dermatology and the Professional Organization of German Dermatologists e.V].* Hautarzt, 1998. 48 Suppl 1: p. S20-6.
44. Kelder, W., et al., *Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma with regional metastases: the prognostic importance of soft tissue metastases and extranodal spread.* Ann Surg Oncol, 2012. 19(1): p. 274-9.
45. Veness, M.J., *Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma.* Australas J Dermatol, 2006. 47(1): p. 28-33.
46. Wittekind, C., et al., *TNM residual tumor classification revisited.* Cancer, 2002. 94(9): p. 2511-6.
47. Bekker, J. and S. Meijer, *[The historical perspective of the sentinel lymph node concept].* Ned Tijdschr Geneesk, 2008. 152(1): p. 38-45.
48. Kaufmann R., P.M., Landes E., *Dermatologische Operationen.* 4. ed. 2011, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
49. Kell, M.R. and M.J. Kerin, *Sentinel lymph node biopsy.* BMJ, 2004. 328(7452): p. 1330-1.
50. Mohrle, M. and H. Breuninger, *[Sentinel node biopsy. What are the facts?].* Hautarzt, 2005. 56(5): p. 441-7.

51. Mullen, J.T., et al., *Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group*. *Ann Surg Oncol*, 2006. 13(7): p. 902-9.
52. Morton, D.L., et al., *Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma*. *N Engl J Med*, 2006. 355(13): p. 1307-17.
53. Krag, D., et al., *The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study*. *N Engl J Med*, 1998. 339(14): p. 941-6.
54. Wong, S.L., et al., *Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Joint Clinical Practice Guideline*. *J Clin Oncol*, 2012.
55. Kwon, S., Z.M. Dong, and P.C. Wu, *Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature*. *World J Surg Oncol*, 2011. 9: p. 80.
56. Renzi, C., et al., *Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature*. *Eur J Surg Oncol*, 2007. 33(3): p. 364-9.
57. Liu, Y.Y., W.M. Rozen, and R. Rahdon, *Sentinel lymph node biopsy for squamous cell carcinoma of the extremities: case report and review of the literature*. *Anticancer Res*, 2011. 31(4): p. 1443-6.
58. Ross, A.S. and C.D. Schmults, *Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature*. *Dermatol Surg*, 2006. 32(11): p. 1309-21.
59. Wagner, J.D., et al., *Sentinel node biopsy for high-risk nonmelanoma cutaneous malignancy*. *Arch Dermatol*, 2004. 140(1): p. 75-9.
60. Krediet, J.T., et al., *Sentinel lymph node and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma*. *Br J Dermatol*, 2014.
61. Allen, J.E. and L.B. Stolle, *Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma*. *Eur J Surg Oncol*, 2015. 41(2): p. 197-200.
62. Carter, J.B., et al., *Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study*. *JAMA Dermatol*, 2013. 149(1): p. 35-41.
63. Di Gregorio, C., et al., *Perineural infiltration by cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck*. *Anticancer Res*, 1995. 15(3): p. 1107-15.
64. Jamadar, S., et al., *Comparative study of various grading systems in oral squamous cell carcinoma and their value in predicting lymph node metastasis*. *Indian J Dent Res*, 2014. 25(3): p. 357-63.
65. Stasko, T., et al., *Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients*. *Dermatol Surg*, 2004. 30(4 Pt 2): p. 642-50.
66. Velez, N.F., et al., *Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia*. *JAMA Dermatol*, 2014. 150(3): p. 280-7.
67. Klode, J., et al., *Advantages of preoperative hybrid SPECT/CT in detection of sentinel lymph nodes in cutaneous head and neck*

- malignancies*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. 25(10): p. 1213-21.
68. Brouwer, O.R., et al., *Feasibility of sentinel node biopsy in head and neck melanoma using a hybrid radioactive and fluorescent tracer*. Ann Surg Oncol, 2012. 19(6): p. 1988-94.
69. Civantos, F., Jr., et al., *Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the head and neck*. J Surg Oncol, 2008. 97(8): p. 683-90.
70. Hoetzenecker, W., et al., *Mapping of specific sentinel node locations for skin cancer of the head*. Eur J Dermatol, 2011. 21(3): p. 354-8.

## **7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Helmut Breuninger, der ebenso die Dissertation betreut und das Manuskript korrigiert hat.

Die Datenerhebung der Patientendaten aus der SAP-Datenbank erfolgte durch mich nach Einarbeitung durch Herrn Prof. Dr. med. Breuninger. Die Zusammenstellung des Patientenbriefs erfolgte unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. Breuninger und mit der Unterstützung von Frau Kohler-Späth (Versand der Briefe).

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig mit Unterstützung durch Herrn PD Dr. med. Häfner und Frau PD Dr. med. Leiter-Stöppke. Unter Anleitung von Frau PD Dr. Leiter-Stöppke erstellte ich die Kaplan-Meier-Analysen und sie erstellte die Cox-Regression.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung und Anregungen durch Herrn Prof. Dr. med. Breuninger und Frau PD Dr. med. Leiter-Stöppke verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 18. Mai 2015

## **8. Abkürzungsverzeichnis**

1. AJCC: American Joint Committee on Cancer
2. cSCC: Plattenepithelkarzinom der Haut
3. HRF: High-Risk-Features
4. PNI: Perineurale Invasion
5. SLN: Schildwächterlymphknoten
6. SLNB: Schildwächterlymphknotenbiopsie
7. TD: Tumordicke
8. TNM: Tumor-Node-Metastasis
9. UICC: Union Internationale contre le Cancer

## 9. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Helmut Breuninger für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für die intensive Betreuung und Unterstützung während der gesamten Dissertation.

Ein Dank gilt ebenso Frau PD Dr. Leiter und Herrn PD Dr. Hans-Martin Häfner für ihren Rat und für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Patientendaten.

Desweiteren möchte ich Frau Birgit Trilling, Leiterin des Klinischen Krebsregisters am Südwestdeutschen Tumorzentrum, für die Vervollständigung der Patienteninformationen danken.

Frau Hanna Kohler-Späth danke ich für ihre Beteiligung an der Erstellung der Patientenbriefe.

Ebenso gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Zentralarchivs des Universitätsklinikums in Bodelshausen und allen Mitarbeitern der Universitäts-Hautklinik Tübingen für ihre Hilfsbereitschaft.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden (insbesondere Elisabeth Wendel), die mich während meiner Dissertation und während des gesamten Studiums begleitet und unterstützt haben.