Aus der Universitäts - Hautklinik Tübingen

Das Ausbreitungsverhalten von Plattenepithelkarzinomen der Haut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard Karls Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Schaefer, Viola Karolin

2017

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1.Berichterstatter:	Professor Dr. H. Breuninger
2.Berichterstatter:	Professor Dr. D. Thorwarth
Tag der Disputation:	30.05.2017

Für meine Familie, in besonderer Erinnerung

an meinen Opa

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis IX

Abkürzungsverzeichnis XII

1. Einleitung 1

1.1 Das Plattenepithelkarzinom (PEK) 1

1.1.2 Die verschiedenen Typen des Plattenepithelkarzinoms 1

1.2 Epidemiologie 3

1.3 Pathogenese 4

1.4 Risikofaktoren 4

1.4.1 Präkanzerosen 5

1.4.2 Obligate Präkanzerosen 5

1.4.3 Fakultative Präkanzerosen 6

1.5 Klinik 6

1.5.1 Differentialdiagnosen 6

1.6 Diagnostik 7

1.7 Stadieneinteilung 7

1.7.1 Risikoeinteilung 9

1.8 Therapie 9

1.8.1 Operative Therapie 9

1.8.2 Strahlentherapie 11

1.8.3 Chemotherapie 11

1.9 Nachsorge 11

2. Material & Methoden 12

2.1 Studienprotokoll 12

2.2 Die Datenerhebung 12

2.2.1 Nacherhebung von Daten 16

2.3 Die statistische Auswertung 17

2.3.1 Lokalisationen 17

2.3.2 Sicherheitsabstände 17

2.3.3 Summe der Sicherheitsabstände bis zur R0 Resektion 18

2.3.4 Dauer bis zum Auftreten der 1. Metastase und des 1. Rezidivs 18

2.3.5 Tumorgröße 18

2.3.6 Lokalisationen der Nachexzisionen 18

2.4 Operative Vorgehensweise 19

2.5 Ausschlusskriterien 19

3. Ergebnisse 20

3.1 Altersverteilung 20

3.2 Geschlechtsverteilung 21

3.3 Tumorgröße 23

3.3.1 Tumorfläche 23

3.3.2 Größter Tumordurchmesser 24

3.4 Malignitäts- und Risikoeinteilung 26

3.4.1Grading 26

3.4.2 Risikogruppen 27

3.5 Sicherheitsabstände der Primärexzision 29

3.6. R0 Resektion 30

3.7 Sicherheitsabstände und Nachexzisionen 31

3.7.1 Sicherheitsabstände der ersten Nachexzision 32

3.7.2 Sicherheitsabstände der zweiten Nachexzision 34

3.7.3 Sicherheitsabstände bei weiteren Nachexzisionen 36

3.7.4 Anzahl der Nachexzisionen 36

3.7.5 Anzahl der ersten Nachexzisionen mit Basis 38

3.7.6 Anzahl der zweiten Nachexzision mit Basis 39

3.8 Summen der Sicherheitsabstände 40

3.8.1 Gesamtsumme aller Sicherheitsabstände der Primär- und der Nachexzisionen bis R0 40

3.8.2 Gesamtsummer der Sicherheitsabstände bezogen auf die Tumorgrösse (<20 mm und >20 mm) 41

3.9 Lokalisationen 43

3.9.1 Lokalisation der ersten Nachexzision entsprechend der Uhrzeiten 44

3.9.2 Art der ersten Nachexzision 46

3.9.3 Lokalisation der zweiten Nachexzision 47

3.9.4 Art der zweiten Nachexzision 48

3.10 Lokalrezidive 49

3.10.1 Lokalrezidive bezüglich gewöhnlicher und desmoplastischer Typ 49

3.10.2 Lokalrezidive bezüglich des Malignitätgrades (G1,2 versus G3) 50

3.10.3 Lokalrezidive und Geschlechtsverteilung 51

3.10.4 Lokalrezidive in Abhängigkeit vom Alter 52

3.10.5 Lokalrezidive im Zusammenhang mit dem größten Tumordurchmesser 53

3.10.6 Lokalrezidive bezogen auf die Tumorgröße (>20 mm vs. ≥20 mm) 54

3.10.7 Lokalrezidive in Zusammenhang mit der Risikogruppe (Eingeteilt nach der Tumordicke) 56

3.10.8 Lokalrezidive im Zusammenhang mit dem Sicherheitsabstand der Primärexzision 58

3.10.9 Lokalrezidive in Zusammenhang mit der Anzahl der Nach-Operationen 60

3.10.10 Lokalrezidive nach R1 Resektion 61

3.10.11 Dauer bis zum Auftreten des ersten Rezidivs 62

3.11 Metastasen 63

3.11.1 Dauer bis zum Auftreten der ersten Metastase 64

3.12 Der Vergleich zum Basalzellkarzinom 66

3.12.1 Altersverteilung 66

3.12.2 Geschlecht 66

3.12.3 Lokalisation 66

3.12.3.1 Anzahl der notwendigen Nachexzisionen 67

3.12.4 Lokalrezidive 67

3.12.4.1 Lokalrezidive in Zusammenhang mit der Altersklasse 67

3.12.4.2 Rezidive in Zusammenhang mit der Tumorgröße 68

3.12.4.3 Rezidive in Zusammenhang mit dem Sicherheitsabstand der Primärexzision 68

3.12.4.4 Rezidive nach R1 Resektion 68

3.12.4.5 Dauer bis zum Auftreten des ersten Rezidivs 68

4. Diskussion 69

5. Zusammenfassung 83

6. Literaturverzeichnis

7. Erklärung zum Eigenanteil

8. Anhang

8.1 Danksagung

8.2 Lebenslauf

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der chirurgischen Exzision mit mehrmaligen tumorpositiven Schnitträndern und folgender Nachexzision 10

Abbildung 2: Geschlechtsverteilung der Plattenepithelkarzinome 22

Abbildung 3: Tumorfläche der beiden Tumortypen im Vergleich 24

Abbildung 4: Darstellung der größten Tumordurchmesser in mm, unterschieden nach Typ 25

Abbildung 5: Einteilung der Tumore in die Gradinggruppen 26

Abbildung 6: Einteilung der beiden Tumortypen in die drei Risikogruppen 28

Abbildung 7: Vergleich der Sicherheitsabstände der Primärexzision in mm zwischen den beiden Tumortypen 30

Abbildung 8: Häufigkeit der R0 Resektion der Plattenepithelkarzinome 31

Abbildung 9: Sicherheitsabstände der ersten Nachexzision in mm 33

Abbildung 10: Sicherheitsabstände der ersten Nachexzision in mm 34

Abbildung 11: Sicherheitsabstände der zweiten Nachexzision in mm 35

Abbildung 12: Anzahl der Nachexzisionen 37

Abbildung 13: Anzahl der ersten Nachexzisionen der Plattenepithelkarzinome mit Basis 38

Abbildung 14: Anzahl der zweiten Nachexzisionen der Plattenepithelkarzinome mit Basis 39

Abbildung 15: Summe aller SHA in mm bis zur R0 Resektion, unterschieden nach Tumortyp 41

Abbildung 16: Summe aller SHA in mm bis zur R0 Resektion, unterschieden nach Tumorgröße (<20 mm vs. ≥20 mm) 43

Abbildung 17: Verteilung der Lokalisationen der Plattenepithelkarzinome, unterschieden nach Tumortyp 44

Abbildung 18: Lokalisationen der ersten Nachexzision 46

Abbildung 19: Verteilung von Art und Typ der ersten Nachexzision 47

Abbildung 20: Lokalisationen der zweiten Nachexzisionen 48

Abbildung 21: Art der zweiten Nachexzision bezogen auf die beiden Tumortypen 49

Abbildung 22: Rezidivrate der beiden Tumortypen im Vergleich 50

Abbildung 23: Zusammenhang zwischen Lokalrezidiven und dem größtem Tumordurchmesser, unterschieden nach Tumortyp 54

Abbildung 24: Dauer bis zum Auftreten des ersten Rezidivs, unterschieden nach Tumortyp 63

Abbildung 25: Metastasenrate unterschieden nach Tumortyp 64

Abbildung 26: Dauer bis zum Auftreten der ersten Metastase, unterschieden nach Tumortyp 65

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Plattenepithelkarzinome in den Altersklassen 21

Tabelle 2: Grading der Plattenepithelkarzinome insgesamt 27

Tabelle 3: Risikogruppen der Plattenepithelkarzinome insgesamt 28

Tabelle 4: Verteilung der Sicherheitsabstände der zweiten Nachexzision 35

Tabelle 5: Sicherheitsabstände bei weiteren Nachexzisionen 36

Tabelle 6: Anzahl der Nachoperationen, unterschieden nach Tumortyp 37

Tabelle 7: Häufigkeiten der Lokalisationen der Plattenepithel-
karzinome insgesamt 44

Tabelle 8: Lokalrezidivraten der beiden Tumortypen, unterschieden
nach der Gradingkategorie 51

Tabelle 9: Rezidive bezogen auf das Geschlecht und unterschieden
nach Typ 52

Tabelle 10: Rezidivrate innerhalb der Altersklassen 52

Tabelle 11: Rezidivrate unterschieden nach dem Tumordurchmesser
(<20 mm vs. ≥ 20 mm) 55

Tabelle 12: Rezidivrate bei einem Tumordurchmesser <20 mm,
unterschieden nach Typ 55

Tabelle 13: Rezidivrate bei einem Tumordurchmesser ≥20 mm,
unterschieden nach Typ 56

Tabelle 14: Lokalrezidive bezogen auf die Risikogruppen insgesamt 57

Tabelle 15: Rezidivrate innerhalb der Risikogruppen 58

Tabelle 16: Rezidivrate in Zusammenhang mit dem Sicherheits-
abstand der Primärexzision beim gewöhnlichen PEK 59

Tabelle 17: Rezidivrate in Zusammenhang mit dem Sicherheits-
abstand der Primärexzision beim desmoplastischen PEK 59

Tabelle 18: Lokalrezidivrate bezogen auf die Anzahl der Nachoperationen
insgesamt 60

Tabelle 19: Rezidivrate bezogen auf die Anzahl der Nachoperationen,
unterschieden nach Typ 61

Tabelle 20: Rezidivrate nach einer R1 Resektion 62

Abkürzungsverzeichnis

AIN	Anale Intraepitheliale Neoplasie
Basalzellkarzinom	BZK
Comprehensive Cancer Center	CCC
Nachexzision	NE
PIN	Penile Intraepitheliale Neoplasie
Plattenepithelkarzinom	PEK
Sicherheitsabstand	SHA
VIN	Vulväre Intraepitheliale Neoplasie

1. Einleitung

Diese Arbeit befasst sich im Rahmen einer Promotion in der Hautklinik der Eberhard Karls Universität in Tübingen mit dem Ausbreitungsverhalten von Plattenepithelkarzinomen der Haut. Sie gliedert sich in die Einleitung, einen Teil mit Beschreibung der Materialien und Methoden, einen Hauptteil und einen Schlussteil. Im Hauptteil wird die deskriptive Statistik beschrieben und die Ergebnisse dargestellt und mit einer ähnlichen Studie über die Basalzellkarzinome verglichen. Der letzte Teil umfasst die Diskussion, in der die vorliegenden Ergebnisse mit dem aktuellen Stand der Forschung diskutiert werden.

Diese Arbeit soll Aufschluss darüber geben, wie oft und an welchen Stellen bei einer chirurgischen Exzision nachoperiert werden musste. Diese Fragestellung wurde an einer Fallzahl von 320 Patienten untersucht.

1.1 Das Plattenepithelkarzinom (PEK)

Das Plattenepithelkarzinom ist ein Tumor der Haut, der aus den Zellen der Epidermis entsteht, genauer aus den Zellen des Stratum spinosum. Es ist ein nicht selten schnell wachsender Tumor, der nur zu einem geringen Prozentsatz metastasiert, aber destruierend und infiltrierend wachsen kann. Er kann aus Vorstufen oder de novo entstehen. (Helmut Breuninger, Thomas Eigentler, Friedrich Bootz, Axel Hauschild 2013).

1.1.2 Die verschiedenen Typen des Plattenepithelkarzinoms

Es gibt unterschiedliche Arten von Plattenepithelkarzinomen der Haut. Zum einen das gewöhnliche PEK und zum anderen das desmoplastische PEK (Breuninger et al. 1997). Der Unterschied der beiden Tumortypen liegt in der

Ausbildung von Tumorausläufern, die es schwieriger machen das desmoplastische PEK im Gesunden zu resezieren und häufig mehrere Nachoperationen nach sich zieht. Darüber hinaus gibt es weitere Formen, die der Vollständigkeit wegen hier genannt werden, auf die aber im Rahmen dieser Studie nicht näher eingegangen werden soll: Das spindelzellige PEK, das sehr aggressiv wächst, das akantholytische PEK, das verruköse PEK, das PEK mit Hornbildung und das lymphoepitheliomartige PEK (Breuninger et al. 2013).

In der Histologie zeichnet sich das PEK durch Tumorzellen aus, die zu „Strängen“ angeordnet sind. In der Peripherie liegen hyperchromatische und polymorphkernige Zellen, oft sind Mitosefiguren zu finden (R.C. Curran 2001). Im Zentrum befinden sich häufig verhornte Zellen, so genannte „Hornperlen“ (R.C. Curran 2001). Das desmoplastische PEK zeichnet sich demgegenüber durch einen hohen Stromaanteil und eher dünnen Zellsträngen aus. Es hat zudem die Besonderheit, dass es auch perivaskulär und perineural wachsen kann. (Breuninger et al. 2013)

Die PEK´s der Haut werden postoperativ histologisch nach ihrem Differenzierungsgrad eingeteilt (Grading). Dabei gibt es nach Broders vier Grade:

GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1: Gut differenziert, entdifferenzierte Zellen < 25%

G2: Mäßig differenziert, entdifferenzierte Zellen < 50%

G3: Schlecht differenziert, entdifferenzierte Zellen <75%

G4: Undifferenziert, entdifferenzierte Zellen 75%-100%

(Gernot Rassner 2009)

Das Grading trifft eine Aussage darüber, inwiefern der Tumor noch einem Ursprungsgewebe zugeordnet werden kann. Tumore der G1 Gruppe sind noch

gut differenzierte Gewebe, sie besitzen noch histologische Merkmale des Ausgangsgewebes Tumore der G4 Gruppe weisen keine Merkmale des ursprünglichen Gewebetyps mehr auf und können histologisch keinem Gewebe zugeordnet werden. (DocCheck Medical Services GmbH 2016) Die anaplastischen oder spindelzelligen G4 Tumore sind meist aggressiver, als die anderen Gruppen (Fritsch 2004) Allerdings werden die beiden Gruppen G3 und G4, wie auch hier in dieser Studie, zur G3 Gruppe zusammengefasst. Dies hängt damit zusammen, dass beide Gruppen nur selten vorkommen und kleine Gruppen in Bezug auf die Prognoseabschätzung wenig aussagekräftig sind. Außerdem besitzen sie ähnliche Merkmale, wie z.B. entdifferenzierte Zellen, was eine klinische Unterteilung schwierig macht.

Das Grading kann histopathologisch die klinische Prognoseeinschätzung ergänzen. Tumore mit wenig Verhornung, vielen Mitosen und vielen verschiedenen Zellen haben demnach eine schlechtere Prognose. (Gerhard Petter 1999)

1.2 Epidemiologie

Das Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom das zweithäufigste Karzinom der Haut. (Breuninger et al. 2013). Es weist eine deutlich höhere Inzidenz auf in Bevölkerungen mit heller Pigmentierung und Ländern mit starker Sonneneinstrahlung. Die Neuerkrankungen in Mitteleuropa liegen etwa bei 25 - 30 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei die Inzidenz stetig steigt. (Ingrid Moll 2010).

1.3 Pathogenese

Es gibt drei verschiedene UV-Strahlungen. Wobei im Folgenden nur auf die beiden relevanten Strahlungen UVA und UVB eingegangen werden soll.

UVA Strahlung mit einer Wellenlänge von 315-400 nm hat eine tiefere Eindringtiefe in die Haut und kann so zu Veränderungen auch in tieferen Hautschichten führen. UVB Strahlung (280-315 nm) hat eine größere kanzerogene Wirkung und ist hauptverantwortlich für die Entstehung von PEK´s und BZK´s. (Manigé Fartasch 2011)

Durch UV-Strahlung kann eine akute (Sonnenbrand) und eine chronische Hautschädigung (über Jahre hinweg) induziert werden. (Fritsch 2004) Durch die UV-Strahlung werden beispielsweise freie Radikale und Pyrimidindimere in der DNA gebildet, wodurch es zu Veränderungen in Proteinen-, Membran- und Zellbestandteilen kommen kann. (Fritsch 2004) In den Zellen der Haut wird so, durch diese und weitere molekulare Mechanismen, nach langer Zeit ein atypisches Wachstum der Keratinozyten induziert und die normale Schichtung der Epidermis aufgehoben Wenn diese Zellen die Basalmembran durchbrechen, entsteht das invasive PEK. Ab diesem Zeitpunkt steigt auch das Metastasierungsrisiko. (Manigé Fartasch 2011)

1.4 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms zählt allen voran eine starke UV-Belastung, vor allem bei Patienten, die UV-empfindlich aufgrund von Vorerkrankungen sind. Zudem zählen auch das Rauchen, eine Immunsuppression, Röntgenstrahlung, Arsenexposition und eine chronische Entzündungen zu den Risikofaktoren. Jüngst konnte auch die Nutzung von Solarien und das wenige Wissen über das Risiko der Benutzung als Risikofaktor identifiziert werden. (Schneider et al. 2016) Begünstigend

wirken außerdem ein hohes Alter und ein heller Hauttyp. Dies wird im Folgenden an den verschiedenen Präkanzerosen erläutert werden.

1.4.1 Präkanzerosen

Eine Präkanzerose ist ein potentielles Vorstadium eines Karzinoms. Es werden zwei Arten von Präkanzerosen unterschieden (Pschyrembel 2002), die im Folgenden erläutert werden.

1.4.2 Obligate Präkanzerosen

Eine obligate Präkanzerose ist ein In situ Karzinom, das sich zu einem invasiven Karzinom weiterentwickeln kann. Die Bezeichnung obligat trifft hier nicht im strengeren Sinn zu. Das Entartungsrisiko liegt statistisch bei ca. 10-20%. (Pschyrembel 2002). Die häufigste obligate Präkanzerose der Plattenepithelkarzinome der Haut ist die Aktinische Keratose. Schon der Name deutet auf die Pathogenese hin: „Aktinisch“ bedeutet „durch Licht ausgelöst“ (Michael Mühlstädt 2014)

Sie wird in den meisten Fällen durch eine UV-Belastung der Haut hervorgerufen, kann aber auch auf dem Boden einer anderen genetisch bedingten Hauterkrankung entstehen. Zu diesen genetischen Erkrankungen zählen beispielsweise der Albinismus und Xeroderma pigmentosum. (Michael Mühlstädt 2014). Auch Patienten mit einer Immunschwäche, beispielsweise organtransplantierte Patienten, neigen schneller zu einer Entwicklung einer Präkanzerose. Weitere obligate Präkanzerosen sind der Morbus Bowen, die aktinische Cheilitis, die präkanzeröse Leukoplakie, sowie penile-, vulväre-, oder anale intraepitheliale Neoplasien (PIN, VIN, AIN). (Michael Mühlstädt 2014)

1.4.3 Fakultative Präkanzerosen

Eine fakultative Präkanzerose sind Areale, die durch eine chronische Entzündung eine höhere Zellproliferation aufweisen und dadurch ein erhöhtes Mutationsrisiko haben. (Michael Mühlstädt 2014). Allerdings ist das statistische Mutationsrisiko geringer gegenüber den obligaten Präkanzerosen. (Pschyrembel 2002)

Zu diesen gehören die chronische Osteomyelitis mit Hautbeteiligung, der Lupus vulgaris, chronische Ulzera, Lichen sclerosus et atrophicus und der Lichen ruber der Mundschleimhaut.

1.5 Klinik

Das Plattenepithelkarzinom beginnt meistens relativ unauffällig und langsam als Präkanzerose wachsend (Stratigos et al. 2015) an besonders häufig sonnenexponierten Stellen. Als erstes zeigt sich eine schmerzlose, bräunlich-gelbliche hyperkeratotische Plaque, die sich durch ein leicht erhabenes, breit aufsitzendes Bild auszeichnet. (Ingrid Moll 2010). Das Bild kann bis hin zu einem Ulcus variieren. (Helmut Breuninger, Thomas Eigentler, Friedrich Bootz, Axel Hauschild 2013). Es kommt häufig zu einer weiteren Verdickung und einem Einwachsen in die angrenzenden Hautareale, einhergehend mit einem entzündlichen Randsaum. (Ingrid Moll 2010). PEK´s können im Hautniveau invasiv wachsen oder sich über das Hautniveau erheben. (Stratigos et al. 2015)

1.5.1 Differentialdiagnosen

Als Differentialdiagnosen kommen folgende Hauterscheinungen in Betracht: Als maligne Tumoren das Basalzellkarzinom, Hautmetastasen und das amelanotische Melanom. Zudem müssen verschieden Präkanzerosen, wie die

Aktinische Keratose, Morbus Bowen, die seborrhoische Keratose oder verschiedene Adnextumoren in Betracht gezogen werden. (Ingrid Moll 2010).

Die einzelnen Differentialdiagnosen können häufig nur durch das Erscheinungsbild nicht sicher voneinander unterschieden werden, weswegen eine histologische Abklärung erfolgen sollte. (Helmut Breuninger, Thomas Eigentler, Friedrich Bootz, Axel Hauschild 2013).

1.6 Diagnostik

Die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms wird meistens durch einen Hautbefund gestellt. Bei einer auffälligen Läsion sollte ein kompletter Hautbefund erhoben werden. Eine sichere Diagnose kann allerdings nur über eine Biopsie und dem daraus resultierenden histologischen Befund gestellt werden. Durch diesen kann der spezielle Typ des Plattenepithelkarzinoms, die Tiefe und Ausdehnung und das Vorliegen einer R0 Resektion mit tumorfreien Rändern geklärt werden. Es ist wichtig auch die Lymphknoten zu untersuchen um eine Metastasierung auszuschließen. (Breuninger et al. 2013).

1.7 Stadieneinteilung

Die Plattenepithelkarzinome werden nach der allgemein gültigen TNM Klassifikation nach UICC eingeteilt. Alternativ kann die Einteilung der AJCC herangezogen werden, die in einigen Punkten abweicht. In dieser Arbeit wird auf diese Einteilung nicht weiter eingegangen werden, T steht in diesem Falle für die Tumormerkmale und beinhaltet folgende Einteilung:

T1: Tumor ≤ 2 cm in größter horizontaler Ausdehnung

T2: Tumor > 2 cm in größter horizontaler Ausdehnung

T3: Tiefe Infiltration (Skelettmuskel, Knorpel, Knochen)1

T4: Infiltration der Schädelbasis bzw. Wirbelsäule

(Christian Wittekind 2013)

N steht für “nodal” und beinhaltet ob und wenn ja wie viele Lymphknoten von Tumorzellen befallen sind.

Nx: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1: Solitäre Lymphknotenmetastase, maximaler Durchmesser < 3 cm

N2: Solitäre Lymphknotenmetastase, maximaler Durchmesser ≥ 3cm bis max. 6 cm

Multiple Lymphknotenmetastasen, alle mit einem max. Durchmesser ≤ 6 cm

N3: Lymphknotenmetastase mit einer Durchmesser > 6 cm
(Breuninger et al. 2013)

M steht für die Beurteilung, ob Metastasen vorhanden sind oder nicht:

M0: Keine Fernmetastasen vorhanden

M1: Fernmetastasen vorhanden
(Breuninger et al. 2013)

1.7.1 Risikoeinteilung

Die Tumoren können nach Breuninger in drei Risikogruppen eingeteilt werden (Breuninger et al. 1990), in die no risk, die low risk und die high risk Gruppe. Die Einteilung richtet sich nach der Tumordicke und geht mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko einher. Tumoren, die eine Dicke von weniger als 2 mm haben, werden der no risk Gruppe zugeordnet. Tumoren mit einer Dicke zwischen 2 und 6 mm werden der low risk Gruppe zugeordnet. Die high risk Gruppe wird von Tumoren gestellt, die eine Dicke von mehr als 6 mm besitzen.

1.8 Therapie

In der Therapie der Plattenepithelkarzinome gibt es verschieden Möglichkeiten der Therapie, die sich nach Tumorgröße, Tumordicke, Tumortyp, Lokalisation und Tumorstatus richten. Diese werden im Folgenden einzeln vorgestellt.

1.8.1 Operative Therapie

Die operative Therapie ist die 1. Wahl in der Behandlung der Plattenepithelkarzinome. Bei dieser OP Technik wird ein Sicherheitsabstand gewählt, der im besten Falle den kompletten Tumor umfassen sollte. Anschließend wird eine histologische Kontrolle der Schnittränder durchgeführt. Sollten an einigen Rändern noch tumorpositive Areale vorhanden sein, wird an diesen so lange nachexzidiert, bis die Ränder alle tumorfrei sind. (Siehe den lila Rand in Abbildung 1) Bei reduziertem Sicherheitsabstand (Siehe den schwarzen Rand in Abbildung 1) reicht der Tumor häufiger über den Abtragungsrand und muss öfter nachoperiert werden, als bei größeren Abständen (Siehe blaue Linie in Abbildung 1). Bei den desmoplastischen Plattenepithelkarzinomen kann dies durch die Bildung von ausgedehnten Ausläufern häufiger vorkommen.

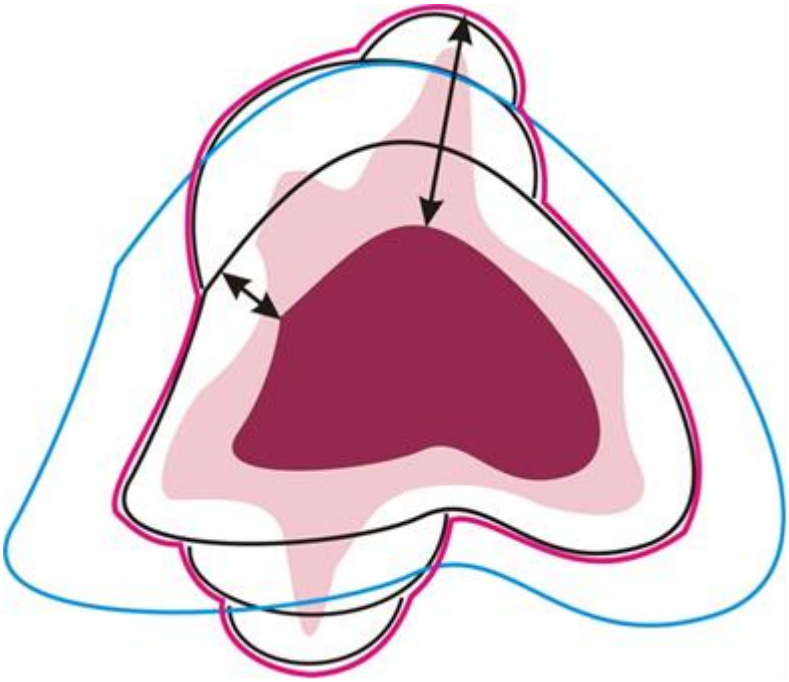

Abbildung 1 : Schematische Darstellung der chirurgischen Exzision mit mehrmaligen tumorpositiven Schnitträndern und folgender Nachexzision. Quelle: Prof. Breuninger

Je nach Tumordicke-, Größe und Metastasierungsrisiko kann eine Sentinel Lymphknoten Biopsie optional durchgeführt werden. Sollten bereits Lymphknoten befallen sein, ist eine Lymphadenektomie indiziert. (Ingrid Moll 2010). Bei sehr oberflächlichen Tumoren mit einer geringen Tumordicke, kann auch eine Shave-Exzision ausreichen, bei der die mittlere Hautschicht mit einer Klinge entfernt wird. Bei dieser wird aber ebenfalls eine histologische Kontrolle der Ränder durchgeführt. (Breuninger et al. 2013). Nach der lückenlosen Schnittrandkontrolle und tumorfreien Rändern, wird die Wunde primär verschlossen. Die Lokalrezidivraten belaufen sich derzeit unter dieser Therapie auf ca. 3%. (Brantsch et al. 2008)

1.8.2 Strahlentherapie

Plattenepithelkarzinome weisen eine hohe Strahlenempfindlichkeit auf. Daher ist eine Strahlentherapie eine weitere Möglichkeit der Behandlung bei inoperablen Tumoren. (Ingrid Moll 2010). Auch bei einem Tumor, der voraussichtlich nach operativer Resektion kein befriedigendes ästhetisches Ergebnis erbringen wird, kann bestrahlt werden, allerdings nur bei einem sehr kleinen Primärtumor. (Breuninger et al. 2013) Im Vergleich zu einer operativen Therapie liegen die Lokalrezdivraten nach einer Strahlentherapie deutlich höher.

1.8.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie weißt eine hohe Ansprechrate auf, wird aber nur in den wenigsten Fällen angewendet, da sie keine kurative Option darstellt. Sie ist für sehr große oder metastasierte Tumoren indiziert. Die Chemotherapeutika der Wahl sind dabei Methotrexat oder eine Polychemotherapie. (Ingrid Moll 2010).

1.9 Nachsorge

Nach einem Plattenepithelkarzinom sollte eine regelmäßige Nachsorge erfolgen. Die Häufigkeit und Dauer richtet sich dabei nach dem Risikoprofil des Tumors.

Bei Tumoren, die der low- oder no risk Gruppe zugeordnet werden, sollte eine Nachsorge 5 Jahre lang halbjährlich erfolgen. Bei den Tumoren der high risk Gruppe ist eine Nachsorge 5 Jahre lang vierteljährlich empfohlen. (Breuninger et al. 2013)

2. Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll

Die Studie über das Ausbreitungsverhalten der Plattenepithelkarzinome der Haut wurde nach dem folgenden Studienprotokoll durchgeführt:

Die Daten wurden aus einem Kollektiv von Patienten erhoben, die ein oder mehrere Plattenepithelkarzinome (PEK) in den Jahren 2006-2014 entwickelten. Aus diesem Kollektiv wurden keine Altersgruppen ausgeschlossen und es wurden beide Geschlechter eingeschlossen. Durch eine randomisierte Auswahl durch das JMP Statistik Programm 11.2.0 wurde eine Fallzahl von 320 Patienten generiert. Dabei entfallen knapp 20% der Daten, in dieser Studie 60 Patienten, auf das desmoplastische PEK. Die restlichen 260 Patientendaten wurden über das gewöhnliche PEK erhoben.

Die Patientendaten wurden anonymisiert und sind zum Datenschutz nur über die Patienten ID zuzuordnen. Die Patienten erhielten eine Nachsorge in der Hautklinik in Tübingen mit Hilfe einer eigenen Sprechstunde und durch das Comprehensive Cancer Center (CCC) der Universität Tübingen mittels einer Briefnachsorge. Diese Daten wurden in die Erhebung einbezogen. Die Erhebung der Daten erfolgte durch Operationsberichte und Arztbriefe, Daten des CCC, sowie Befunde der Pathologie, die das SAP der Universitäts-Hautklinik in Tübingen enthielt.

2.2 Die Datenerhebung

Aus einer Liste mit 2898 Patienten, die in den Jahren zwischen 2006 und 2014 PEK´s entwickelten, wurden mithilfe des epidemiologischen Instituts der Universität Tübingen, in Form einer statistischen Beratung, 320 randomisierte Patienten ausgewählt. In der Originalliste waren Name, Vorname,

Geburtsdatum, Diagnosedatum, Alter bei Diagnose, Tumorart, Risiko, Datum der 1. Metastase und Datum des 1. Rezidivs angegeben. Die Daten der ausgewählten Patienten wurden in einer Excel Tabelle zusammengefasst und anschließend mit dem Statistik Programm JMP ausgewertet.

Die Folgenden Parameter wurden im Zeitraum von Dezember 2014 bis Februar 2015 erhoben:

- Patienten ID

- Tumortyp
  - 0 = gewöhnliches PEK
  - 1 = desmoplastisches PEK

- Geburtsdatum

- Alter bei Diagnose

- Geschlecht
  - m
  - w

- Immunsuppression
  - 0 = nein
  - 1 = ja

- Diagnosedatum
- Lokalisation des Tumors

- Lokalisationsschlüssel

Nase	1
Ohr / Perioculär	2

Wange	3
Schläfe / Stirn	4
Mund / Perioral	5
Gesicht	6
Hals	7
Kopf	8
Rumpf	9
Extremitäten	10

Quelle: Prof. Dr. Breuninger

- Tumordicke in mm

- Malignitätsgrad (Grading)
  - G1 = gut differenziert
  - G2 = mäßig differenziert
  - G3 = schlecht differenziert

- Tumorlänge in mm

- Tumorbreite in mm

- Sicherheitsabstand (SHA) in mm

- OP Datum

- R0 Resektion
  - 0=ja
  - 1=nein

- Datum der 1. Nachexzision
- Datum der 2. Nachexzision

- Sicherheitsabstand in mm der 1. Nachexzision
- Sicherheitsabstand in mm der 2. Nachexzision
- Sicherheitsabstände bei weiteren Nachexzisionen
- Lokalisation der 1. und 2. Nachexzision

  In Uhrzeiten

Die Uhrzeiten wurden zur Vereinheitlichung in mehrere Gruppen zusammengefasst:

0-15 Uhr
0-30 Uhr
0-45 Uhr
12-12 Uhr
15-0 Uhr
15-30 Uhr
15-45 Uhr
30-0 Uhr
30-45 Uhr
45-0 Uhr
45-15 Uhr

- Art der Nachexzisionen

  Schmal = 1-2 Uhrzeiten

  Breit = > 3 zusammenhängende Uhrzeiten

  Multipel = mehr als 2 unzusammenhängenden Uhrzeiten

Die Lokalisationen wurden zusätzlich in weniger Gruppen zusammengefasst, was weiter unten im Detail beschrieben wird.

- Anzahl der Nachexzisionen

- Datum des 1. Rezidivs

- Datum der 1. Metastase
- Risikogruppe

  No risk = < 2 mm Tumordicke

  Low risk = 2-6 mm Tumordicke

  High risk = > 6 mm Tumordicke

- Nachsorge in den ersten 2 Jahren

  Vierteljährlich

  Halbjährlich

  Jährlich

- Erste Nachsorge
- Letzter Tumorstatus
- Todesdatum
- Besonderheiten

2.2.1 Nacherhebung von Daten

Das Grading der Tumore wurde im Juni 2016 nacherhoben. Dabei konnte bei 240 Tumoren der Parameter ermittelt werden. Bei 80 konnte der fehlende Wert nicht ermittelt werden, wodurch in diesem Teil eine geringere Fallzahl resultiert. Auch die Sicherheitsabstände der Nachexzisionen wurden nacherhoben und konnten nicht bei allen Nachexzisionen ermittelt werden.

2.3 Die statistische Auswertung

Die folgenden Daten wurden von Mai 2015 bis Juni 2016 ausgewertet und beschrieben:

2.3.1 Lokalisationen

Da bei der statistischen Auswertung bei den Parametern der Lokalisationen und der Sicherheitsabstände zu viele Gruppen gebildet waren, um mit dem Chi^2 Test ausgewertet zu werden, wurden sie weiter zusammengefasst:

Lokalisationsschlüssel	
Gesicht	1
Kopf	2
Hals	3
Rumpf	4
Extremitäten	5

2.3.2 Sicherheitsabstände

Auch die Sicherheitsabstände der Nachexzisionen wurden aufgrund der vielen verschiedenen Werte in drei Gruppen zusammengefasst:

≤ 3 mm
3-6 mm
> 6 mm

2.3.3 Summe der Sicherheitsabstände bis zur R0 Resektion

Für die Berechnung der Summe der Sicherheitsabstände, die bis zur R0 Resektion gebildet wurden, wurde die gewählten SHA´s von allen erfolgten Nachexzisionen des jeweiligen Tumors summiert, unabhängig davon, wie viele Nachexzisionen es insgesamt waren.

2.3.4 Dauer bis zum Auftreten der 1. Metastase und des 1. Rezidivs

Die Dauer bis zum Auftreten des 1. Rezidivs und die Dauer bis zum Auftreten der ersten Metastase wurden aus den folgenden Formeln berechnet:

$$\frac{Datum\ 1.Metastase - OP\ Datum}{155}$$

$$\frac{Datum\ 1.Rezidiv - OP\ Datum}{155}$$

Die berechneten Werte sind in Monaten angegeben.

2.3.5 Tumorgröße

Die Tumorgröße wurde mit der folgenden Formel berechnet:

$$\pi \cdot \frac{Länge\ (mm)}{2} \cdot \frac{Breite\ (mm)}{2}$$

Neben der Formel der Ellipse wurde außerdem der größte Tumordurchmesser zur Auswertung der Tumorgröße herangezogen.

2.3.6 Lokalisationen der Nachexzisionen

Die Auswertung der Lokalisationen der beiden Nachexzisionen wurde nach den Uhrzeiten weiter in vier Gruppen unterteilt.

0,25	1 Quadrant
0,5	2 Quadranten
0,75	3 Quadranten
1	4 Quadranten

Diese Einteilung bezieht sich darauf, in wie vielen Quadranten insgesamt nachexzidiert werden musste. Ob diese zusammenhängend oder verteilt waren, spielt in diesem Zusammenhang keine Rolle. Dieser Aspekt wurde unter dem Punkt „Art der Nachexzision“ ausgewertet. Sie bezieht sich nicht darauf, wie oft innerhalb des Kreises nachexzidiert wurde.

2.4 Operative Vorgehensweise

Alle PEK´s wurden operativ mit einem entsprechenden SHA entfernt, der sich nach der Tumorgröße richtet und anschließend mit histologischer Kontrolle der Schnittränder überprüft, ob eine R0 Resektion gelungen ist. An tumorpositiven Arealen wurde exakt bis ins Gesunde nachoperiert. Bei einem R0 Status wurde die Wunde primär verschlossen und verbunden. Die Patienten wurden je nach Tumordicke und Einordnung in die jeweilige Risikogruppe vierteljährlich, halbjährlich oder jährlich zu einer Nachkontrolle einbestellt.

2.5 Ausschlusskriterien

Aus der Studie wurden 145 Patienten ausgeschlossen. Folglich mussten auch wieder 145 Patienten erneut über das Statistik Programm JMP randomisiert ausgewählt werden, um die Fallzahl von 320 zu generieren. Ausgeschlossen wurden Patienten, in deren Akte der SHA oder ein anderer wichtiger Parameter

zur Tumorgröße fehlte. Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, die in niedergelassenen dermatologischen Praxen operiert wurden und zu denen folglich keine Daten vorlagen. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die nur zur Nachexzision kamen, oder nur ein Rezidiv aufwiesen. Falls ein Patient ein desmoplastisches PEK und ein gewöhnliches PEK hatte, wurde nur eines der beiden für die Datenerhebung verwendet.

3. Ergebnisse

Es folgt die Auswertung der Studie über die Plattenepithelkarzinome, dabei wurden 260 gewöhnliche PEK´s und 60 desmoplastische PEK´s miteinander verglichen. Im Anschluss werden die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen der Studie über die Basalzellkarzinome (Mukaddes Kanyildiz 2014) verglichen.

3.1 Altersverteilung

Die durchschnittliche Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose zeigt keinen Unterschied bezüglich der beiden Tumortypen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 79,5 Jahren, mit einer Standardabweichung von ca. 11 Jahren. Das niedrigste Erkrankungsalter liegt bei den gewöhnlichen PEK´s bei 28 Jahren, das höchste bei 101 Jahren. Bei den desmoplastischen PEK´s liegt das jüngste Erkrankungsalter bei 32 Jahren und das höchste Erkrankungsalter bei 98 Jahren. In Tabelle 1 ist die Ein Einteilung der Altersklassen zu sehen, woran deutlich zu erkennen ist, dass diese Arten der Hauttumore mit insgesamt 237 Patienten (74 %) am häufigsten in den Altersklassen 70-79 und 80-89 vorkommen.

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Plattenepithelkarzinome in den Altersklassen

	Typ			
	gewöhnliches PEK		desmoplastisches PEK	
Altersklassen	**Relative Häufigkeit**	**Absolute Häufigkeit**	**Relative Häufigkeit**	**Absolute Häufigkeit**
29 und jünger	0,31 %	1	0,00 %	0
30-39	0,31 %	1	0,63 %	2
40-49	0,31 %	1	0,00 %	0
50-59	2,50 %	8	0,31 %	1
60-69	6,56 %	21	1,25 %	4
70-79	28,44 %	91	7,19 %	23
80-89	32,81 %	105	5,63 %	18
90 und älter	10,00 %	32	3,75 %	12

3.2 Geschlechtsverteilung

Die Verteilung der Geschlechter unterscheidet sich mit $p< 0,47$ nicht signifikant zwischen den beiden Tumortypen. Die Männer sind in ca. 2/3 der Fälle betroffen und bilden somit die Mehrheit. Die Frauen bilden mit ca. 1/3 die Minderheit.

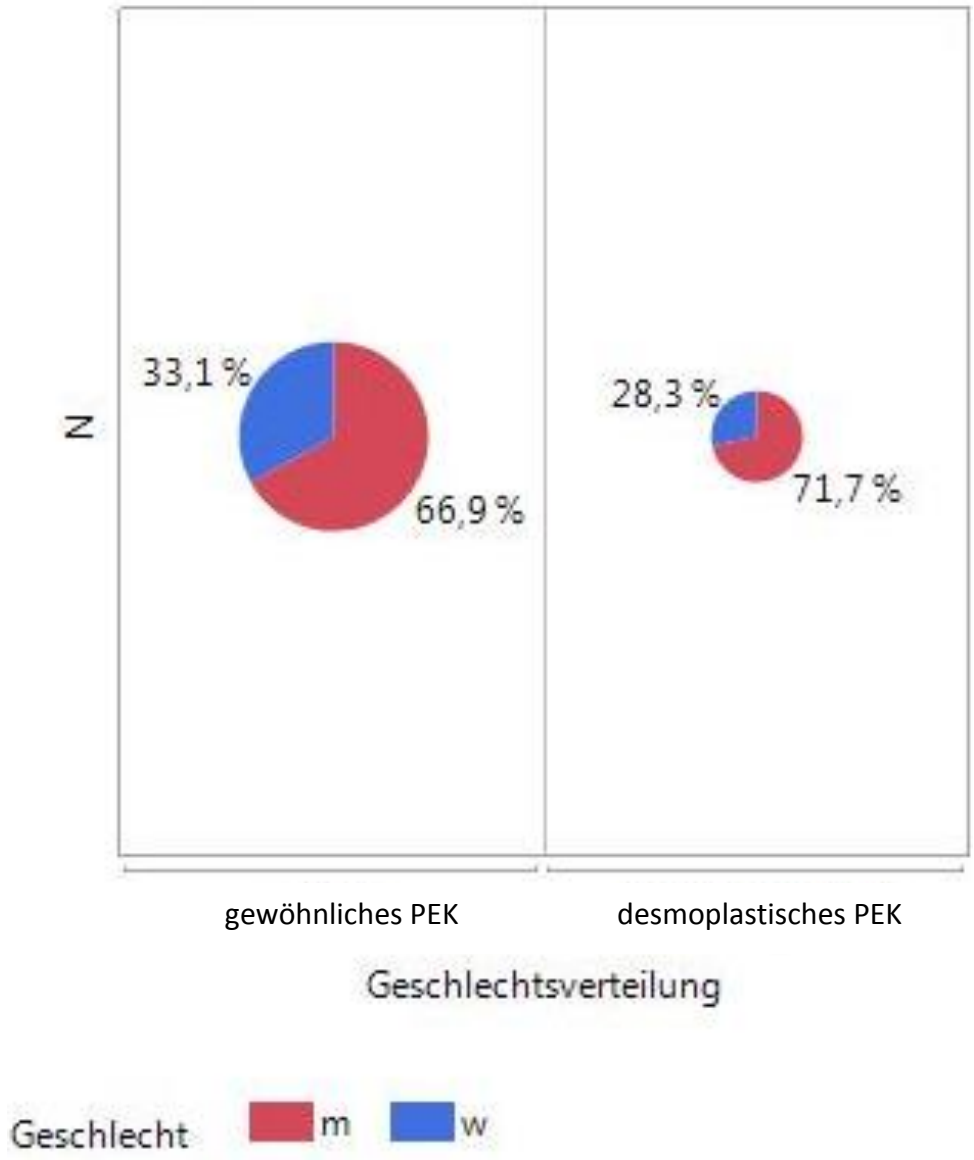

Abbildung 2: Geschlechtsverteilung der Plattenepithelkarzinome

3.3 Tumorgröße

Im Folgenden wird die Größe der Tumoren auf zwei unterschiedlichen Rechenwegen betrachtet:

3.3.1 Tumorfläche

Die Tumorgröße wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{\left[\pi \cdot \frac{Länge\ (mm)}{2} \cdot \frac{Breite\ (mm)}{2}\right]}{10}$$

Bei der Auswertung der Tumorfläche fällt auf, dass die desmoplastischen PEK´s eine beträchtliche Größe erreichen können. Der größte Tumor dieser Art hat eine Fläche von $942{,}3\mathrm{cm}^2$. 45 von 60 desmoplastischen Tumoren (75 %) sind kleiner als $180\mathrm{cm}^2$. Die gewöhnlichen PEK´s sind insgesamt kleiner, zeigen aber eine große Streuung. Der größte dieser Tumore ist $628{,}2\mathrm{cm}^2$ groß. 195 von 260 gewöhnliche PEK´s (75 %) sind kleiner als $150\mathrm{cm}^2$.

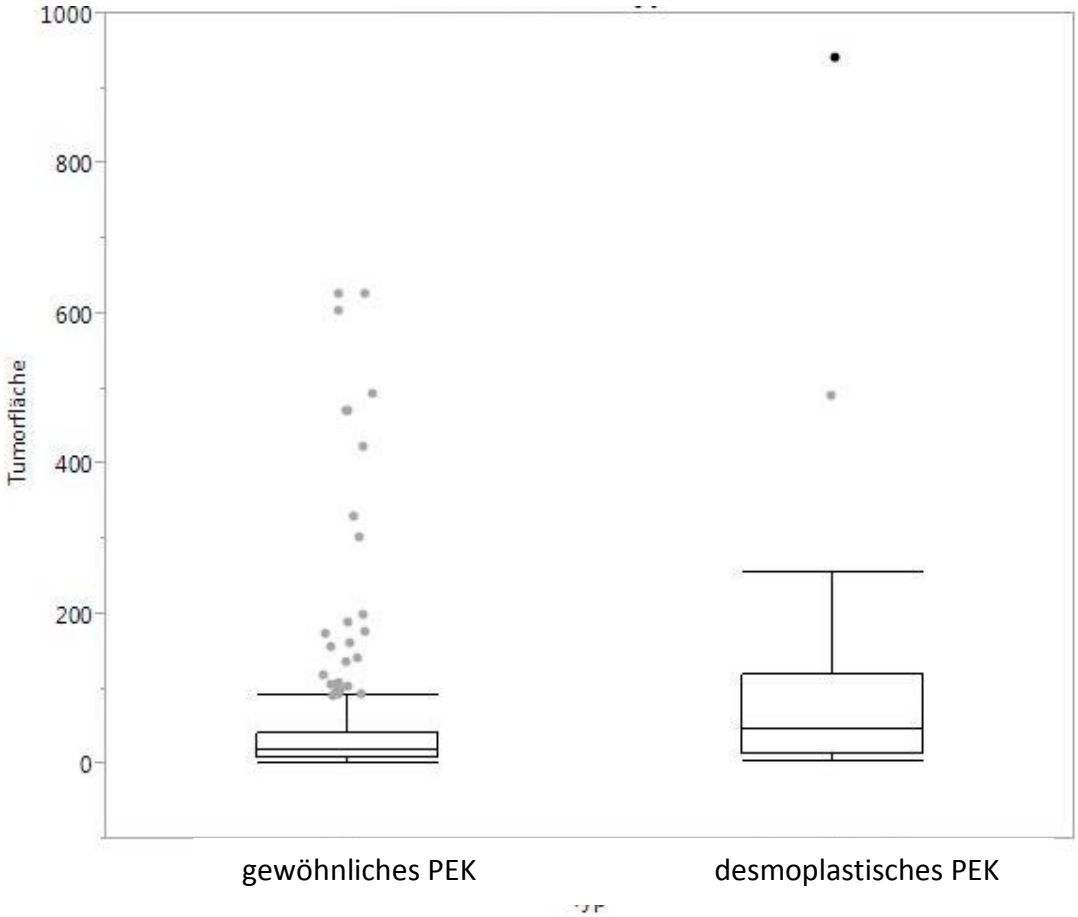

Abbildung 3: Tumorfläche der beiden Tumortypen im Vergleich

3.3.2 Größter Tumordurchmesser

Werden die Tumoren nach ihrem größten Tumordurchmesser betrachtet, liegt das Minimum der gewöhnlichen PEK´s bei 3 mm, das der desmoplastischen PEK´s bei 7 mm. Bei 130 von 260 gewöhnlichen PEK´s (50 %) liegt der größte Tumordurchmesser bei 19 mm und 195 von 260 Tumore (75 %) haben einen größten Durchmesser von bis zu 29 mm. Bei 251 von 260 gewöhnlichen PEK´s (96,5 %) liegt das Maximum bei 50 mm. Darüber hinaus gibt es 9 gewöhnliche PEK´s (3,5 %), die die Gruppe der Ausreißer bilden und bis zu 110 mm groß werden können. Bei 30 von 60 desmoplastischen Tumoren (50 %) liegt der größte Tumordurchmesser bei bis zu 26 mm und 45 von 60 Tumoren (75 %) haben einen Durchmesser von bis zu 43 mm. 57 von 60 desmoplastischen

PEK´s (95 %) haben einen maximalen Tumordurchmesser von bis zu 73 mm. Auch bei diesem Typ gibt es 3 Ausreißer (5 %), die einen Durchmesser von bis zu 120 mm erreichen.

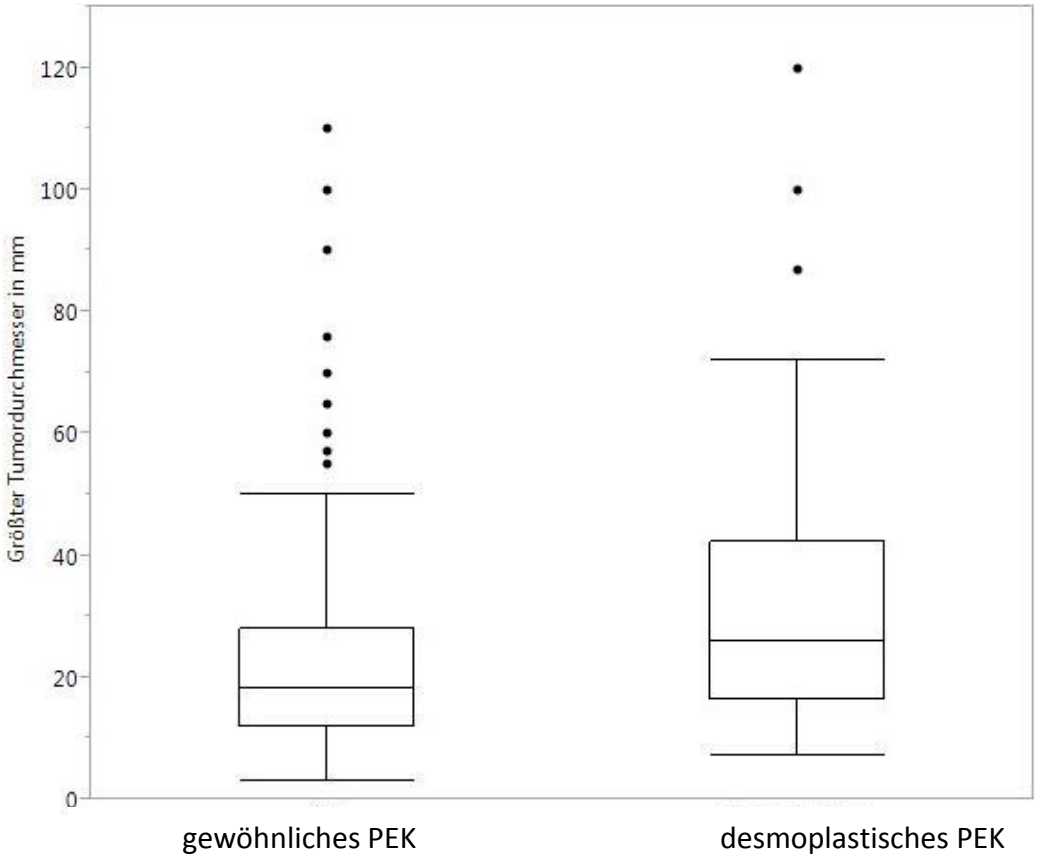

Abbildung 4: Darstellung der größten Tumordurchmesser in mm, unterschieden nach Typ

3.4. Malignitäts- und Risikoeinteilung

3.4.1 Grading

In diese Auswertung konnten nur insgesamt 240 Tumore eingeschlossen werden, da nur bei diesen das Grading nacherhoben werden konnte. Dabei entfallen 44 Tumore auf die desmoplastischen PEK´s und 196 auf die gewöhnlichen PEK´s. Die Einteilung der beiden Tumoren in die drei

Gradingklassen unterscheidet sich mit einem p > 0,05 nicht signifikant voneinander. Beide Tumore werden am häufigsten mit insgesamt 178 von 240 PEK`s (70,42 %) als G1 Tumore klassifiziert. Beim desmoplastischen PEK ist die Einteilung in G2 mit nur 4 von 44 Tumoren (9,1 %) und G3 mit nur 5 von 44 Tumoren (11,36 %), relativ selten. Beim gewöhnlichen PEK werden mit 38 von 196 Tumoren (19,4 %), mehr Tumore in G2 eingeteilt und mit 24 von 196 Tumoren (12,3 %) die wenigsten als G3 klassifiziert. Insgesamt sind mit 29 von 240 Tumoren (12,08 %) die wenigsten aller PEK´s G3 Tumore. Zur Veranschaulichung sind in Tabelle 2 die Gradinggruppen nochmals für die Gesamtheit der PEK´s aufgeführt

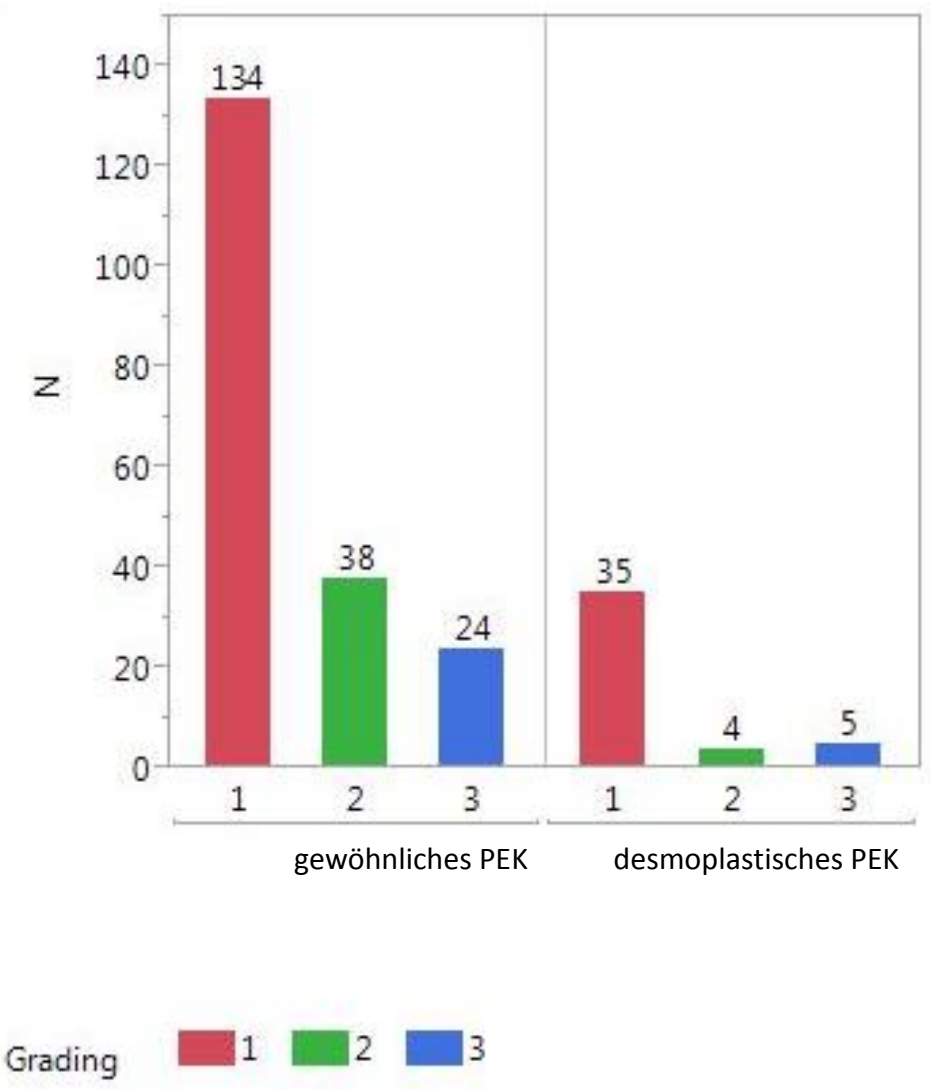

Abbildung 5 : Einteilung der Tumore in die Gradinggruppen

Tabelle 2: Grading der Plattenepithelkarzinome insgesamt

Grading	absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
1	169	70,42 %
2	42	17,50 %
3	29	12,08 %

3.4.2 Risikogruppen

Bei dieser Berechnung konnte die Risikogruppe nur bei den Tumoren ermittelt werden, bei denen die Tumordicke angegeben war. Insgesamt wurden 53 desmoplastische PEK´s und 208 gewöhnliche PEK´s ausgewertet.

Die Verteilung der beiden Tumortypen auf die drei Risikogruppen no risk, low risk und high risk, die je nach Tumordicke eingeteilt werden, unterscheidet sich nach Pearson mit einem $p<0,001$ signifikant voneinander. Die desmoplastischen PEK´s sind demnach mit 20 von 53 Tumoren (35,8 %) in die high risk Gruppe einzuordnen und nur 8 von 53 desmoplastischen PEK´s (15,1 %) in die no risk Gruppe. Bei beiden Tumoren bildet die größte Gruppe die low risk Gruppe. Beim gewöhnlichen PEK sind 43 von 208 Tumoren (20,7 %) in die high risk- und 44 von 208 Tumoren (21,2 %) in die no risk Gruppe einzuordnen.

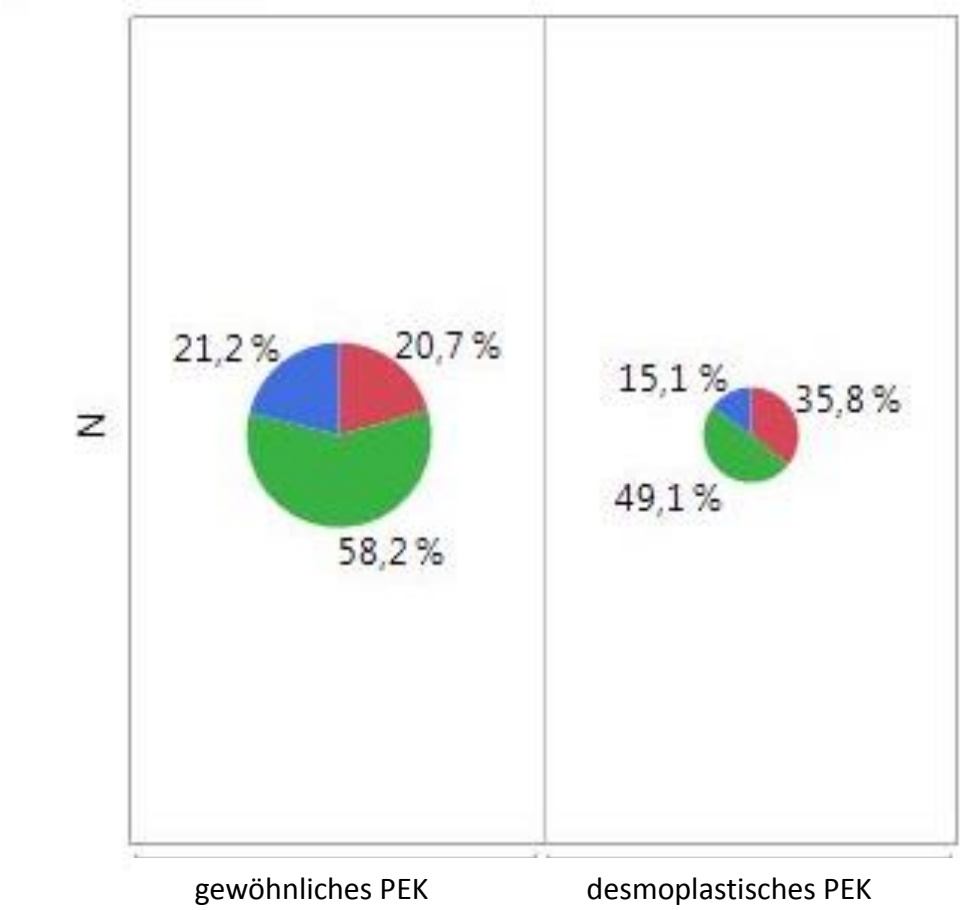

Abbildung 6: Einteilung der beiden Tumortypen in die drei Risikogruppen

In Tabelle 3 ist zur erneuten Veranschaulichung die Einteilung der Risikogruppen für die Gesamtheit aller PEK´s dargestellt.

Tabelle 3: Risikogruppen der PEK´s insgesamt

Risikogruppen	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
high risk	62	23,75 %
low risk	147	56,32 %
no risk	52	19,92 %

3.5 Sicherheitsabstände der Primärexzision

Bei dieser Auswertung wurden zwei gewöhnliche PEK´s ausgeschlossen, da kein primärer SHA angegeben war. Der Sicherheitsabstand, der bei der primären Exzision verwendet wird, unterscheidet sich mit einem $p < 0{,}0042$ signifikant zwischen den beiden Tumortypen.

Beim desmoplastischen PEK wird aufgrund der angenommenen Ausläufer ein größerer SHA verwendet. 30 von 60 Tumore (50 %) werden mit einem primären SHA von bis zu 5 mm exzidiert, alle desmoplastischen Tumoren werden mit einem SHA von maximal 10 mm exzidiert. Bei einem gewöhnlichen PEK liegt der durchschnittliche SHA bei 129 von 258 Tumoren (50 %) bei 4 mm. Bei 225 von 258 gewöhnlichen PEK´s (87 %) wird ein primärer SHA von einschließlich 8 mm verwendet, allerdings wird bei 34 von 258 gewöhnlichen PEK´s (12,9 %) ein SHA von 9 mm bis hin zu 20 mm verwendet. Der minimale SHA von 1 mm ist bei beiden Typen identisch. Wie der Grafik entnommen werden kann, ist die Varianz des SHA bei den desmoplastischen Tumoren im Vergleich zu den gewöhnlichen PEK´s größer.

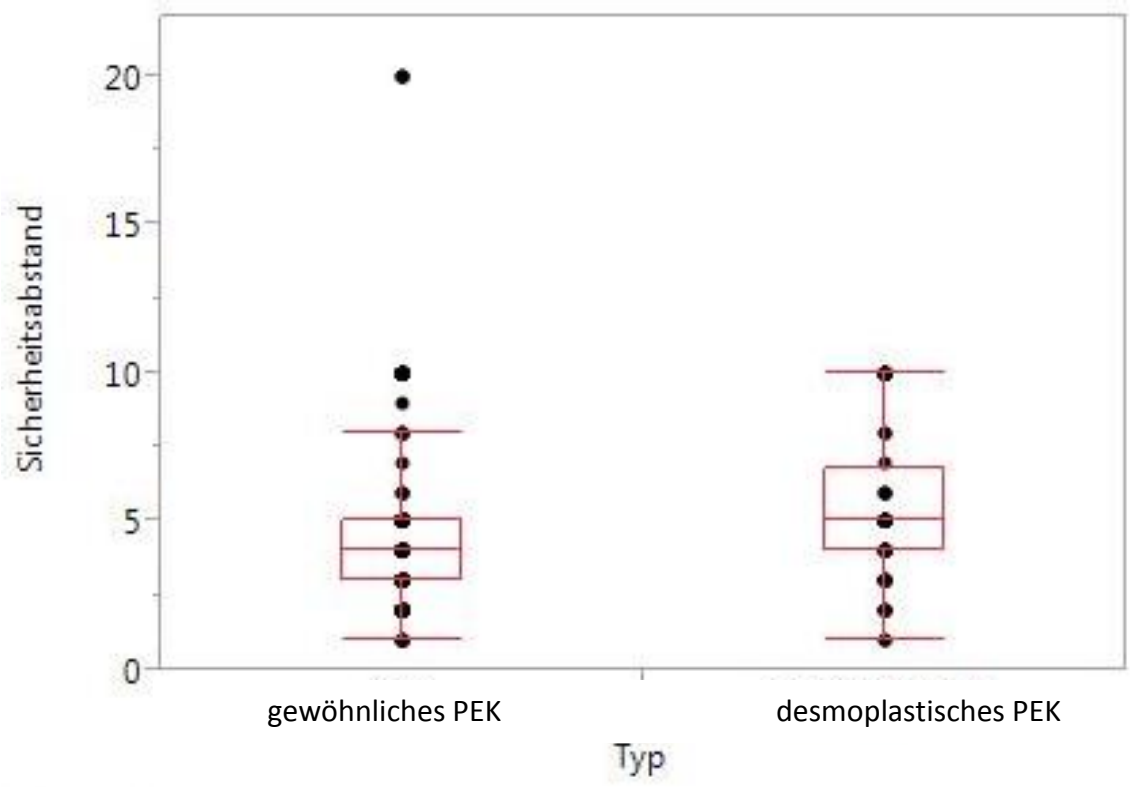

Abbildung 7: Vergleich der Sicherheitsabstände der Primärexzision in mm zwischen den beiden Tumortypen

3.6 R0 Resektion

Die Anzahl der R0 resezierten Tumore unterscheidet sich mit einem $p < 0,098$ nicht signifikant zwischen den beiden Tumortypen. Die desmoplastischen PEK´s werden seltener R0 reseziert, als die gewöhnlichen PEK´s. Diese waren nur bei 7 von 260 Tumoren (2,7 %) endgültig nicht R0 reseziert. Die desmoplastischen PEK´s hingegen waren bei 6 von 60 Tumoren (10 %) nicht R0 reseziert.

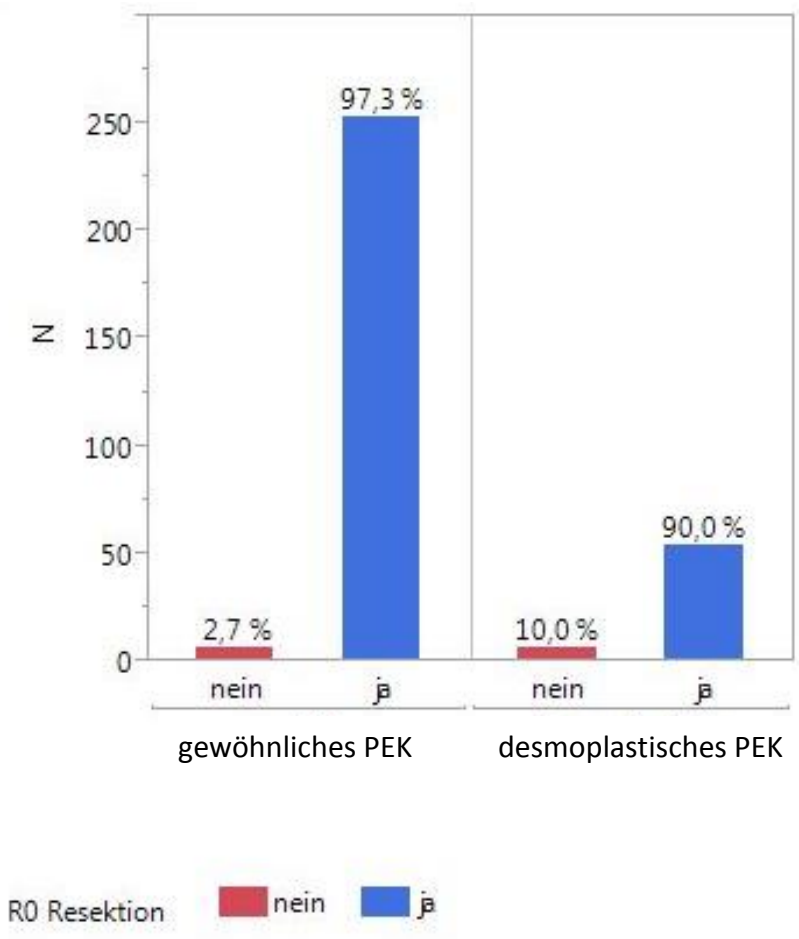

Abbildung 8: Häufigkeit der R0 Resektion der Plattenepithelkarzinome

3.7. Sicherheitsabstände und Nachexzisionen

Im Folgenden werden die Sicherheitsabstände und die Anzahl der nötigen Nachoperationen im Bezug zu verschiedenen Variablen betrachtet und zwischen den beiden Tumortypen verglichen, sowie für die Gesamtheit der PEK´s ausgewertet.

3.7.1 Sicherheitsabstand der ersten Nachexzision

Die untenstehende Abbildung verdeutlicht, dass es nach Pearson mit $p < 0,009$ einen signifikanten Unterschied zwischen den Größen der Sicherheitsabstände der beiden Tumortypen bei einer ersten erforderlichen Nachexzision gibt. Von insgesamt 74 Patienten (23,1 %), die eine Nachexzision benötigen, entfallen 42 Patienten (56,8 %) auf das gewöhnliche PEK und 32 Patienten (43,2 %) auf die desmoplastischen PEK´s. Bei den gewöhnlichen PEK´s werden 15 von 42 Tumoren (35,71 %) mit einem SHA von weniger als 3 mm nachreseziert. Bei 25 von 42 Tumoren (59,52 %) wird am häufigsten ein SHA gewählt, der zwischen 3 und 6 mm liegt. Bei nur 2 von 42 gewöhnlichen PEK´s (4, 76 %) wird ein SHA von mehr als 6 mm gewählt.

Bei den desmoplastischen PEK´s wird hingegen nur bei 5 von 32 Tumoren (5,53 %) ein SHA gewählt, der kleiner als 3 mm ist. Ein SHA von 3-6 mm wird bei 18 von 32 Tumoren (56,25 %) von diesem Tumortyp gewählt. Ein entscheidender Unterschied zeigt sich allerdings darin, dass bei 9 von 32 Patienten mit einem desmoplastischen PEK (28,1 %) ein SHA von mehr als 6 mm bei einer ersten Nachexzision verwendet wird. Insgesamt zeigt sich deutlich, dass bei den desmoplastischen PEK´s ein größerer SHA auch bei der ersten Nachexzision verwendet wird.

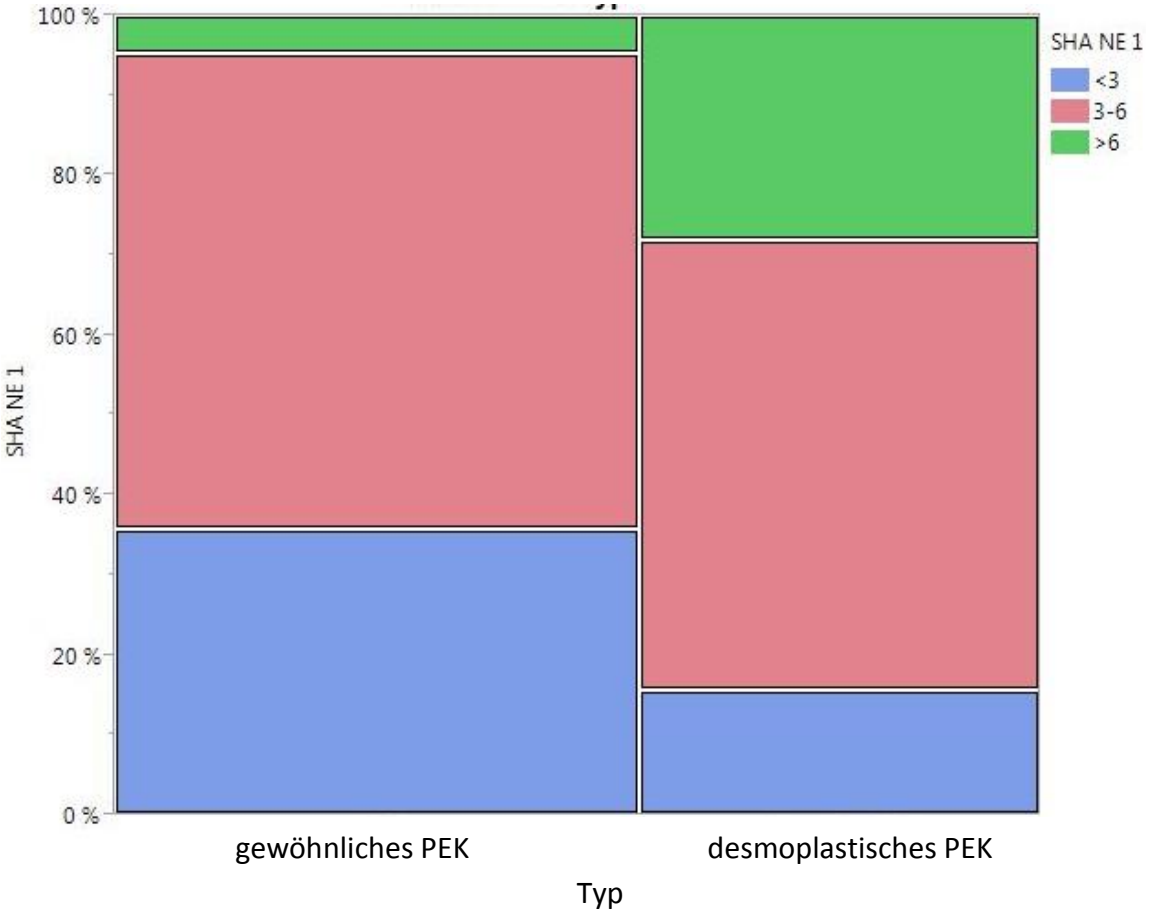

Abbildung 9: Sicherheitsabstände der ersten Nachexzision in mm

Wird anschließend der Boxplot betrachtet, zeigt sich, dass sich schon das Minimum des gewählten SHA unterscheidet. Bei den gewöhnlichen PEK´s liegt der minimal verwendete SHA bei 1 mm, bei den desmoplastischen PEK´s bei 2 mm. 21 von 42 nachresezierte gewöhnliche PEK´s (50 %) wird mit 3 mm SHA nachreseziert, das Maximum liegt bei 8 mm. Mit einem SHA bis einschließlich 8 mm werden bereits 41 von 42 der gewöhnlichen PEK´s (97,6 %) nachreseziert. Bei diesem Tumortyp gibt es nur einen Ausreißer, der 2,4 % der nachresezierten PEK´s ausmacht. Dieser wird mit einem weiteren SHA von 10 mm nachreseziert.

16 von 32 desmoplastischen PEK´s (50 %) werden mit einem SHA von bis zu 5 mm nachreseziert, bei 24 von 32 Patienten mit einem desmoplastischen PEK

(75 %) wird ein SHA von über 9 mm verwendet, was dem Maximum von 10 mm sehr nahe kommt.

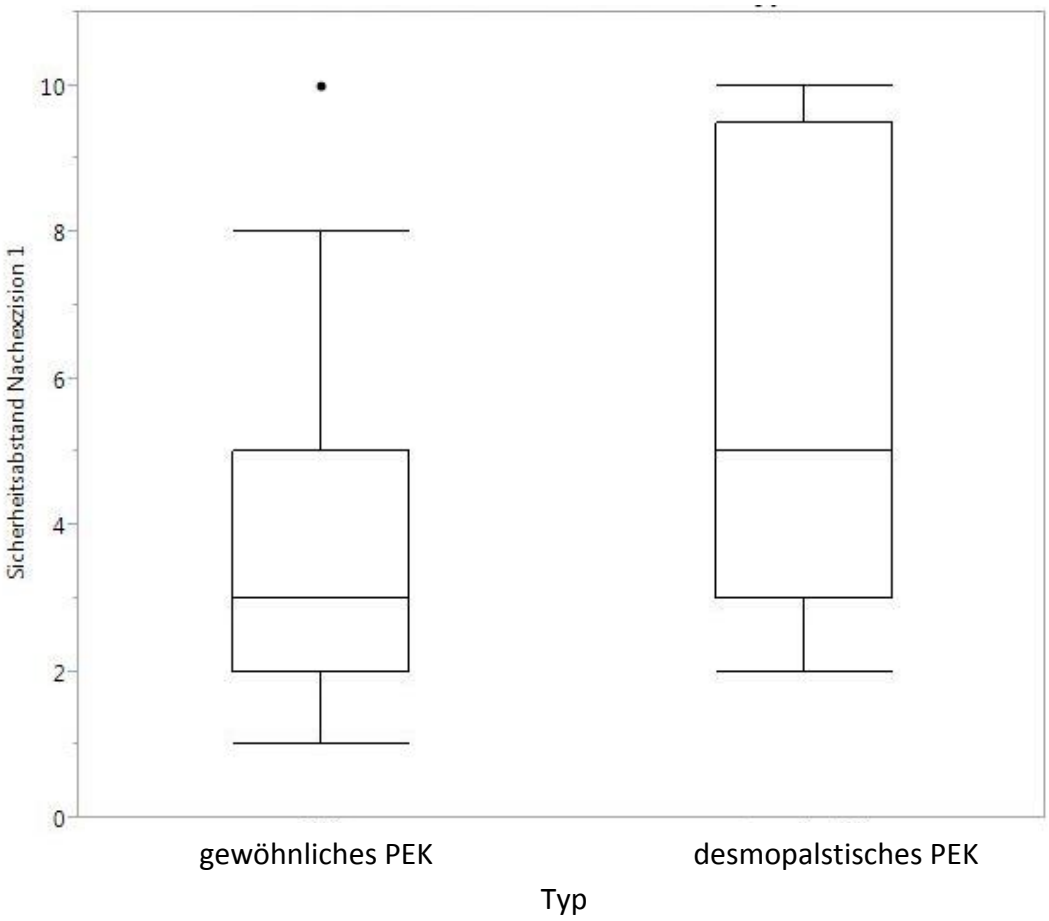

Abbildung 10: Sicherheitsabstände der ersten Nachexzision in mm

3.7.2 Sicherheitsabstände der zweiten Nachexzision

Insgesamt benötigten 13 desmoplastische - und 1 gewöhnliches PEK eine 2. NE. Dies macht 21,6 % der desmoplastischen und nur 0,4 % der gewöhnlichen PEK´s aus. Das gewöhnliche PEK wurde mit einem weiteren SHA von weniger als 3 mm nachexzidiert. Die meisten desmoplastischen PEK´s wurden bei 9 von 13 Patienten (69,1 %) mit einem weiteren SHA von 3-6 mm nachreseziert und

bei 3 von 13 Tumoren (23,1 %) wurde mit einem erneuten SHA von mehr als 6 mm nachreseziert.

Tabelle 4: Verteilung der Sicherheitsabstände der zweiten Nachexzision

	Typ	
SHA NE 2	gewöhnliches PEK	desmoplastisches PEK
<3	1	1
3-6	0	9
>6	0	3

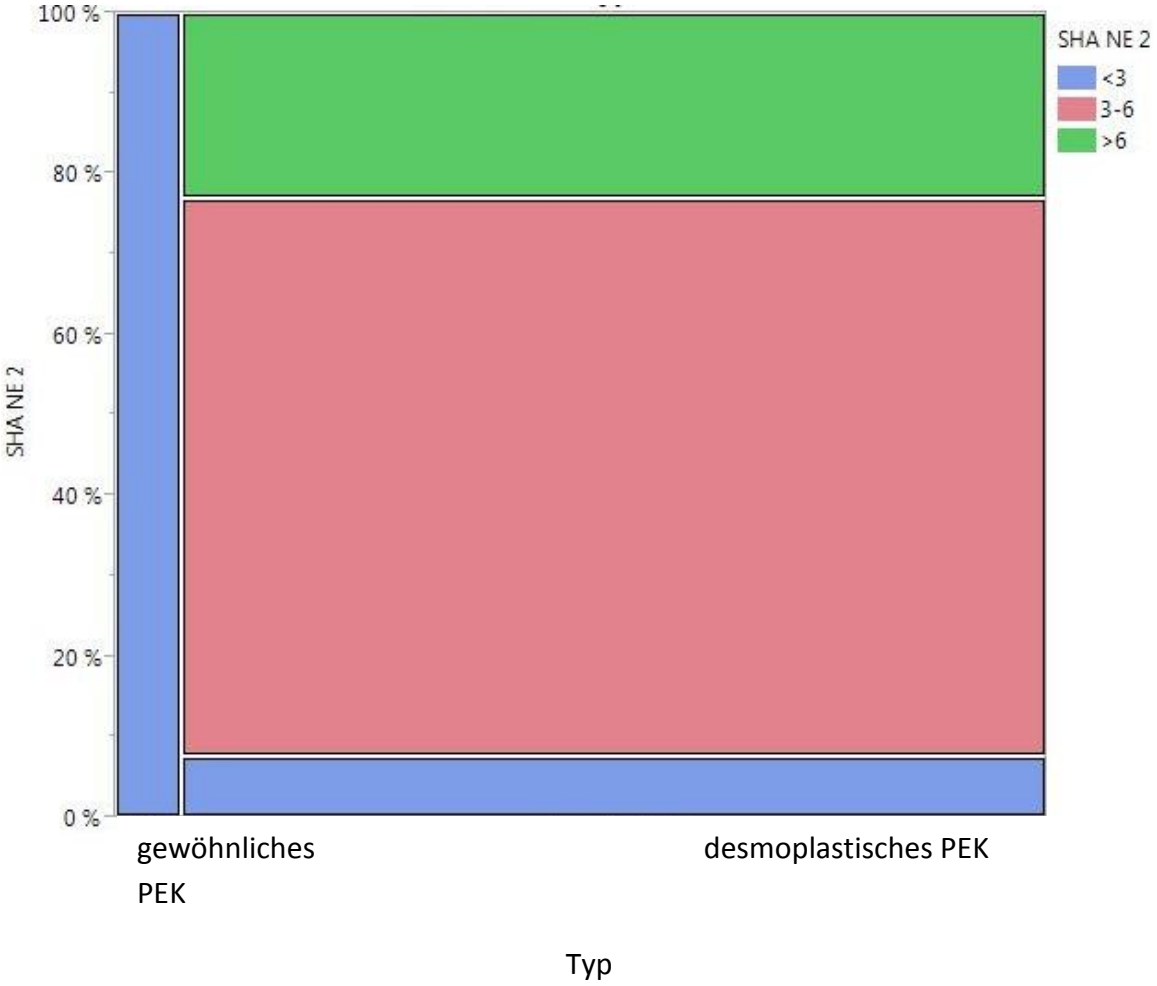

Abbildung 11: Sicherheitsabstände der zweiten Nachexzision in mm

3.7.3 Sicherheitsabstände bei weiteren Nachexzisionen

In Tabelle 4 sind die Sicherheitsabstände bei weiteren Nachexzisionen dargestellt, dabei handelt es sich ausschließlich um desmoplastische PEK´s. Insgesamt musste nur bei 6 Patienten des gesamten Patientenkollektivs (1,9 %) mehr als zwei Mal nachexzidiert werden. In den meisten Fällen wurde dabei mit einem SHA von 5 mm nachreseziert.

Tabelle 5: Sicherheitsabstände bei weiteren Nachexzisionen

	Pat 1	Pat 2	Pat 3	Pat 4	Pat 5	Pat 6
SHA NE 3	10	5	4	5	5	5
SHA NE4	5	-	5			4
SHA NE5	6	-	5			5
SHA NE6			5			HNO

3.7.4 Anzahl der Nachexzisionen

Die generelle Anzahl der Nachexzisionen unterscheidet sich zwischen den beiden Typen mit einer Signifikanz nach Pearson von $p < 0{,}001$. Bei 198 von 260 gewöhnlichen PEK´s (76,1 %) war bei der Mehrzahl der Patienten keine Nachexzision erforderlich, falls doch in den diesen Fällen aber nur eine. Bei 18 von 60 desmoplastischen PEK´s (30 %) hingegen mussten ca. zu einem Drittel keine Nachexzision durchgeführt, bei 23 von 60 Patienten (38,3 %) eine und bei insgesamt 19 von 60 Patienten sogar zwei oder mehr Nachexzisionen. Das Maximum der Anzahl der NE eines Tumors beträgt 6.

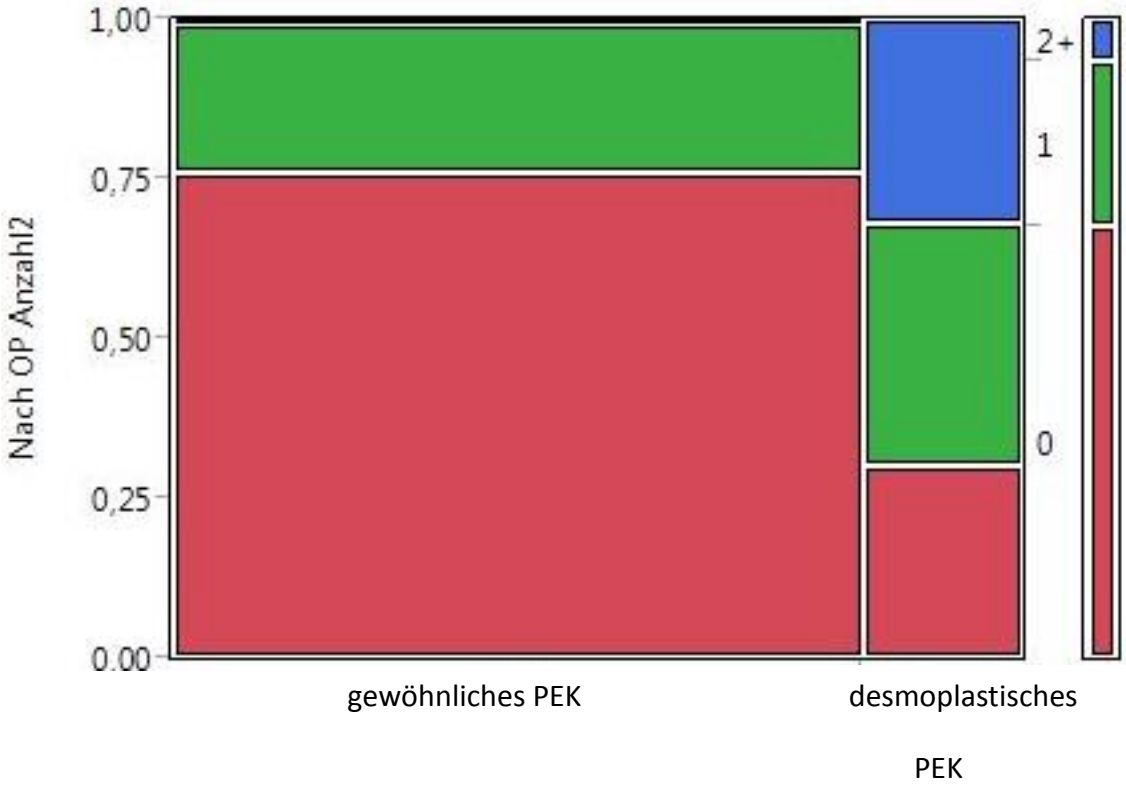

Abbildung 12: Anzahl der Nachexzisionen

Tabelle 6: Anzahl der Nachoperationen, unterschieden nach Tumortyp

	Typ	
Nach Op Anzahl	gewöhnliches PEK	desmoplastisches PEK
0	198	18
1	60	23
2	2	13
3	0	3
5	0	1
6	0	2

Zu erwähnen ist bei dieser Auswertung, dass es in der Gruppe der Patienten mit mehr als zwei Nachexzisionen insgesamt 3 Patienten gibt, die drei Nachexzisionen benötigten, einen der fünf Nachexzisionen benötigte und zwei, die sechs Nachexzisionen benötigten (Siehe hierzu Tabelle 4). Einer der beiden, die sechs Nachexzisionen benötigten, wurde für die 6. Nachexzision

bereits in die HNO Klinik verlegt, da sich der Tumor bis in den Gehörgang ausbreitete, weswegen der weitere Verlauf nicht weiter nachverfolgt werden kann. Ein anderer Patient mit sechs Nachexzisionen hatte mit einem oculocutanen Albinismus einen erheblichen Risikofaktor Wie in Tabelle 5 zu sehen ist, gehören all diese Patienten zu der Gruppe der desmoplastischen PEK´s.

3.7.5 Anzahl der ersten Nachexzisionen mit Basis

Betrachtet man die Anzahl der ersten Nachexzisionen, bei denen auch an der Basis nachexzidiert wurde, fällt auf, dass es nach Pearson mit $p < 0{,}0023$ einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Tumortypen nach Pearson mit $p < 0{,}0023$ gibt. Bei den desmoplastischen PEK´s wurde wesentlich häufiger auch an der Basis nachexzidiert, als bei den gewöhnlichen PEK´s.

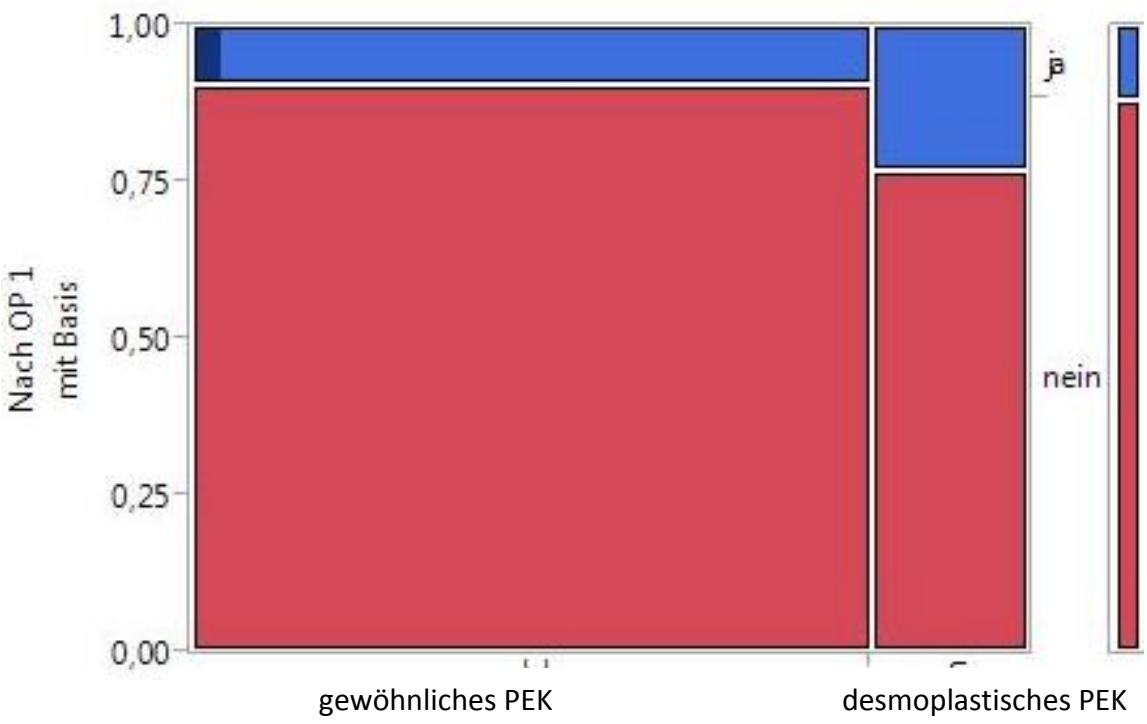

Abbildung 13: Anzahl der ersten Nachexzisionen der Plattenepithelkarzinome mit Basis

3.7.6 Anzahl der zweiten Nachexzisionen mit Basis

Dieser Zusammenhang wird auch deutlich, wenn die Anzahl der zweiten Nachexzisionen betrachtet wird: Mit einem signifikanten Unterschied von $p < 0{,}004$ wurden die desmoplastischen PEK´s häufiger ein zweites Mal auch an der Basis nachexzidiert. Keines der gewöhnlichen PEK´s, die ein zweites Mal nachexzidiert wurden, wurde auch an der Basis nachexzidiert.

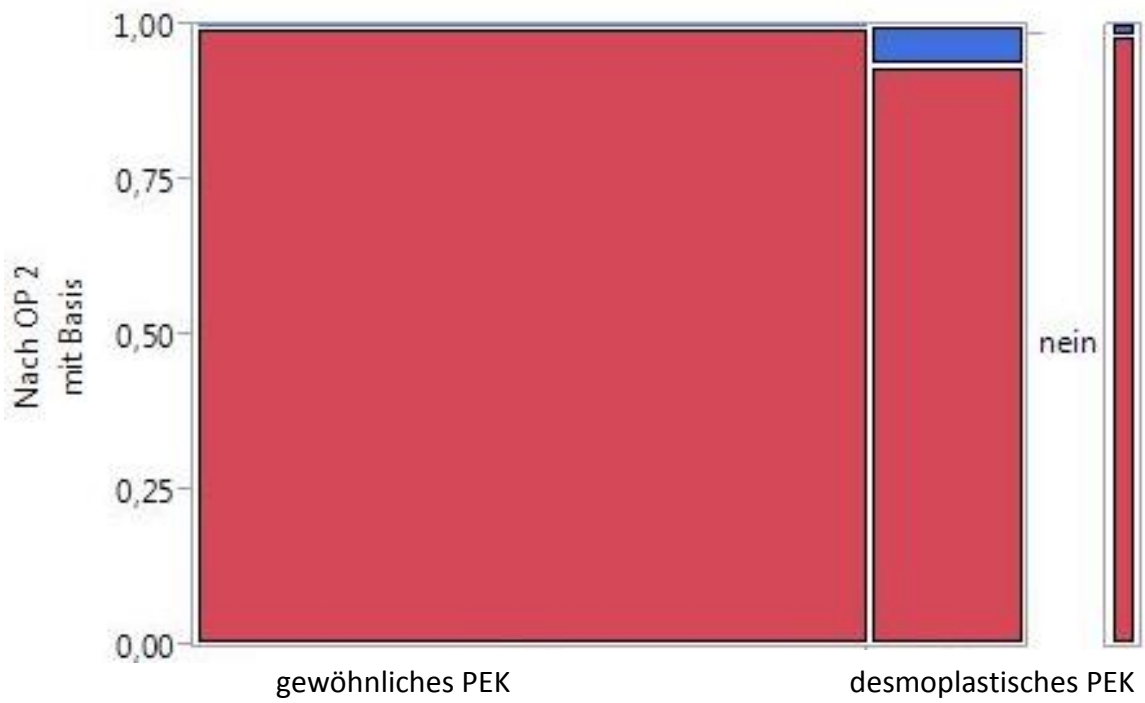

Abbildung 14: Anzahl der zweiten Nachexzisionen der Plattenepithelkarzinome mit Basis

3.8 Summen der Sicherheitsabstände

3.8.1 Gesamtsumme aller Sicherheitsabstände der Primär- und der Nachexzisionen bis R0

Die Summe aller Sicherheitsabstände bis zu einer R0 Resektion wurde nach folgender Formel berechnet:

$$SHA + \text{SHA NE1} + \text{SHA NE2} + \text{SHA von weiteren NE} = \text{Summe aller SHA bis R0}$$

Bei 129 von 258 gewöhnlichen PEK´s (50 %) wurde ein SHA in der Summe von 3 mm verwendet. Bei den desmoplastischen PEK´s wurde bei 30 von 60 Tumoren (50 %) ein SHA in der Summe von 8,5 mm verwendet. Der Sicherheitsabstand beträgt insgesamt, wie auch bei den Auswertungen der anderen SHA´s Parameter, für die desmoplastischen PEK´s mehr, als für die gewöhnlichen PEK´s. In der Summe konnten 251 von 258 gewöhnlichen PEK´s (97,3 %) mit einem SHA von insgesamt 10 mm R0 reseziert werden. Die verbleibenden 7 dieser Art der Tumoren (2,7 %) benötigten einen SHA von insgesamt bis zu 20 mm und bilden damit die Gruppe der Ausreißer. Bei den desmoplastischen PEK´s konnten dagegen 54 von 60 Tumoren (90 %) mit einem SHA von in der Summe 21 mm R0 reseziert werden. Wie bereits oben erwähnt, gibt es bei den desmoplastischen PEK´s einige Tumore, die bis zu 6 NE benötigten. Diese 6 Tumore sind eher die Seltenheit und bilden mit 10 % die Gruppe der Ausreißer. Diese benötigen in einigen Fällen einen SHA von insgesamt 51 mm bis zur R0 Resektion. Bei dieser Auswertung wurden die endgültig nur R1 resezierten Tumore ausgeschlossen.

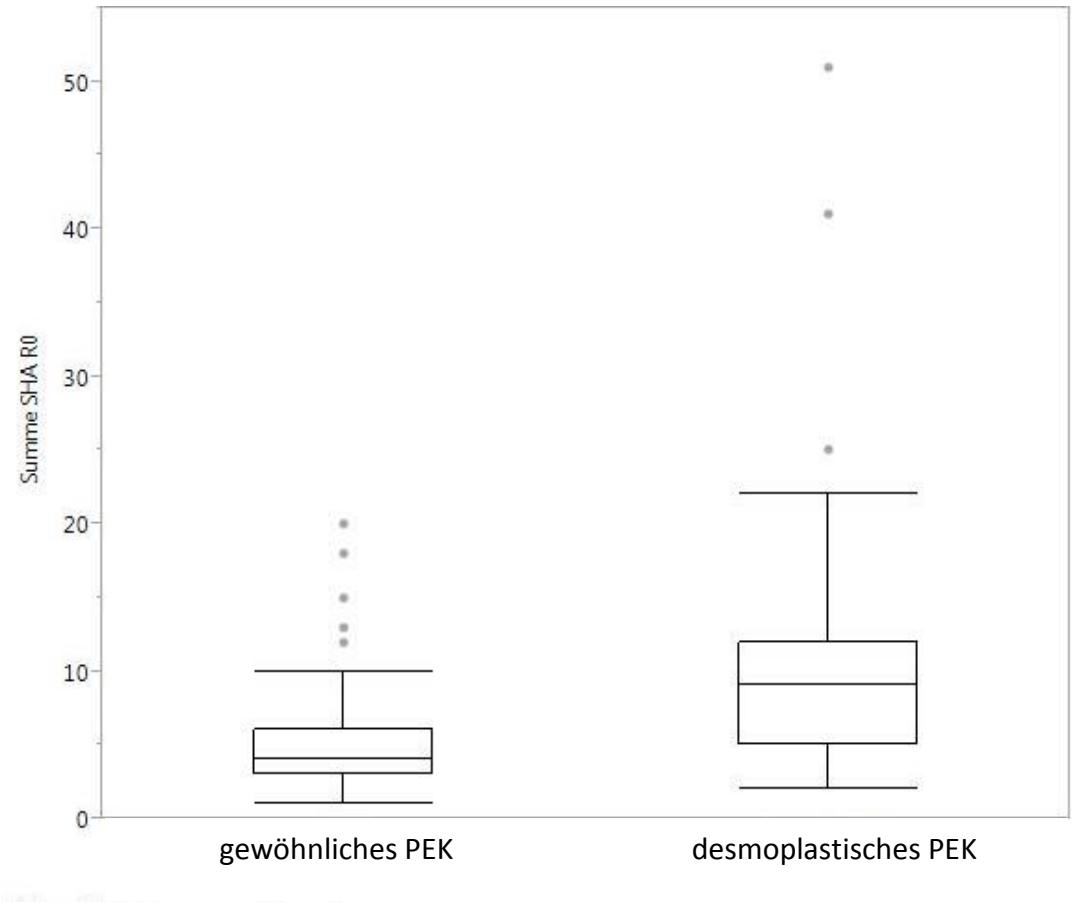

Abbildung 15: Summe aller SHA in mm bis zur R0 Resektion, unterschieden nach Tumortyp

3.8.2 Gesamtsumme der Sicherheitsabstände bezogen auf die Tumorgröße (<20 mm und ≥ 20 mm)

Insgesamt sind 165 von 320 PEK´s (51,6 %) der Gruppe der kleineren Tumore zuzuordnen und 155 von 320 Tumore der Gruppe der größeren PEK´s zuzuordnen. Davon sind 143 von 260 gewöhnlichen PEK´s (55 %) kleiner als 20 mm und 117 von 260 (45 %) ≥ 20 mm. Bei den desmoplastischen PEK´s gehören 22 von 60 Tumoren (36,7 %) zu den kleineren Tumoren und 38 von 60 (63,3) zu den größeren Tumoren.

Auf der unten stehenden Abbildung wird deutlich, dass Tumoren, die eine Größe von weniger als 20 mm besitzen, insgesamt auch mit weniger

Sicherheitsabstand reseziert wurden, als Tumore deren Durchmesser 20 mm oder mehr beträgt. Bei 83 von 165 kleineren Tumore (50 %) wurde ein SHA von 4 mm, mindestens aber ein SHA von 1 mm, verwendet. Insgesamt konnten 151 von 165 Tumoren mit einem Durchmesser < 20 mm (92,1 %) mit einem SHA von 8 mm R0 reseziert werden. Auch bei den kleineren Tumoren sind 13 Ausreißer (7,9 %) zu erwähnen, die durch mehrmalige NE einen SHA von insgesamt 20 mm benötigten, um R0 reseziert zu werden.

Auch bei den größeren Tumoren wurde ein SHA von mindestens 1 mm verwendet. Bei 78 von 155 der Tumoren mit einer Tumorgröße von > 20 mm (50 %) wurde allerdings eine Summe von 6 mm benötigt, um R0 zu resezieren. Bei diesem SHA konnten schon 124 von 165 kleineren Tumore (75 %) R0 exzidiert werden. Mit einem SHA von 10 mm können 116 von 155 großen Tumore (75 %) R0 reseziert werden. Bei einem SHA von in der Summe 15 mm konnten 146 von 155 der größeren Tumore (94,2 %) R0 reseziert werden. Einige Ausreißer, die 9 von 155 der größeren Tumore (5,8 %) ausmachen, benötigten einen SHA von 51 mm.

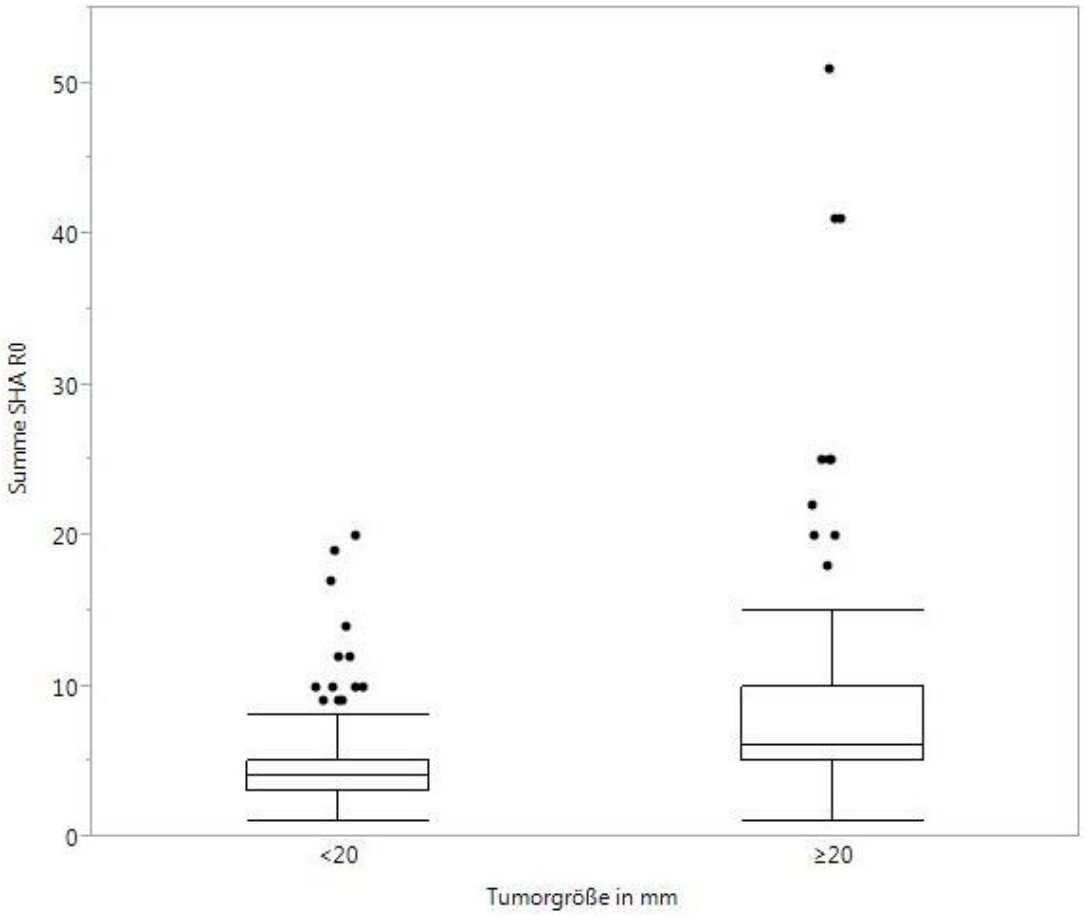

Abbildung 16: Summe der SHA in mm bis R0, unterschieden nach Tumorgröße (<20 mm vs ≥20 mm)

3.9 Lokalisationen

Die Lokalisationen der Primärtumoren sind bei beiden Typen ähnlich und unterscheiden sich nur wenig. Bei beiden Typen ist die Lokalisation im Gesicht am häufigsten. Diese umfasst die Lokalisationen an Augen, Mund, Ohren und Nase, sowie Wange, Stirn und Schläfe. In Tabelle 2 sind die Lokalisationen detaillierter aufgeführt. Es wird deutlich, dass die Lokalisation am Kopf bei insgesamt 71 von 319 Patienten (22,26 %) die häufigste ist. Im Bereich des Gesichts ist die Lokalisation an Schläfe oder Stirn die Häufigste. Die wenigsten Tumoren befanden sich an Hals oder Rumpf. Diese beiden Lokalisationen

konnten nur bei 5 von 319 Patienten (1,7 %), bzw. bei 8 von 319 Patienten (2,5 %) beobachtet werden.

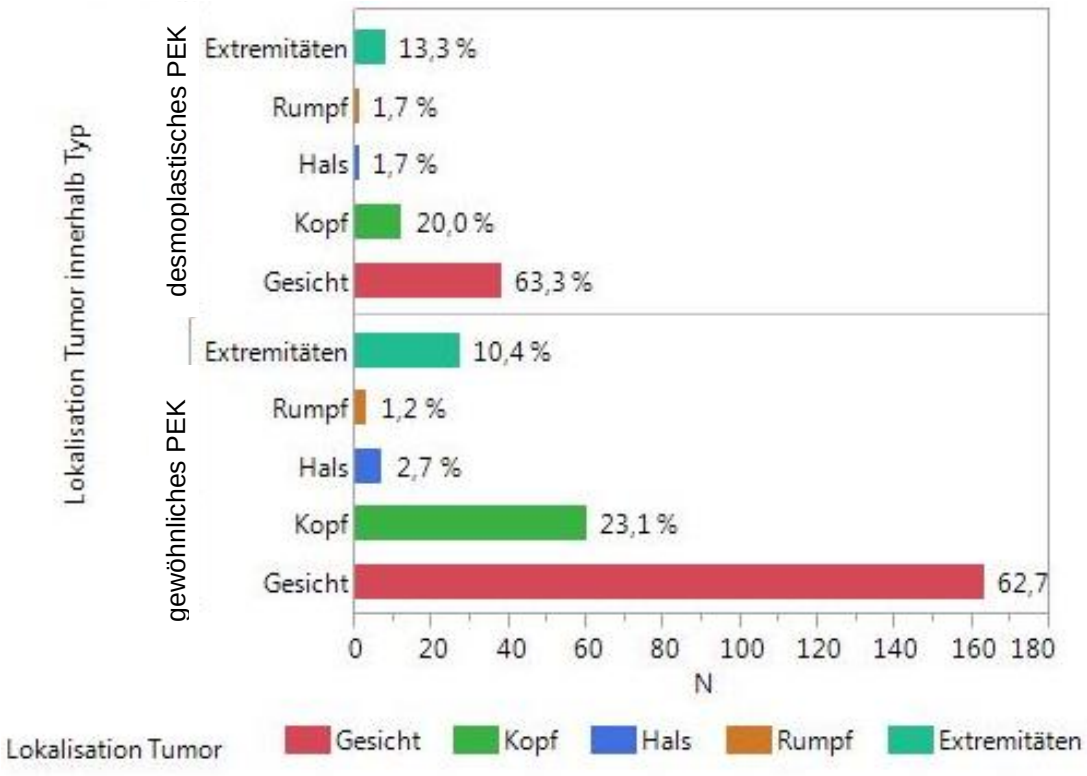

Abbildung 17: Verteilung der Lokalisationen der Plattenepithelkarzinome, unterschieden nach Tumortyp

Tabelle 7: Häufigkeiten der Lokalisationen der Plattenepithelkarzinome insgesamt

Lokalisation	Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
Nase	35	10,97 %
Ohr	53	16,61 %
Wange	28	8,78 %
Schläfe/Stirn	61	19,12 %
Mund	15	4,70 %
Gesicht	9	2,82 %
Hals	8	2,51 %
Kopf	71	22,26 %
Rumpf	4	1,25 %
Extremitäten	35	10,97 %

3.9.1 Lokalisationen der ersten Nachexzision entsprechend der Uhrzeiten

Bei der Auswertung wo, wie oft und an welchen Stellen nachexzidiert werden musste, wurden die Stellen vorab in Uhrzeiten unterteilt. Die Einteilung 0,25, 0,5, 0,75 und 1 bezieht sich darauf, ob die Exzisionsstellen in nur einem, zwei oder drei Quadranten des Kreises lagen oder, ob in allen vier Quadranten nachexzidiert werden musste. Sie bezieht sich nicht darauf, wie oft innerhalb des Kreises nachexzidiert wurde.

Die beiden Tumortypen unterscheiden sich nicht signifikant in der Lokalisation der ersten Nachexzision. Am häufigsten wurde bei den gewöhnlichen PEK´s in nur einem Quadranten nachexzidiert, was in etwa einem Viertel eines Kreises entspricht. Am wenigsten wurde in einem Areal von drei Quadranten nachexzidiert, entweder zusammenhängend oder mehrfach. Dieser Aspekt wurde unter dem Punkt 3.9.2 Art der Nachexzision ausgewertet. Die desmoplastischen PEK`s wurden am häufigsten in allen vier Quadranten nachexzidiert, am wenigsten ebenfalls in drei Quadranten.

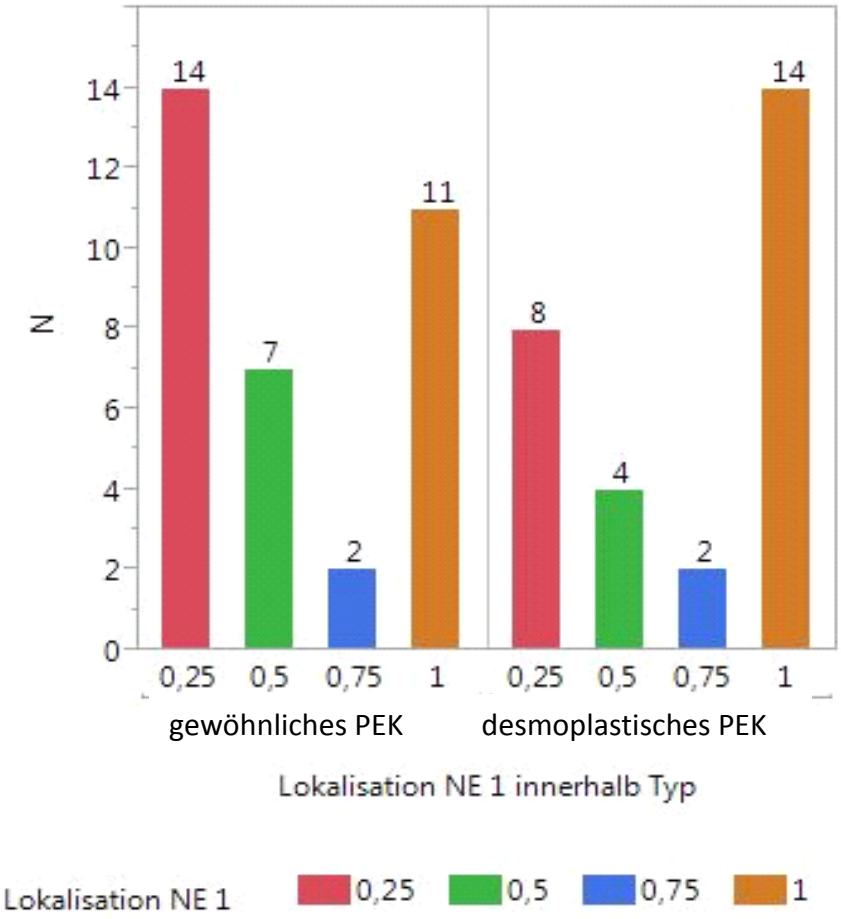

Abbildung 18: Lokalisation der ersten Nachexzision

3.9.2 Art der ersten Nachexzision

Die Art der Nachexzision wurde in breit, multiple und schmal eingeteilt. Dabei bedeutet schmal, dass nur bei einer Uhrzeit nachexzidiert wurde, beispielsweise bei 1-2 Uhr. Multiple bedeutet eine Nachexzision an mindestens drei Uhrzeiten, die nicht zusammenhängend sind. Beispielsweise bei 2-3 Uhr, 6 - 7 Uhr und 10 - 12 Uhr. Eine breite Nachexzision schließt alle ein, die an zwei zusammenhängenden Uhrzeiten nachexzidiert wurden. Beispielsweise bei 1 - 4 Uhr.

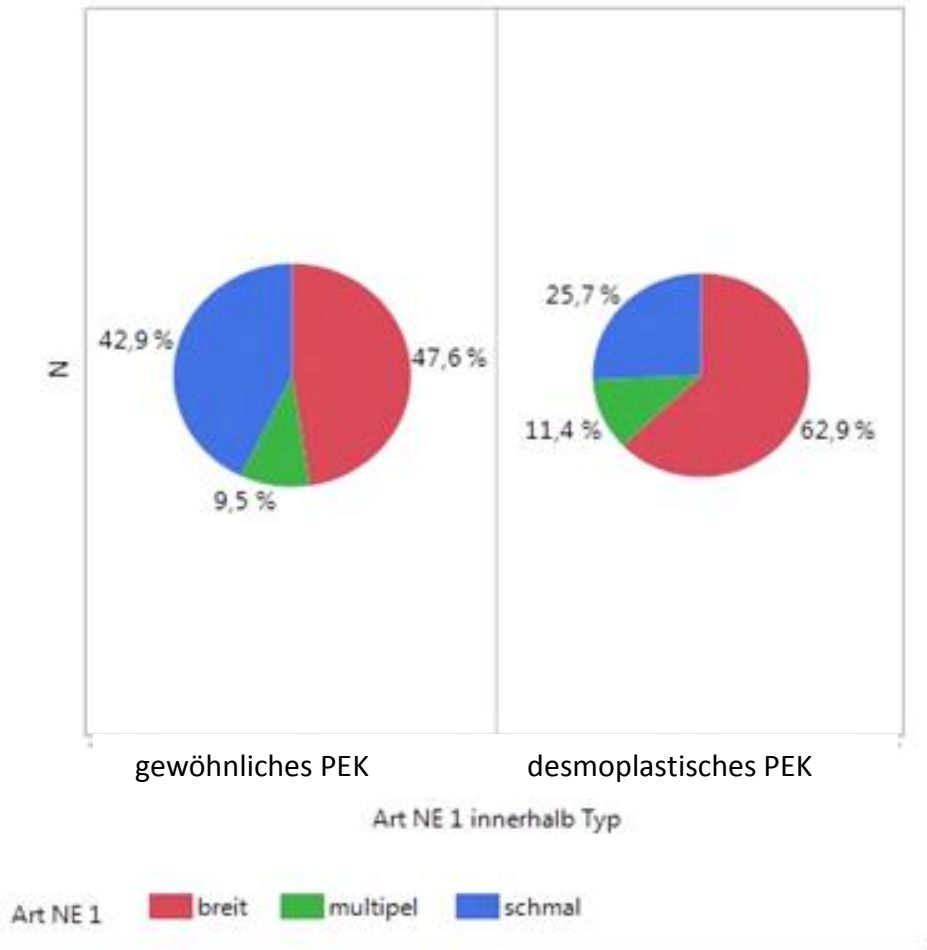

Abbildung 19 : Verteilung von Art und Typ der ersten Nachexzision

3.9.3 Lokalisation der zweiten Nachexzision

Auch bei den Lokalisationen der zweiten Nachexzision zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Typen. Allerdings zeigt sich deutlich, dass die PEK´s beide mehrheitlich komplett nachexzidiert wurden. Im Gegensatz dazu wurde bei den desmoplastischen PEK´s an den Stellen nachexzidiert, an denen sich noch tumorpositive Areale befanden. Wenn dies nicht in allen vier Quadranten lag, waren meistens nur noch in einem Quadranten tumorpositive Areale, die nachexzidiert werden mussten.

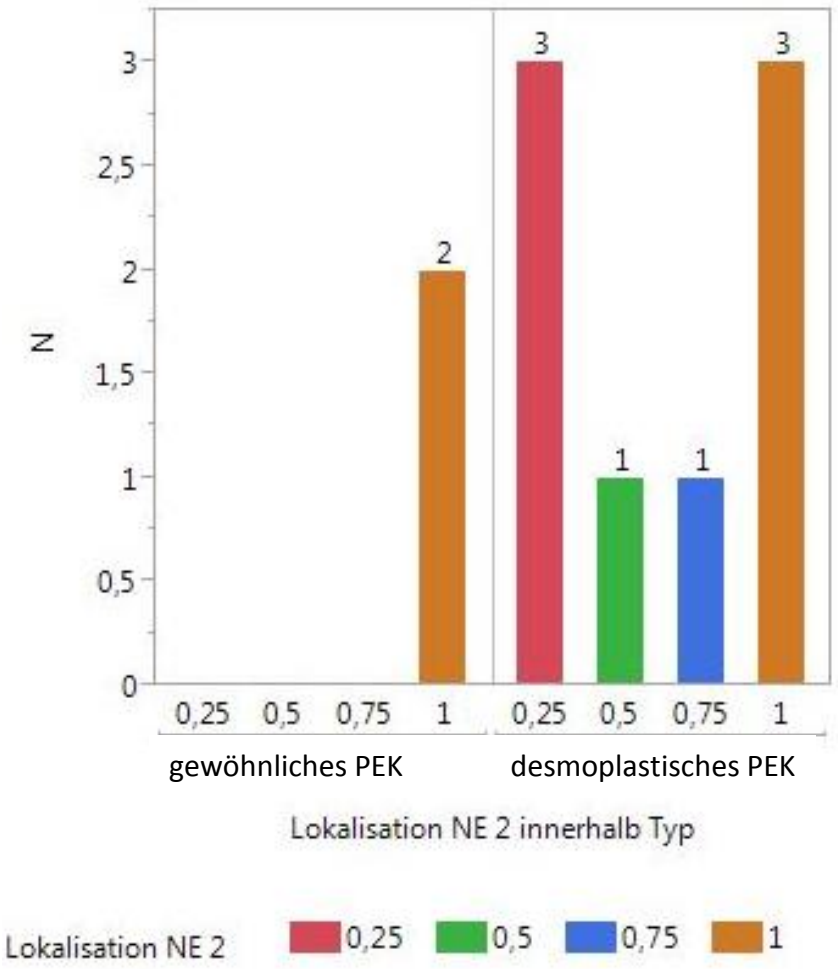

Abbildung 20: Lokalisationen der zweiten Nachexzisionen

3.9.4 Art der zweiten Nachexzision

Bei der zweiten Nachexzision wurde das normale PEK nur noch breit nachexzidiert. Die desmoplastischen PEK´s wurde am häufigsten ebenfalls breit nachexzidiert, gefolgt von schmal und am wenigsten multipel.

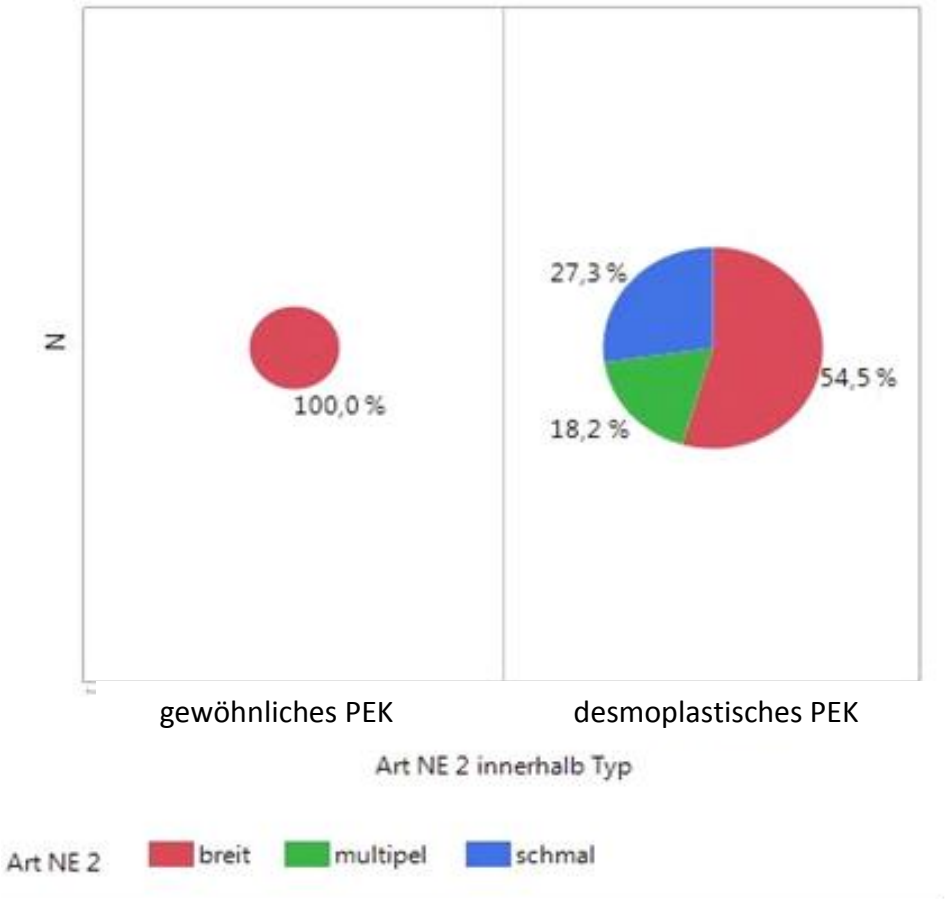

Abbildung 21: Art der zweiten Nachexzision bezogen auf die beiden Tumortypen

3.10 Lokalrezidive

3.10.1 Lokalrezidive bezüglich gewöhnlicher und desmoplastischer Typ

Die Rezidivrate unterscheidet sich nach Pearson mit $p < 0{,}001$ signifikant zwischen den beiden Typen. 16 von 60 Patienten mit einem desmoplastischen PEK (26,7 %) entwickelten viel häufiger Rezidive, im Vergleich zu den Patienten, mit einem gewöhnlichen PEK. Bei diesen liegt die Rezidivrate bei 13 von 260 Patienten, was 5 % der gewöhnlichen PEK´s ausmacht.

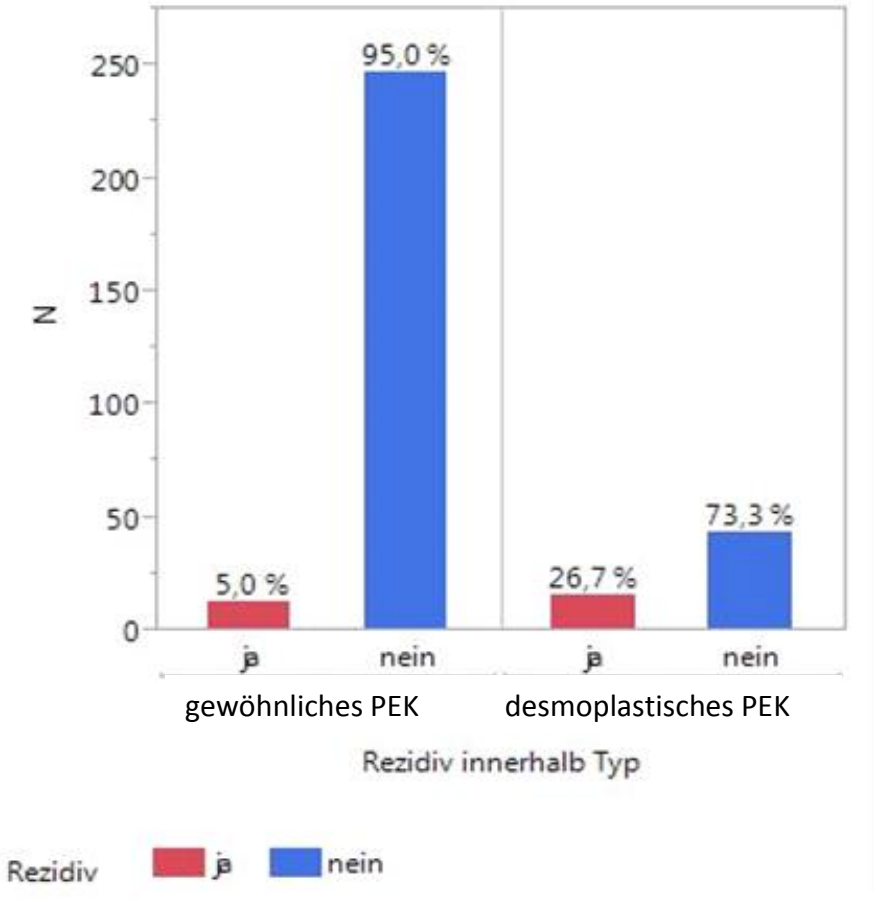

Abbildung 22: Rezidivrate der beiden Tumortypen im Vergleich

3.10.2 Lokalrezidive bezüglich des Malignitätsgrades (G1,2 versus G3)

In Tabelle 7 Ist zu erkennen, dass beim gewöhnlichen PEK die Rezidivrate ziemlich konstant bei ca. 5 % in jeder der drei Gradinggruppen liegt. Beim desmoplastischen PEK hingegen nimmt die Rezidivrate mit dem Grading zu. Während in der G1 Gruppe 7 von 35 Patienten (20 %) ein Rezidiv entwickelten, kommen in der G2 Gruppe schon bei 2 von 4 Patienten (50 %) Rezidive vor. Die Rezidvrate der desmoplastischen G3 Gruppe liegt bei 2 von 5 Patienten (40 %).

Tabelle 8: Lokalrezidivrate der beiden Tumortypen, unterschieden nach der Gradingkategorie

		Rezidiv			
		ja		nein	
Grading	Typ	Anzahl	%	Anzahl	%
1	gewöhnliches PEK	6	4,48 %	128	95,52 %
	desmoplastisches PEK	7	20,00 %	28	80,00 %
2	gewöhnliches PEK	2	5,26 %	36	94,74 %
	desmoplastisches PEK	2	50,00 %	2	50,00 %
3	gewöhnliches PEK	1	4,17 %	23	95,83 %
	desmoplastisches PEK	2	40,00 %	3	60,00 %

3.10.3 Lokalrezidive und Geschlechtsverteilung

Die Männer stellen insgesamt den größeren Anteil der betroffenen Patienten dar. Dies spiegelt sich auch bei der Auswertung der Rezidive wieder. Unter den Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, waren insgesamt 21 von 29 männlich (72,4 %) und nur 8 von 29 weiblich (27,6 %). Es zeigt sich, dass 9,7 % der Männer und 7,8 % der Frauen ein Rezidiv entwickelten. Wird die Datenlage bezügliche der Tumortypen weiter aufgeteilt, zeigt sich, dass bei den gewöhnlichen PEK´s 10 von 174 Männern (5,7 %) ein Rezidiv entwickelten. Bei den Frauen mit einem gewöhnlichen PEK entwickelten 3 von 86 (3,5 %) ein Rezidiv. Bei den desmoplastischen PEK´s liegt die Rezidivrate bei beiden Geschlechtern höher: Bei den Männer entwickelten 11 von 43 Patienten (25,6 %) und bei den Frauen 5 von 17 Patientinnen (29,4 %) ein Rezidiv.

Tabelle 9: Rezidive bezogen auf das Geschlecht und unterschieden nach Typ

Typ	Geschlecht	Rezidiv	N
gewöhnliches PEK	m	ja	10
		nein	164
	w	ja	3
		nein	83
desmoplastisches PEK	m	ja	11
		nein	32
	w	ja	5
		nein	12

3.10.4 Lokalrezidive in Abhängigkeit vom Alter

Das Auftreten von Rezidiven innerhalb der Altersklassen, ähnelt dem generellen Auftreten der Tumore und die Rezidivraten liegen nahe beieinander. In der Altersklasse 69 und jünger beträgt die Rezidivrate mit 3 von 39 Patienten 7,69 %. In der Altersklasse 70-79 kommen bei 10 von 114 Patienten (8,77 %) rezidive vor und in der Altersklasse 80-89 bei 12 von 123 Patienten (9,76 %). In diesen beiden Altersklassen sind auch die meisten Tumore zu finden. Insgesamt machen diese beiden Klassen 267 von 320 Patienten (84 %) aus. Auch in der Altersklasse 90 und älter kommen bei 4 von 44 Patienten (9,09 %) Rezidive vor, allerdings wird diese Gruppe von weniger Patienten gebildet.

Tabelle 10: Rezidivrate innerhalb der Altersklassen

	Rezidiv			
	ja		nein	
Altersklassen	N	Relative Häufigkeit	N	Relative Häufigkeit
69 und jünger	3	7,69 %	36	92,31 %
70-79	10	8,77 %	104	91,23 %
80-89	12	9,76 %	111	90,24 %
90 und älter	4	9,09 %	40	90,91 %

3.10.5 Lokalrezidive im Zusammenhang mit dem größten Tumordurchmesser

Wird die Rezidivrate bezüglich dem größten Tumordurchmesser des Primärtumors betrachtet, fällt auf, dass die 247 von 320 Primärtumoren der gewöhnlichen PEK´s, die kein Rezidiv entwickelten (95 %), ein Maximum von ca. 50 mm haben, wohingegen 13 von 260 der Primärtumore der gewöhnlichen PEK´s mit Rezidivierung (5 %) ein Maximum von ca. 40 mm erreichen. Der minimale Durchmesser der gewöhnlichen PEK´s, die später rezidivieren, liegt allerdings mit ca. 10 mm höher. Im Median sind die Tumore ca. 18 mm groß, 10 von 13 gewöhnlichen PEK´s mit Rezidiv (75 %) haben einen Durchmesser von bis zu 24 mm, 185 von 247 gewöhnlichen PEK´s ohne Rezidiv (75 %) erreichen einen Durchmesser von bis zu 28 mm. Zudem gibt es viele Ausreißer mit einem größeren Tumordurchmesser ohne Rezidivbildung.

Bei den desmoplastischen PEK´s fällt auf, dass sie insgesamt eine größere Streuung aufweisen: Der Maximalwert der desmoplastischen Primärtumore, die ein Rezidiv bilden (16 von 60, 26,6 %), liegt bei ca. 74 mm, 12 von 16 Tumoren (75 %) erreichen einen Tumordurchmesser von bis zu 52 mm. 8 von 16 desmoplastischen PEK´s (50 %), die rezidivierten, erreichen einen Tumordurchmesser von bis zu 24 mm. Der minimale Tumordurchmesser liegt bei nur 8 mm. Demgegenüber sind die desmoplastischen PEK´s, die kein Rezidiv bilden (44 von 60, 73,3 %) insgesamt kleiner: Der Maximalwert liegt bei 54 mm, 33 von 44 Tumoren (75 %) erreichen einen Durchmesser von 40 mm. Die Hälfte dieser Tumore, folglich 22 sind bis zu 28 mm groß. Das Minimum liegt bei dieser Konstellation bei 8 mm und ist folglich identisch mit den desmoplastischen PEK´s, die ein Rezidiv bilden. Allerdings gibt es auch einige Ausreißer, die trotz eines großen Tumordurchmessers kein Rezidiv bildeten. Insgesamt wirkt sich ein größerer Tumordurchmesser nicht signifikant auf die Rezidivierung aus.

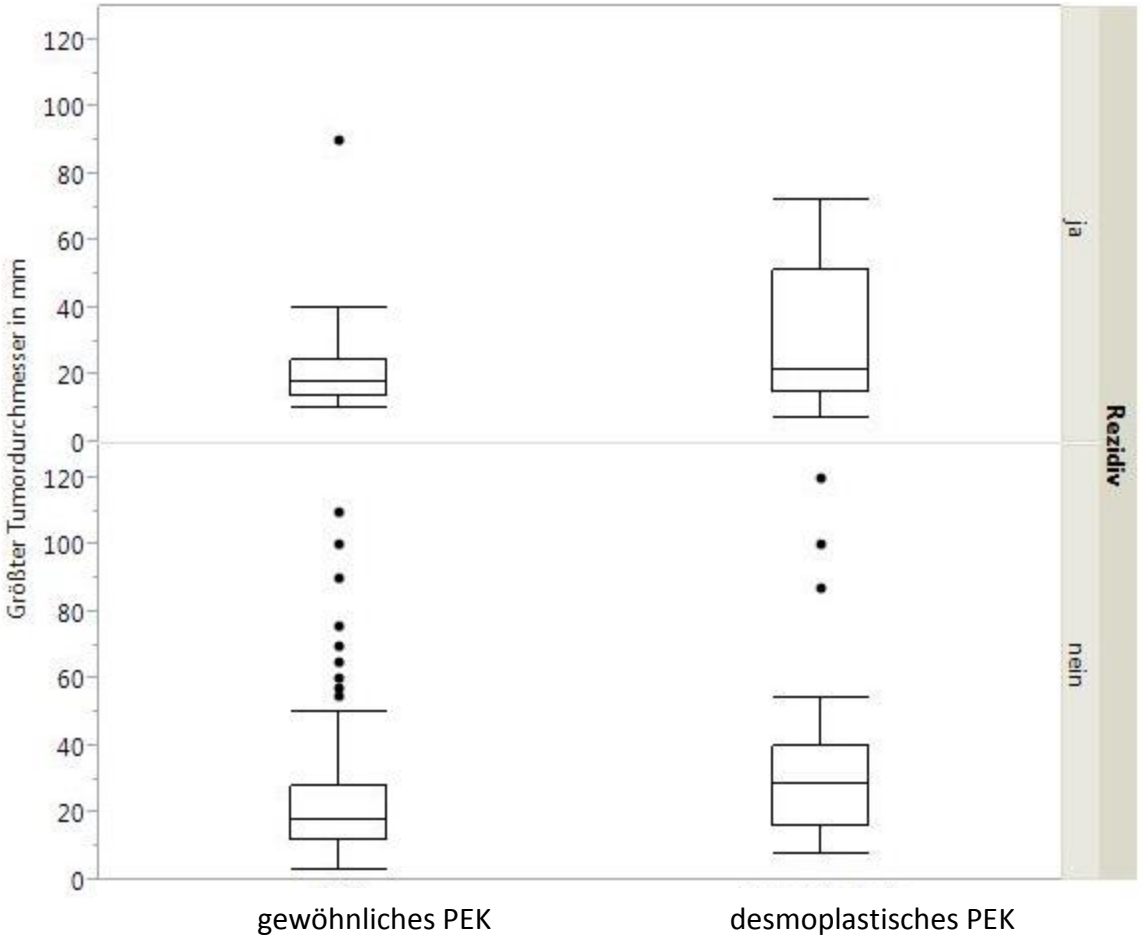

Abbildung 23: Zusammenhang zwischen Lokalrezidiven und dem größten Tumordurchmesser, unterschieden nach Tumortyp

3.10.6 Lokalrezidive bezogen auf den Tumordurchmesser (<20 mm vs.≥ 20 mm)

Wird der Zusammenhang zwischen Lokalrezidiven und dem Tumordurchmesser weiter aufgeteilt in Tumoren die einen Durchmesser von < 20 mm bzw. ≥ 20 mm erreichen, zeigt sich, dass bei den kleineren Tumoren 13 von 165 (7,9 %) ein Rezidiv entwickelten. Bei den größeren Tumoren liegt die Rezidivrate nur leicht höher: Es entwickelten16 von 155 Patienten (10,3 %) ein Rezidiv.

Tabelle 11: Rezidivrate unterschieden nach dem Tumordurchmesser (<20 mm vs. ≥ 20 mm)

	Tumorgröße ≥ 20 mm		Tumorgröße < 20 mm	
Rezidiv	N	relative Häufigkeit	N	relative Häufigkeit
ja	16	10,3 %	13	7,9 %
nein	139	89,7 %	152	92,1 %

Unterteilt man die Tumoren weiter in die beiden Tumortypen, zeigt sich, dass bei den gewöhnlichen PEK´s mit einer Tumorgröße > 20 mm 7 von 143 Patienten (4,9 %) ein Rezidiv entwickeln. Bei den desmoplastischen Tumoren mit dieser Größe entwickelten 6 von 22 Patienten (27,3 %) ein Rezidiv.

Tabelle 12: Rezidivrate bei einem Tumordurchmesser < 20 mm, unterschieden nach Typ

	Typ			
	PEK		desmoplastisch	
	Tumorgröße < 20 mm		Tumorgröße < 20 mm	
Rezidiv	N	relative Häufigkeit	N	relative Häufigkeit
ja	7	4,9 %	6	27,3 %
nein	136	95,1 %	16	72,7 %

Die gewöhnlichen PEK´s mit einem Tumordurchmesser ≥ 20 mm haben im Vergleich zu den kleineren Tumoren eine ähnliche Rezidivrate. Bei diesen entwickeln 6 von 117 Patienten (5,1 %) ein Rezidiv. Dieser Zusammenhang wird auch bei den desmoplastischen PEK´s deutlich: Bei den größeren desmoplastischen PEK´s entwickeln 10 von 38 Patienten (26,3 %) ein Rezidiv.

Tabelle 13: Rezidivrate bei einem Tumordurchmesser ≥20 mm, unterschieden nach Typ

	Typ			
	PEK		desmoplastisch	
	Tumorgröße ≥ 20 mm		Tumorgröße ≥ 20 mm	
Rezidiv	N	relative Häufigkeit	N	relative Häufigkeit
ja	6	5,1 %	10	26,3 %
nein	111	94,9 %	28	73,7 %

3.10.7 Lokalrezidive in Zusammenhang mit der Risikogruppe (Eingeteilt nach der Tumordicke)

Werden die Lokalrezidive in den Risikogruppen insgesamt betrachtet, fällt auf, dass 52 von 261 PEK´s (19,9 %) zu der Gruppe der no risk Tumore zählen und von dieser Gruppe 3 Tumoren (5,8 %) rezidivieren. Mit 147 von 261 Tumoren (56,3 %) gehören die meisten Tumore zu der Gruppe der low risk Tumore, von diesen rezidivieren 13 (8,8 %). Zur high risk Gruppe werden 62 von 261 Tumoren (23,75 %) gerechnet, in dieser kommt es bei 9 von 62 Patienten (2,45 %) zu einem Rezidiv. Im Verhältnis, kommt es in der high risk Gruppe zu den meisten Rezidiven.

Tabelle 14: Lokalrezidive bezogen auf die Risikogruppen insgesamt

	Rezidiv					
	ja			nein		
Risikogruppen	**Absolute Häufigkeit**	**Relative Häufigkeit**		**Absolute Häufigkeit**	**Relative Häufigkeit**	
high risk	9	14,52 %		53	85,48 %	
low risk	13	8,84 %		134	91,16 %	
no risk	3	5,77 %		49	94,23 %	

Im Folgenden werden diese Ergebnisse nach den beiden Tumortypen aufgeteilt und einzeln ausgewertet: Die meisten Rezidive entfallen bei den gewöhnlichen PEK´s mit 8 von 121 (6,6 %) auf die low risk Gruppe (Tumordicke 2,1-5.9 mm). Erstaunlich ist, dass in der low risk Gruppe häufiger Rezidive vorkommen, als in der high risk Gruppe (Tumordicke ≥ 6 mm), in der bei 2 von 43 Patienten (4,6 %) ein Rezidiv auftrat. Der Unterschied der beiden Risikogruppen der gewöhnlichen PEK´s ist allerdings nicht signifikant.

Bei den desmoplastischen PEK´s rezidivieren in der high risk Gruppe 7 von 19 Tumoren (36,8 %), in der low risk Gruppe dagegen 5 von 26 (19,2 %). Bei beiden Tumortypen kommen in der no risk Gruppe (Tumordicke ≤ 2 mm) die wenigsten Rezidive vor, allerdings werden bei den desmoplastischen PEK´s nur insgesamt 8 Tumore zu dieser Gruppe gerechnet, wovon 3 rezidivierten (37,5 %). Die Tumore, die nicht genau einer Risikogruppe zugeordnet werden konnten, weil die Tumordicke nicht exakt angegeben war, wurden bei dieser Auswertung ausgeschlossen. Die Patienten, die mehr als 2 Nachexzisionen benötigten gehören zu der high risk Gruppe der desmoplastischen PEK´s.

Tabelle 15: Rezidivrate innerhalb der Risikogruppen

		Rezidiv				
		ja		nein		
Typ	Risikogruppen	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl
gewöhnliches PEK	high risk	2	4,65 %	41	95,35 %	43
	low risk	8	6,61 %	113	93,39 %	121
	no risk	0	0,00 %	44	100,00 %	44
desmoplastisches PEK	high risk	7	36,84 %	12	63,16 %	19
	low risk	5	19,23 %	21	80,77 %	26
	no risk	3	37,50 %	5	62,50 %	8

3.10.8 Lokalrezidive im Zusammenhang mit dem Sicherheitsabstand der Primärexzision

Wird Die Rezidivrate im Zusammenhang mit dem SHA der Primärexzision nach den beiden Tumortypen getrennt betrachtet, fällt auf, dass die desmoplastischen PEK´s eine höhere Rezidivrate aufweisen. Die Rezidivrate bei einem SHA von 5 mm bei den gewöhnlichen PEK`s liegt bei 5 von 62 (8 %) und bei den desmoplastischen PEK´s bei 2 von 18 (11,11 %). Bei einem SHA von 6 - 9 mm liegt die Rezidivrate bei den gewöhnlichen PEK´s bei 1 von 9 Patienten(11,11 %), bei den desmoplastischen PEK´s bei 1 von 6 Patienten

(16,67 %). Auffallend ist jedoch, dass bei einem SHA von 10 mm die desmoplastischen PEK´s mit 5 von 12 (41,67 %) die höchste Rezidivrate aufweisen und bei den gewöhnlichen PEK´s nur noch 1 von 25 Patienten (3,45 %) ein Rezidiv entwickelte. Bei einem SHA von >10 mm entstehen bei den gewöhnlichen PEK´s keine Rezidive mehr, allerdings wurden auch nur 3 gewöhnliche PEK´s mit einem SHA von über 10 mm reseziert.

Tabelle 16: Rezidivrate in Zusammenhang mit dem Sicherheitsabstand der Primärexzision beim gewöhnlichen PEK

	Typ			
	gewöhnliches PEK			
	Rezidiv			
	ja		nein	
SHA OP	Anzahl	%	Anzahl	%
1	0	0,00 %	6	100,00 %
2	1	2,63 %	37	97,37 %
3	3	4,62 %	62	95,38 %
4	2	4,35 %	44	95,65 %
5	5	8,06 %	57	91,94 %
6-9	1	11,11 %	8	88,89 %
10	1	3,45 %	28	96,55 %
>10	0	0,00 %	3	100,00 %

Tabelle 17: Rezidivrate in Zusammenhang mit dem Sicherheitsabstand der Primärexzision beim desmoplastischen PEK

	Typ			
	desmoplastisch			
	Rezidiv			
	ja		nein	
SHA OP	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
1	0	0,00 %	2	100,00 %
2	1	20,00 %	4	80,00 %
3	2	28,57 %	5	71,43 %
4	5	50,00 %	5	50,00 %
5	2	11,11 %	16	88,89 %
6-9	1	16,67 %	5	83,33 %
10	5	41,67 %	7	58,33 %

3.10.9 Lokalrezidive in Zusammenhang mit der Anzahl der Nachoperationen

In der Gruppe der Patienten, die keine NE benötigten (67,9 % des Patientenkollektivs), entwickelten 13 von 216 ein Rezidiv. Die Rezidivrate dieser Gruppe liegt bei ca. 6 %. Die Patienten, die eine NE benötigten machen 26,1 % des Patientenkollektivs aus. 9 von 83 Patienten entwickelten ein Rezidiv, die Rezidivrate beträgt hier ca. 10,8 %. 15 Patienten wurden zweimal nachexzidiert, wobei 5 Patienten ein Rezidiv entwickelten. Die Rezidivrate liegt in dieser Gruppe von insgesamt 4,7 % aller Patienten bei 33,3 %. In der Gruppe der Patienten, die dreimal nachexzidiert wurden, entwickelte 1 von 2 ein Rezidiv, die Rezidivrate liegt auch hier bei 33,3 %, allerdings bildet diese Gruppe nur 0,94 % aller Patienten. Ein Patient benötigte fünf NE und entwickelte anschließend ein Rezidiv und nur 2 Patienten wurden sechsmal nachoperiert, blieben aber rezidivfrei. Zu erwähnen ist, dass die Tumore, die mehr als 2 NE benötigten, zu den high risk Tumoren zu rechnen und insgesamt sehr selten sind.

Tabelle 18: Lokalrezidivrate bezogen auf die Anzahl der Nachoperationen insgesamt

	Nach Op Anzahl									
	0		1		2		3		5	6
	Rezidiv		Rezidiv		Rezidiv		Rezidiv		Rezidiv	Rezidiv
	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
relative Häufigkeit	4,06 %	63,44 %	2,81 %	23,13 %	1,56 %	3,13 %	0,31 %	0,63 %	0,31 %	0,63 %
Anzahl	13	203	9	74	5	10	1	2	1	2
Rezidivrate	6 %		10,8 %		33,3 %		33,3 %		100%	-

Tabelle 19: Rezidivrate bezogen auf die Anzahl der Nachoperationen, unterschieden nach Typ

	Typ															
	gewöhnliches PEK						desmoplastisches PEK									
	Rezidiv						Rezidiv									
	ja			nein			ja					nein				
	Nach Op Anzahl			Nach Op Anzahl			Nach Op Anzahl					Nach Op Anzahl				
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	3	5	0	1	2	3	6
	6	6	1	192	54	1	7	3	4	1	1	11	20	9	2	2
Rezidivrate:							39%	13%	31%	33%	100%					
	3%	10%	50%													

Wird die Häufigkeit der Rezidivierung in Bezug auf die Anzahl der nötigen Nachoperationen nach den beiden Typen betrachtet, zeigt sich eine steigende Rezidivrate, die positiv mit der Anzahl der Nachexzisionen korreliert. 6 von 198 gewöhnlichen PEK´s (3 %) rezidivieren auch bei keiner NE, 6 von 60 (10 %) bei einer NE. 1 von 2 gewöhnlichen Tumoren (50 %) rezidiviert nach zwei NE. Bei den desmoplastischen PEK´s sind die Rezidivraten viel höher: Ohne NE rezidivieren 7 von 18 Tumoren(38,8 %), 3 von 23 Tumoren (13 %) rezidivieren bei einer NE, 4 von 13 Tumoren (30,7 %) rezidivieren bei 2 NE und1 von 3 Tumoren (33,3 %) rezidiveren bei 3 NE. Bei den Tumoren, die noch mehr NE benötigten, liegen die Rezidivraten noch höher, was allerdings auch durch die niedrigen Fallzahlen bedingt ist.

3.10.10 Lokalrezidive nach R1 Resektion

Von den insgesamt 13 Patienten, die nicht R0 reseziert wurden, entfallen 6 auf das desmoplastische PEK und 7 auf das gewöhnliche PEK. Bei diesen Patienten konnte entweder keine R0 Resektion erreicht werden, oder es erfolgte keine weitere Nachexzision. Von diesen 13 Patienten entwickelte nur 1

Patient ein Rezidiv (7,7 %). Dieser hatte ein desmoplastisches PEK. Die anderen Rezidive entfallen auf die R0 - resezierte Gruppe.

Tabelle 20: Rezidivrate nach einer R1 Resektion

	Typ			
	gewöhnliches PEK		desmoplastisches PEK	
	Rezidiv		Rezidiv	
R0 Resektion	ja	nein	ja	nein
nein	0	7	1	5
ja	13	240	15	39

3.10.11 Dauer bis zum Auftreten des ersten Rezidivs

Die Dauer bis zum Auftreten des ersten Rezidivs liegt im Durchschnitt bei den desmoplastischen PEK´s unter der Dauer der gewöhnlichen PEK´s. Der kürzeste Abstand liegt bei diesem Patientenkollektiv bei den gewöhnlichen PEK´s bei 3,6 Monaten, die längste Dauer bei 32,3 Monaten. Bei den desmoplastischen PEK´s hingegen liegt die minimale Dauer bei nur 1,7 Monaten, die maximale bei ca. 20 Monaten, mit einem Ausreißer, der nach 47,7 Monaten ein erstes Rezidiv entwickelte. 4 von 16 Patienten (25 %) mit einem desmoplastischen PEK entwickeln das erste Rezidiv nach bis zu 4,2 Monaten, 12 von 16 Patienten (75 %) entwickeln das erste Rezidiv innerhalb 13,1 Monaten. 3 von 13 Patienten mit einem gewöhnlichen PEK (25 %) entwickeln das erste Rezidiv innerhalb von 6,3 Monaten, 10 von 13 Patienten (75 %) innerhalb der ersten 19,5 Monate. Der Mittelwert der desmoplastischen PEK´s liegt bei 11,6 Monaten, der der gewöhnlichen PEK´s bei 14 Monaten.

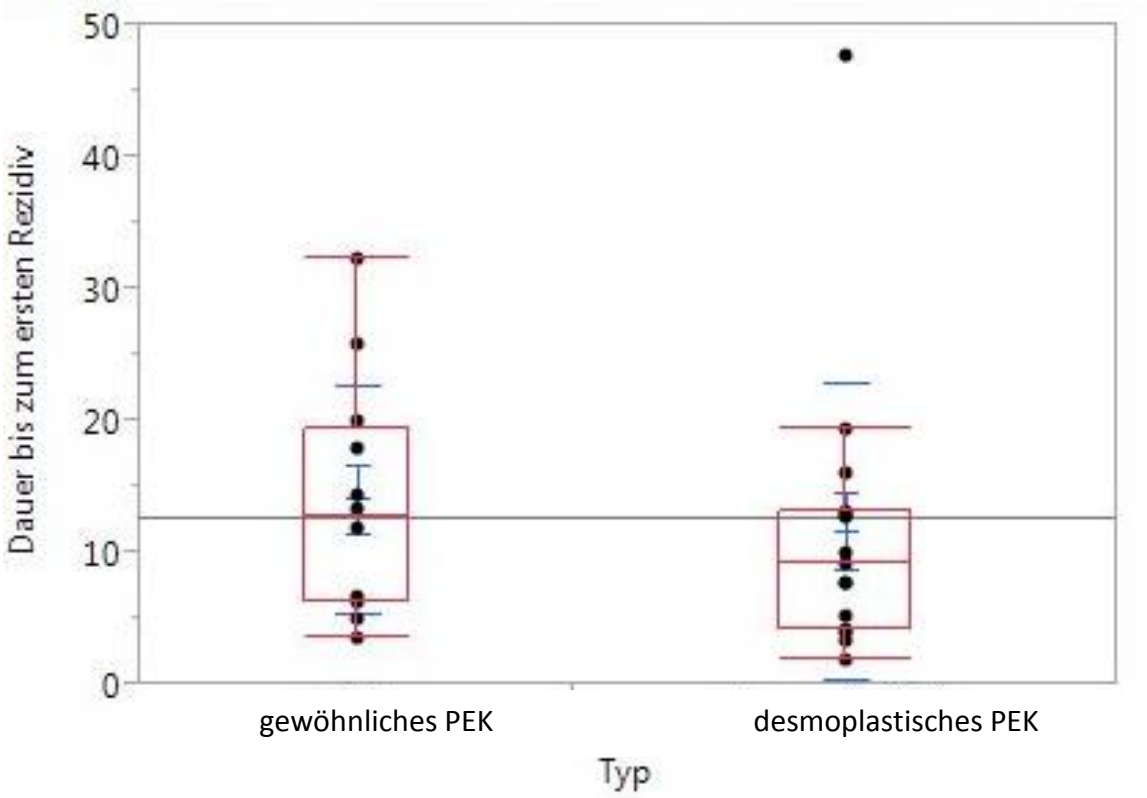

Abbildung 24: Dauer bis zum Auftreten des ersten Rezidivs, unterschieden nach Tumortyp

3.11 Metastasen

Die Mehrheit der Tumore metastasierte bei diesem Patientenkollektiv nicht. Nur 5 von 60 Patienten mit einem demoplastischen PEK (8,3 %) und 6 von 260 Patienten mit einem gewöhnlichen PEK (2,3 %) entwickelten Metastasen. Die Zahl der Metastasen ist bei den desmoplastischen PEK´s im Vergleich zu den gewöhnlichen PEK´s mit einem $p < 0,02$ signifikant höher.

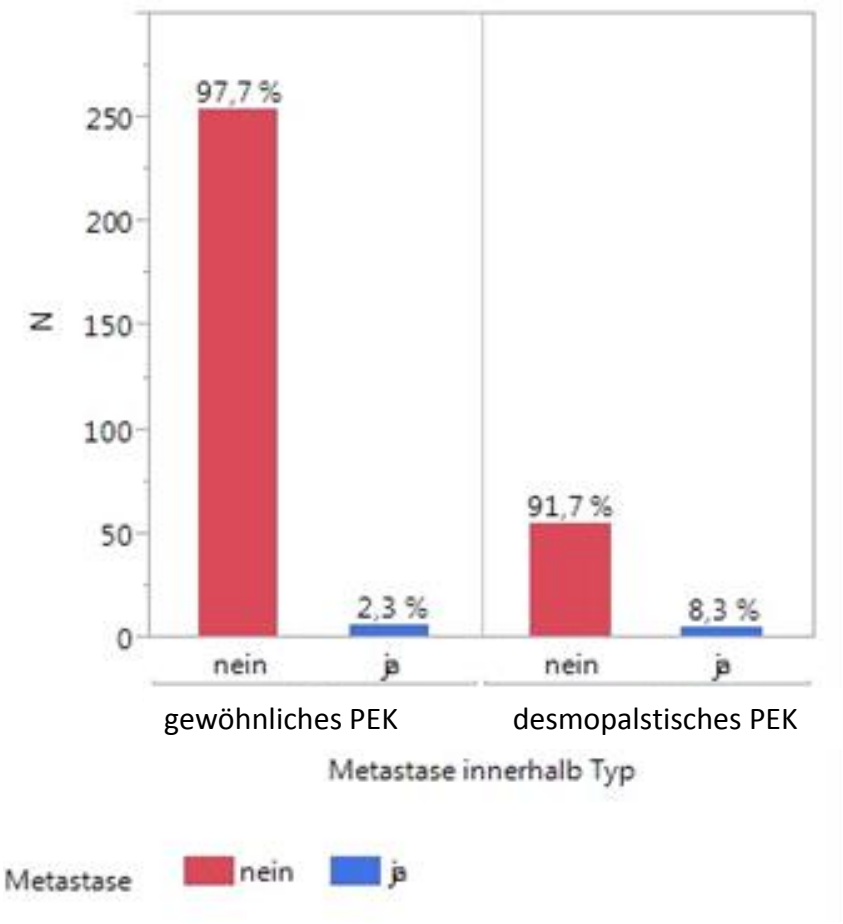

Abbildung 25: Metastasenrate unterschieden nach Tumortyp

3.11.1 Dauer bis zum Auftreten der ersten Metastase

Die Dauer bis zum Auftreten der ersten Metastase liegt bei den desmoplastischen PEK´s deutlich höher als bei den gewöhnlichen PEK´s. Die kürzeste Zeitspanne liegt bei den gewöhnlichen PEK´s bei 1,9 Monaten, die längste Zeitspanne bei 14,4 Monaten. Bei den desmoplastischen PEK´s ist die geringste Zeitspanne bei 3,7 Monaten, die längste bei 20,2 Monaten. 1 von 5 Patienten mit einem desmoplastischen PEK (25 %) entwickeln die erste Metastase innerhalb von 4,44 Monaten, 2 von 6 Patienten mit einem gewöhnlichen PEK (25 %) innerhalb von 2,44 Monaten. 5 von 6 gewöhnlichen PEK´s metastasieren innerhalb von 13,6 Monaten, 4 von 5 desmoplastischen PEK´s metastasieren innerhalb von 17,3 Monaten. Auch die Mittelwerte

unterscheiden sich um ca. 2 Monate, innerhalb derer das gewöhnliche PEK früher metastasiert. Die Werte belaufen sich auf 7,9 und 9,8 Monate.

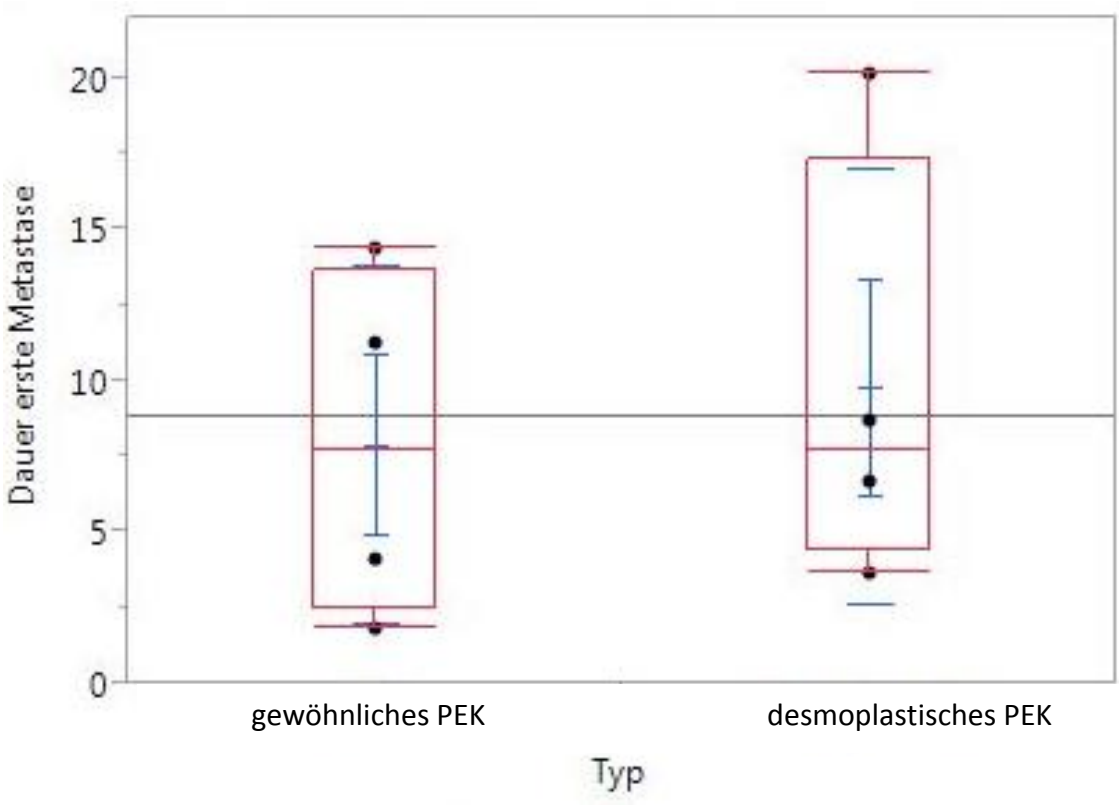

Abbildung 26: Dauer bis zum Auftreten der ersten Metastase, unterschieden nach Tumortyp

3.12 Der Vergleich zum Basalzellkarzinom

In diesem Kapitel werden nur die Parameter mit dem Basalzellkarzinom verglichen, die bei beiden Studien erhoben wurden.

3.12.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei den Basalzellkarzinomen bei 71 Jahren (Mukaddes Kanyildiz 2014), bei den PEK´s bei 79,5 Jahren. Es besteht folglich eine Differenz von 8,5 Jahren. Das niedrigste Erkrankungsalter liegt bei den BZK´s bei 18, bei den PEK´s bei 28. Das maximale Erkrankungsalter war mit 100 Jahren und 101 Jahren fast identisch.

Die BZK´s kommen am häufigsten in der Altersklasse 70-79 Jahre vor (Mukaddes Kanyildiz 2014). Die PEK´s kommen allerdings am häufigsten in der Altersklasse 80-89 Jahre vor Beide Hauttumoren sind Tumore des höheren Alters.

3.12.2 Geschlecht

Das BZK zeigt eine Prävalenz des weiblichen Geschlechts mit 52,5 % (Mukaddes Kanyildiz 2014), wohingegen die PEK´s eine Prävalenz des männlichen Geschlechts mit 67,8 % zeigen.

3.12.3 Lokalisation

Beide Tumoren zeigen ähnliche Verhaltensweisen bezüglich der Lokalisationen und kommen am häufigsten im Bereich des Kopfes vor. Das BZK kommt mit 33

% am häufigsten an der Nase vor (Mukaddes Kanyildiz 2014). Demgegenüber sind die PEK´s mit 22,26 % am häufigsten am Kapillitium lokalisiert. Beide Hauttumorarten wachsen an Stellen, die viel dem Sonnenlicht ausgesetzt sind.

3.12.3.1 Anzahl der notwendigen Nachexzisionen

Bei den PEK´s musste mit insgesamt 216 Tumoren nur einmal nachexzidiert werden, wobei von diesen insgesamt 13 Tumoren rezidivierten. Bei 83 Tumoren wurde nur einmal nachexzidiert und bei nur 15 Tumoren wurde zweimal nachoperiert. Nur bei den desmoplastischen PEK´s wurde bei 2 Patienten 6 mal nachoperiert, bei einem Patienten 5 mal und bei einem weiteren Patienten 3 mal. Beim BZK wurden nur 5 Tumoren einmal nachexzidiert und nur bei 2 Tumoren wurde zweimal nachoperiert und nur ein Tumor musste dreimal nachexzidiert werden. (Mukaddes Kanyildiz 2014)

3.12.4 Lokalrezidive

3.12.4.1 Lokalrezidive in Zusammenhang mit der Altersklasse

Beim BZK kamen die meisten Rezidive mit 3,1 % ab 90 Jahren vor. (Mukaddes Kanyildiz 2014) Bei den PEK´s waren die meisten Rezidive in der Altersklasse zwischen 70-79 und 80-89 aufgetreten. Gegenüber dem BZK waren ab einem Alter von 90 Jahren nur noch sehr wenige Rezidive aufgetreten.

3.12.4.2 Rezidive in Zusammenhang mit der Tumorgröße

Bei den BZK´s konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Tumorgröße und dem Auftreten eines Rezidivs gezeigt werden. Das heißt, dass große

BZK´s nicht unbedingt eine höhere Rezidivrate aufweisen. (Mukaddes Kanyildiz 2014)

Auch bei den PEK´s konnte kein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Tumorgröße und der Rezidiventwicklung gezeigt werden.

3.12.4.3 Rezidive im Zusammenhang mit dem Sicherheitsabstand der Primärexzision

Bei den PEK´s konnte gezeigt werden, dass der Sicherheitsabstand nur indirekt über die damit einhergehende Steigerung der Anzahl der Nachexzisionen eine Rezidiventstehung begünstigt. Bei den BZK´s wurde die Anzahl der Nachoperationen und auch die Anzahl der Rezidive mit zunehmenden SHA der Primärexzision und einhergehender R0 Resektion ebenfalls weniger. Zudem traten bei diesem Hauttumor ab 6 mm keine Rezidive mehr auf. (Mukaddes Kanyildiz 2014)

3.12.4.4 Rezidive nach R1 Resektion

Die beiden Hauttumoren haben eine ähnliche Rezidivrate nach einer R1 Resektion. Die R1-resezierten BZK´s entwickelten in 5% ein Rezidiv. (Mukaddes Kanyildiz 2014). Bei den PEK´s entwickelte von 13 R1-resezierten Patienten nur ein Patient ein Rezidiv, folglich 7,5 %.

3.12.4.5 Dauer bis zum Auftreten des ersten Rezidivs

Bei den BZK´s lag die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs bei einem Median von 29,5 Monaten, das erste Rezidiv trat bereits nach 13 Monaten und ein spätes Rezidiv nach 54 Monaten auf. (Mukaddes Kanyildiz 2014) Bei den gewöhnlichen PEK´s traten frühe Rezidive bereits nach 3,6

Monaten auf, das späteste nach 32,3 Monaten Bei den desmoplastischen PEK`s sind bereits nach 1,7 Monaten Rezidive aufgetreten, das späte Rezidiv trat erst nach 47,7 Monaten auf. Der Median der desmoplastischen PEK´s liegt bei 11,6 Monaten, das der gewöhnlichen PEK´s bei 14 Monaten. Es zeigt sich, dass die PEK´s früher Rezidive bilden, als das BZK.

4. Diskussion

In diesem Teil werden die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie auf ihre Plausibilität diskutiert und mit den Ergebnissen anderer Studien zum Thema Plattenepithelkarzinome verglichen. Zudem wird auf neue Erkenntnisse und Defizite dieser Studie eingegangen. Da in dieser Studie zwei Typen von PEK´s verglichen wurden, die in einigen Punkten der Ergebnisse aber übereinstimmen, werden die Unterschiede explizit erwähnt. Ansonsten sind die diskutierten Ergebnisse für beide Arten gültig.

In der Auswertung der Ergebnisse bestätigte sich die Annahme, dass die Plattenepithelkarzinome mit insgesamt 87,82 % am häufigsten in den Altersgruppen zwischen 70 und 90 Jahren, also gehäuft bei älteren Patienten auftreten. Die Altersklasse 69 und jünger bildet insgesamt nur 12,18 % des Patientenkollektivs. Diese Ergebnisse der Altersverteilung können auch in anderen Studien gefunden werden, bei der der Mittelwert der erkrankten Patienten beispielsweise bei 73 Jahren liegt (Brantsch et al. 2008), bzw. die Altersklasse 70-79 Jahren, die stärkste Inzidenzzunahme aufweist (Robsahm et al. 2015). In einer weiteren Studie zeigte sich, dass die meisten PEK´s im Alter von 75 Jahren auftreten. (Burton et al. 2016) Diese Ergebnisse können dadurch erklärt werden, dass ältere Patienten dem Risikofaktor UV-Strahlung schon länger ausgesetzt waren als jüngere Menschen und die induzierte UV-Schädigung der Haut erst nach Jahren klinisch sichtbar wird. Darüber hinaus

hat die Notwendigkeit der Protektion der Haut durch Sonnencreme und lange Kleidung erst in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Dies könnte daran liegen, dass früher die Auswirkung der UV-Strahlung auf die Haut noch nicht in dem Maße bekannt war, wie sie es heute ist und sich auch die Mode im Vergleich zur damaligen Zeit stark verändert hat. (Leiter und Garbe 2008) Zu dieser Erklärung passt auch die bevorzugte Lokalisation der PEK´s: Mit 22,26 % treten sie bevorzugt am Kapillitium auf (Climstein et al. 2016), also an sonnenlichtexponierten Arealen, da UV Strahlung, wie bereits erwähnt, einen erheblichen Risikofaktor darstellt (English et al. 1998). Zudem zeigt sich, dass die PEK´s an Kopf und Ohren häufiger bei Männern auftreten (Wiser et al. 2016), da diese meistens weniger und eher kurze Haare haben und bei Frauen durch ihre meist langen Haare diese Körperstellen mehr vor der Sonnenstrahlung geschützt werden. Außerdem steigt die Lebenserwartung stetig an und die Bevölkerung wird immer älter, weshalb mit einer weiter zunehmenden Inzidenz gerechnet werden muss (U. Hillen et al. 2014).

Das Verhältnis der Geschlechter wurde mit m:w = 2:1 ermittelt. Es zeigte sich, dass Männer häufiger betroffen sind (Rudolph et al. 2015), die Anzahl der Neuerkrankungen bei Frauen aber stärker zunimmt (Rudolph et al. 2015).

Die Risikoeinteilung eines PEK´s durch die Tumordicke zeigte deutliche Unterschiede zwischen den beiden Tumortypen. Die desmoplastischen PEK´s sind mit 35,8 % in die high risk Gruppe mit einer Tumordicke ≥ 6 mm einzuteilen, die gewöhnlichen PEK´s nur zu 20,7 %. Bei beiden Tumortypen ist der Anteil der low risk Gruppe größer, als der Anteil der no risk Gruppe. Der Grund dafür könnte sein, dass die Tumore in einem so frühen Stadium seltener erkannt und weniger dokumentiert werden und sie ab einer geringen Tumordicke von 2 mm schon zu der low risk Gruppe zu rechnen sind. Allerdings zeigt dieses Ergebnis auch, dass die desmoplastischen PEK´s schnell sehr tief wachsen und dadurch eine erhebliche Tumordicke erreichen können. Dieses Ergebnis könnte neben der Ausläuferbildung der desmoplastischen Tumore auch für die höhere Metastasen- und Rezidivrate im Vergleich zum gewöhnlichen PEK verantwortlich sein, da ein schnelleres Tiefenwachstum mit

Durchbruch der Basalmembran schon sehr früh vorliegen könnte. (Manigé Fartasch 2011) Darauf wird im folgenden Text näher eingegangen werden.

Zudem werden in der Literatur weitere Eigenschaften der Tumore beschrieben, die zu einer Klassifizierung als high risk Tumor führen: Tumore mit einem Durchmesser von mindestens 20 mm, Tumore, die bei immunsupprimierten Patienten auftreten oder aus einer Hautläsion, wie beispielsweise einer Narbe oder einem Ulcus entstanden sind. Zudem noch Tumore, die besondere Lokalisationen aufweisen, wie beispielsweise im Genitalbereich (Samarasinghe et al. 2011). Dies verdeutlicht, dass bei der Betrachtung eines Plattenepithelkarzinoms vielfältige Eigenschaften des Tumors selbst und auch des Patienten berücksichtigt werden müssen. In dieser Studie wurde neben der Tumordicke, insbesondere der größte Tumordurchmesser betrachtet: Dass die PEK´s insgesamt, insbesondere aber die desmoplastischen PEK´s, neben der Tumordicke auch eine beträchtliche Tumorgröße erreichen können, zeigt die Größenauswertung der Tumore. Die Größe der beiden Typen unterscheidet sich sowohl für den größten Tumordurchmesser, als auch für die Tumorfläche. Das Minimum der gewöhnlichen PEK´s liegt bei 3 mm im Durchmesser, das der desmoplastischen bei 7 mm. Im Median liegt der größte Tumordurchmesser der gewöhnlichen PEK´s bei 29 mm und das Maximum der Ausreißer liegt bei 110 mm, dies sind allerdings sehr große Tumore, die in der Literatur zu den high risk Tumoren gezählt werden, da sie, wie bereits erwähnt, einen Durchmesser von 20 mm und mehr erreichen (Samarasinghe et al. 2011). Bei den desmoplastischen Tumoren liegt der Median bei 26 mm und das Maximum bei 73 mm. Der größte Durchmesser eines desmoplastischen PEK liegt bei 120 mm. Die Unterschiede in der Tumorgröße könnten damit zusammenhängen, dass die desmoplastischen PEK´s mit ihren Ausläufern (Breuninger et al. 1997) schneller einen größeren Querdurchmesser erreichen können. Dazu passt auch, dass die desmoplastischen PEK´s in 10 % der Fälle bei der Primärexzision nicht R0 reseziert wurden, dagegen die gewöhnlichen PEK´s nur in 2,7 % der Fälle.

In dieser Studie zeigten sich jedoch auch die großzügigeren Sicherheitsabstände der desmoplastischen PEK´s, wenn die Primärexzision betrachtet wird: In der Literatur werden Sicherheitsabstände für die PEK´s generell von mindestens 5 mm empfohlen, für high risk Tumore sogar bis zu 10 mm, zu denen dann die desmoplastischen PEK´s zu rechnen sind (Stratigos et al. 2015). In unserer Studie betrug der SHA der Primärexzision von den desmoplastischen PEK´s im Median 5 mm und maximal 10 mm. Bei den gewöhnlichen PEK´s wurden ein durchschnittlicher SHA von 4 mm und ein maximaler SHA von 8 mm verwendet, mit dem die Tumore mit einer Wahrscheinlichkeit von 87 % R0 reseziert werden konnten. In ca. 12,9 % der Fälle wurde bei den Ausreißern ein SHA von bis zu 20 mm verwendet. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein primär größerer SHA für die desmoplastischen Tumore gewählt wurde, dieser bei einigen Ausreißern der gewöhnlichen PEK´s allerdings ebenfalls sehr groß gewählt wurde. Die desmoplastischen Tumore werden häufig mit einem größeren SHA exzidiert, da sie einen größeren Querdurchmesser erreichen und so angepasst an den Tumordurchmesser ein größerer SHA gewählt wird.

Aus diesem Grund wird der Unterschied der primären R0 Resektion (10 % versus 2,7 %) zwischen den beiden Typen nicht signifikant. Es handelt sich um einen Exzisionsbias zugunsten der desmoplastischen PEK´s.

Auch bei einer nötigen ersten Nachexzision wurde der Sicherheitsabstand angepasst: Der SHA der gewöhnlichen PEK´s betrug im Median nochmal 3 mm, bei den desmoplastischen PEK´s nochmal 5 mm. Der minimal verwendete erneute SHA der gewöhnlichen PEK´s liegt bei 1 mm. Dieses Ergebnis kommt durch sehr kleine Tumore zustande, die nur an kleinen Stellen nachexzidiert werden mussten. Die beiden Tumortypen wurden meistens breit, also komplett nachexzidiert. Die gewöhnlichen PEK´s wurden zu 42,9 %, das desmoplastische PEK zu ca. 25 % nur an einer Stelle nachexzidiert. Da diese auch bei einer zweiten NE noch zu 18,2 % an mehreren Stellen nachexzidiert werden mussten, könnte man daran anschließend überlegen, ob es sinnvoll wäre, zumindest die desmoplastischen PEK´s, bei einer R1 Resektion stets

komplett nach zu resezieren. Dadurch könnte die Rate der desmoplastischen R1 Resektionen reduziert und ggf. auch die Rate an Nachexzisionen minimiert werden, wodurch wiederum die Rate an Rezidiven gesenkt werden könnte. Darauf wird im folgenden Text noch weiter eingegangen werden. In dieser Studie gab es, wie in Tabelle 4 und 5 dargestellt, nur 2 gewöhnliche PEK´s (0,7 %), die zweimal nachexzidiert werden mussten. Dagegen gab es 19 desmoplastische PEK´s (31,6 %), die mindestens zwei, bis hin zu sechs Nachexzisionen benötigten. Auch bei diesen wurde meistens ein weiterer SHA von jeweils 5 mm verwendet. Diese Ergebnisse zeigen das aggressive Verhalten der desmoplastischen PEK´s, welches so früh wie möglich unterbunden werden sollte, um einer Rezidivierung und Metastasierung entgegenzuwirken.

Werden alle Sicherheitsabstände von allen Resektionen zusammen gerechnet, ergibt sich die Summe des insgesamt notwendigen Sicherheitsabstands, um eine R0 Resektion zu erreichen. Dabei wurde im Median bei den gewöhnlichen PEK´s ein SHA von insgesamt 3 mm und der desmoplastischen PEK´s von insgesamt 8,5 mm benötigt, um den Tumor endgültig R0 zu resezieren. Die maximale Summe der Sicherheitsabstände für eine R0 Resektion beträgt bei den größten gewöhnlichen PEK´s 20 mm und bei den größten desmoplastischen PEK´s 51 mm. Die gewöhnlichen PEK´s konnten zu 97,3 % mit einem SHA von insgesamt 10 mm exzidiert werden, die desmoplastischen PEK´s dagegen zu 90 % mit einem SHA von in der Summe 20 mm. Bei den gewöhnlichen PEK´s konnten 75 % primär R0 exzidiert werden. Bei den desmoplastischen PEK´s konnte nur ein Drittel primär R0 exzidiert werden, zu einem weiteren Drittel waren sogar noch mindestens 2 Nachexzisionen erforderlich. Insgesamt wurden 2,7 % der gewöhnlichen PEK´s und 10 % der desmoplastischen PEK´s auch nach mehrmaliger Nachresektion nicht R0 reseziert werden. Es gibt insbesondere bei den desmoplastischen PEK´s einige Ausnahmen mit sehr aggressiven Tumoren: Bei den Patienten, die 6 Nachexzisionen benötigten, wurde in der Summe ein maximaler Sicherheitsabstand von 41 mm, bzw. von 28 mm nötig, der Patient, der 5 Nachexzisionen benötigte, brauchte in der Summe einen Sicherheitsanstand

von 51 mm. Daraus ergibt sich ein Problem, das je nach Lokalisation zu Schwierigkeiten führen kann. Bei solch großen SHA kommt es zu einer sehr großen Wundfläche, die ggf. durch Lappenplastiken oder Hauttransplantaten verschlossen werden muss. Die Schwierigkeit besteht deshalb insbesondere darin, ein gutes ästhetisches Ergebnis bei ausreichendem Sicherheitsabstand und bei möglichst geringem Rezidivierungsrisiko, zu erreichen. Insgesamt machen diese Ausnahmen zwar nur 1,87 % von allen PEK´s aus, aber schon 10 % der desmoplastischen PEK´s. Es zeigt sich, dass insbesondere die desmoplastischen PEK´s häufig mehrmals nachexzidiert werden müssen und auch ein Sicherheitsabstand von 10 mm nicht alle desmoplastischen Tumore erfasst.

Wird der Zusammenhang zwischen Lokalrezidiven und dem Tumordurchmesser weiter aufgeteilt in Tumoren die einen Durchmesser von > 20 mm bzw. ≤ 20 mm erreichen, zeigt sich, dass bei den kleineren Tumoren 13 von 165 (7,9 %) ein Rezidiv entwickelten. Bei den größeren Tumoren liegt die Rezidivrate nur leicht höher: Es entwickelten16 von 155 Patienten (10,3 %) ein Rezidiv.

Interessant ist die Lokalrezidive zu betrachten, die nach einer R0 Resektion auftreten wobei sich die Lokalrezidivraten der beiden Tumortypen beträchtlich unterscheiden. Das desmoplastische PEK hat eine Rezidivrate von 26,7 % und deckt sich ungefähr mit einer anderen Studie über den desmoplastischen Tumortyp, bei der eine Lokalrezidivrate von 24.3 % errechnet werden konnte. (Breuninger et al. 1998) Das gewöhnliche PEK hingegen besitzt eine Rezidivrate von 5%, was mit 3 % in einer anderen Studie diesem Ergebnis sehr nahe kommt. (Häfner et al. 2011) In der Literatur finden sich weitere Angaben, die allerdings nicht zwischen dem gewöhnlichen und dem desmoplastischen PEK differenzieren: In einer Metaanalyse aus 71 Studien, die aber nicht zwischen Mohs surgery oder der konventionelle histopathologischen Kontrolle differenziert, zeigten Tumoren mit einer Größe >2 cm mit 15,2 % eine etwa doppelt so hohe Rezidivrate im Vergleich zu Tumoren, die kleiner als 2 cm waren. Diese rezidivierten in ca. 7,4 % (Cheng et al. 2016). In unserer Studie

zeigte sich für die gewöhnlichen PEK´s eine vergleichbare Rezidivrate, wenn die Tumortypen nicht differenziert werden: Die kleineren Tumoren mit einem Durchmesser <2cm rezidivierten in 7,9 %, die größeren Tumoren in 10,3 %. Wird weiter zwischen den beiden Tumortypen differenziert, zeigt sich, dass die gewöhnlichen Tumoren mit einem Tumordurchmesser <2 cm in 4,9 % rezidivierten, die gewöhnlichen PEK´s mit einem größeren Tumordurchmesser in 5,1 %. Die Rezidivrate der desmoplastischen PEK´s liegt insgesamt auch hier deutlich höher: Die kleineren desmoplastischen Tumore rezidivierten in 27,3 %, die größeren Tumore in 26,3 %. Es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen Tumoren mit einem Tumordurchmesser < 2cm und ≥ 2 cm.

Dass die Rezidivrate bei der Gesamtheit der Tumoren bei den Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 2cm höher liegt, nicht aber bei der Betrachtung der einzelnen Tumortypen, könnte dadurch erklärt werden, dass bei den größeren Tumoren häufig die desmoplastischen PEK´s einen größeren Anteil ausmachen und diese per se eine höhere Rezidivrate zeigen. Dass die Rezidivrate der gewöhnlichen PEK´s nur so gering ist, könnte durch die Tatsache zustande kommen, dass die Ausläufer mit Hilfe der 3D Histologie leichter detektiert werden können und damit das Risiko des Auftretens von Rezidiven geringer ist. Demgegenüber entziehen sich die Ausläufer des desmoplastischen PEK´s häufig der Detektion, da sie als Einzelzellagen infiltrieren können.

Im Folgenden soll besprochen werden, welche weiteren Faktoren die Rezidivrate beeinflussen können: Das Alter spielt keine Rolle, da bei der Betrachtung der Altersklassen auffällt, dass die Rezidivrate in den vier wichtigsten Altersklassen (≤69, 70-79, 80-89, ≥90) mit 7,7 %, 8,77 %, 9,76 %, und 9 % in etwa gleich ist.

Es gibt aber auch Ausnahmen insbesondere bei vorhandenen Grunderkrankungen: Ein junger Patient in der Altersklasse von 30-39 Jahren entwickelte eine Rezidiv. Er hatte einen oculocutanen Albinismus, was durch die Depigmentierung der Haut einen erheblichen Risikofaktor für die Entwicklung von Hauttumoren darstellt (Lekalakala et al. 2015).

Das Geschlecht spielt ebenfalls keine signifikante Rolle: Die Rezidivraten der beiden Geschlechter unterscheiden sich innerhalb der beiden Tumorentitäten nicht großartig voneinander. Bei den gewöhnlichen PEK´s liegt die Rezidivrate der Frauen bei 3,5 % und die der Männer bei 5,7 %. Bei den desmoplastischen PEK´s liegt die Rezidivrate der Frauen bei 29,4 % und die der Männer bei 33,3 %.

Betrachtet man die Lokalrezidivrate zunächst nach den Risikogruppen entsprechend der Tumordicke, steigt die Lokalrezidivrate entsprechend der Risikogruppen an. Von 5,8 % der no risk über 8,8 % der low risk bis 14,5 % in der high risk Gruppe. Bei der weiteren Differenzierung in gewöhnliche und desmoplastische PEK´s zeigt sich wieder die hohe Rezidivrate der desmoplastischen PEK´s mit 36,8 % in der high risk Gruppe, gegenüber 4,7 % bei den gewöhnlichen PEK´s. In der low risk Gruppe ist der Unterschied mit 19,2 % der desmoplastischen PEK´s, gegenüber 6,6 % der gewöhnlichen PEK´s, ebenfalls deutlich. Dies konnte auch in der Studie von Brantsch gezeigt werden. Allerdings könnte die nicht signifikant höhere Rezidivrate der gewöhnlichen low risk Gruppe gegenüber der gewöhnlichen high risk Gruppe (6,6 % vs. 4,7 %) durch die weniger engmaschigere Nachsorge bei low risk Tumoren für diese Ergebnisse verantwortlich sein (Breuninger et al. 2013).

Eine weitere Überlegung war, dass Lokalrezidive auch dadurch verursacht werden könnten, dass die Tumore mit einem zu geringen SHA bei der Primärexzision entfernt wurden. Daher wurden der primäre SHA und die Lokalrezidivrate in Beziehung gesetzt. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen primärem SHA und den auftretenden Rezidiven, sowohl bei den gewöhnlichen, als auch bei den desmoplastischen PEK´s nicht.

Wie bereits im vorangehenden Text erwähnt, liegt der aktuell empfohlene SHA der PEK´s der Literatur zufolge bei 5 mm, für high risk Tumore bei bis zu 10 mm (Stratigos et al. 2015). Die empfohlenen SHA stammen aus einer Studie, die nicht mittels 3D Histologie, sondern mittels konventioneller Histopathologie durchgeführt wurde. In einer weiteren Studie wird für low risk Tumore mit einem Tumordurchmesser < 2cm ein SHA von mindestens 4 mm, für high risk Tumore

von mindestens 6 mm empfohlen. Allerdings stammen diese Daten aus einer Metaanalyse, die nicht zwischen konventioneller histopathologischer Kontrolle und Moh´s Chirurgie unterscheidet. (Cheng et al. 2016) Nach unseren Daten spielt aber der primäre SHA bei Anwendung der 3D Histologie keine Rolle.

Auch bei einem sehr großen Sicherheitsabstand spielt die Histologie der Tumorränder eine entscheidende Rolle, denn es kann auch dann noch mit tumorpositiven Arealen gerechnet werden. Aber je größer der primäre SHA gewählt wird, umso weniger häufig muss nachreseziert werden. Durch die Reduktion der Anzahl der Nachoperationen sinkt auch die Rezidivrate, worauf im nächsten Absatz genauer eingegangen werden soll. Allerdings muss auch immer die Lokalisation der Tumore in die Überlegung der verwendeten Sicherheitsabstände mit einbezogen werden, da diese maßgeblich das ästhetische Ergebnis bestimmen und darauf insbesondere wegen der Hauptlokalisationen geachtet werden sollte. Zudem kann es vorkommen, dass der nötige Sicherheitsabstand nicht immer eingehalten werden kann, wenn der Tumor beispielsweise so lokalisiert ist, dass dies zu einer Funktionseinschränkung führen würde. Ein gutes Beispiel dafür ist die Lokalisation am Augenlid (Mouriaux et al. 2015), die zeigt, dass es sehr schwierig werden würde einen großen Sicherheitsabstand im Gesicht einzuhalten, wohingegen dies durchaus möglich ist bei Lokalisationen an den Extremitäten und am Körperstamm.

Wenn man allerdings die Rezidive nach der Anzahl der notwendigen Nachoperationen bis zur R0 Resektion aufschlüsselt, stellt man fest, dass die Rezidivrate mit der Anzahl der Nachoperationen ansteigt: Ohne NE liegt die Rezidivrate bei 6 %, bei einer NE beträgt sie 10,8 % und bei zwei oder mehr NE beträgt sie 33,3 %. Werden nun die beiden Typen, gewöhnlich und desmoplastisch, verglichen, zeigen erstere ebenfalls einen Anstieg der Rezidivrate mit der Anzahl der NE. Diese liegt bei einer NE bei 13 % und bei zwei oder mehr NE bei über 30 %. Diese positive Korrelation der Lokalrezidivrate mit den NE könnte damit erklärt werden, dass die notwendigen Nachexzisionen auf eine stärkere Infiltration und höhere lokale Malignität

schließen lassen, da der primäre SHA keine Rolle hinsichtlich der Lokalrezidive zu spielen scheint.

Werden Tumore, die am Ende aller Operationsschritte noch Tumoranteile aufweisen (R1 Resektion) betrachtet, fällt auf, dass weniger Rezidive vorkommen, als zu erwarten gewesen wäre: Es wurde nur bei 13 Patienten Tumore R1 reseziert, unter denen sich nur ein Rezidiv entwickelte. Der Primärtumor war in diesem Fall ein desmoplastisches PEK. Auch in diesem Zusammenhang ist die Fallzahl viel zu gering, als dass allgemeingültige Aussagen getroffen werden könnten.

Da das PEK ein Tumor ist, der zwar rezidivieren aber auch metastasieren kann, muss neben der Lokalrezidivrate auch die Metastasenrate betrachtet werden: Das desmoplastische PEK metastasierte bei 8,2 % der Patienten, das gewöhnliche PEK nur bei 2,3 %. Die Metastasenrate des gewöhnlichen PEK´s wird auch in einer anderen Studie mit 4 von 235 Patienten angegeben, was 1,7 % ausmacht. (Estall et al. 2016). Da eine Metastasierung des Tumors erst möglich ist, wenn er die Basalmembran durchbrochen hat (Manigé Fartasch 2011), muss der Tumor schon weit fortgeschritten sein, bzw. eine beträchtliche Tumordicke erreicht haben. Wie weit ein PEK fortschreiten und wie invasiv es wachsen kann, zeigt ein Case Report über einen 76 jährigen Patienten, bei dem der Tumor an der Ohrmuschel lokalisiert war und durch den Knorpel hindurch wuchs. (Boisen et al. 2016). Zudem zeigen Studien, dass alle Metastasen primär lymphogen entstehen. (Breuninger et al. 2013) Die Metastasenrate könnte in unserer Studie im Vergleich zur Literatur höher liegen, da eventuell die Tumoren mit einer größeren Tumordicke in der Universitäts Hautklinik in Tübingen operiert werden und dadurch das Risiko einer Metastasierung per se schon höher ist.

Die Daten dieser Studie wurden aus einem Patientenkollektiv ab 2006 erhoben und das Hautkrebsscreening ab 2008 eingeführt (Deutsche Krebshilfe). Es könnte sein, dass die Metastasenrate der PEK´s insgesamt so gering ist, weil in diesem Screening bereits viele Präkanzerosen oder frühe Stadien von Hauttumoren entdeckt werden und so eine frühzeitige Behandlung ermöglicht

wird. Da die Metastasierung von der Tumordicke abhängt, haben vornehmlich Tumoren mit einer großen Tumordicke metastasiert, die demnach erst spät entdeckt wurden. Laut einer Querschnittsstudie liegt die Sensitivität der Ganzkörperinspektion für PEK´s bei 42 % (E.W. Breitbart 2014). Dieses Screening ist für Patienten ab 35 Jahren alle 2 Jahre empfohlen (Deutsche Krebshilfe). Die Dauer bis zum Auftreten der ersten Metastase zeigt, dass mit einem Mittelwert von 7,9 Monaten das gewöhnliche PEK früher metastasiert, das desmoplastische PEK hingegen nach durchschnittlich 9,8 Monaten. Interessant ist der Sachverhalt, dass das gewöhnliche PEK zwar früher metastasiert, aber mit einer durchschnittlichen Dauer von 14 Monaten erst später Rezidive ausbildet. Beim desmoplastischen PEK lag die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs dagegen bei 11,6 Monaten. Diese Ergebnisse bestätigen, dass es durchaus sinnvoll ist, zu Beginn und besonders im ersten Jahr nach einer Tumorexzision eine engmaschige Nachsorge anzubieten.

Eine weitere Prognoseabschätzung ist über das Grading der Tumoren möglich. Dabei waren die meisten Tumore mit insgesamt 52,8 % G1, die wenigsten Tumore mit insgesamt 9 % G3, bzw. beim desmoplastischen PEK 6 % G2 und 7,8 % G3 relativ ausgeglichen. Vergleicht man aber die Rezidivrate innerhalb der Gradinggruppen, fällt auf, dass die Rezidivrate des gewöhnlichen PEK`s in allen drei Gruppen relativ konstant bei ca. 5% liegt. Demgegenüber steigt aber die Rezidivrate des desmoplastischen PEK´s von 20% in G1 auf 50% in G2 und 40% in G3. Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass die schlechtere Prognose, bzw. die höhere Metastasen- und Rezidivrate der desmoplastischen PEK´s nicht nur durch den Malignitätsgrad verursacht werden, aber die G2/G3 desmoplastischen PEK´s eine noch schlechtere Prognose aufweisen.

Da das Grading nacherhoben wurde und nicht mehr bei allen Tumoren das Grading ermittelt werden konnte, kann es sein, dass die hier verwendete Fallzahl von 240 zu gering ist, um eine repräsentative Aussage zu diesem Parameter zu treffen. Dies könnte auch der Grund sein, warum die

desmoplastischen PEK´s in der G3 Gruppe keine noch höhere Rezidivrate aufweisen, als die G2 Tumore.

Nachdem ein PEK erkannt und exzidiert wurde, sollte der Patient regelmäßig zu einer Nachsorgeuntersuchung gehen. Je nach Risiko ein neues PEK zu entwickeln und abhängig vom Rezidiv- und Metastasierungsrisiko sollte der Patient insbesondere in den ersten 2 Jahren alle 3-, oder 6 Monate untersucht werden, da die meisten Metastasen und Lokalrezidive in genau diesem Zeitraum auftreten (Breuninger et al. 2013). Auch, oder gerade nachdem ein PEK aufgetreten ist, ist es essenziell wichtig, die Haut vor weiterer UV-Strahlung zu schützen, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von weiteren PEK´s aber auch von anderen Hauttumoren zu reduzieren (Gellen et al. 2016).

Vergleicht man die PEK´s mit dem BZK, der den häufigsten Hauttumor darstellt (Mühlstädt 2014), fällt eine ähnliche Verteilung in den Altersklassen auf. Es sind beides Tumore, die gehäuft bei älteren Patienten auftreten: Die meisten Tumore entstehen zwischen 70-79 Jahren, bzw. das PEK auch gehäuft zwischen 80-89 Jahren. Ebenfalls dadurch bedingt, dass auch für die BZK´s die UV-Strahlung einen beträchtlichen Risikofaktor darstellt (Mühlstädt 2014). Aus diesem Grund sind auch die häufigsten Lokalisationen der beiden Hauttumorarten ähnlich: Beide kommen gehäuft am Kopf vor, das BZK zu 33% an der Nase, das PEK mit 22,26% am häufigsten am Kapillitium. Gegenüber den PEK´s haben die BZK´s eine Prävalenz des weiblichen Geschlechts.

Auch diese beiden Hauttumore unterscheiden sich hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven. Das PEK rezidiviert am häufigsten in den Altersklassen 70-79 und 80-89 Jahren. Das BZK rezidiviert hingegen gehäuft in der Altersklasse ab 90 Jahren. (Kanyildiz 2014) Hierzu muss die Dauer bis zum Auftreten des ersten Rezidivs betrachtet werden: Bei den BZK´s lag der Median bei 29,5 Monaten und das erste Rezidiv trat nach 13 Monaten auf (Kanyildiz 2014). Bei den PEK´s traten Rezidive bereits nach 1,7 - 3,6 Monaten auf, im Median traten die Rezidive nach 11,6- 14 Monaten auf. Das heißt, dass die PEK´s früher Rezidive bilden, das BZK bildet diese erst viel später. Dies kann durch die Tumoreigenschaften des BZK´s erklärt werden: Das BZK ist ein Tumor, der

zunächst sehr langsam wächst und deswegen häufig auch erst nach Jahren entdeckt wird (Mühlstädt 2014).

Werden die Rezidive bezüglich des SHA der Primärexzision verglichen, fällt auf, dass sowohl bei den PEK´s, als auch bei den BZK´s, der SHA der Primärexzision keine entscheidende Rolle bei der Entwicklung eines Rezidivs spielt, häufige Nachoperationen aber eine Rezidvierung begünstigen. Dieser Zusammenhang kommt dadurch zustande, dass ein kleinerer SHA mehrere NE notwendig machen kann und darüber die Entstehung eines Lokalrezidivs begünstigt werden kann. Beim BZK reicht allerdings ein kleinerer SHA aus, um den Tumor R0 zu resezieren: Schon ab 6 mm traten keine Rezidive mehr auf (Kanyildiz 2014). In der Literatur wird der durchschnittliche SHA für BZK´s mit 4 mm angegeben (Mouriaux et al. 2015). Bei den PEK´s hingegen, zumindest bei den gewöhnlichen PEK´s, traten erst ab einem SHA von > 10 mm keine Rezidive mehr auf. In der Literatur werden SHA´s von durchschnittlich 6 mm angegeben (Mouriaux et al. 2015) Folglich wird bereits der SHA bei einer Exzision eines PEK´s größer gewählt, als bei einer Exzision eines BZK´s. Allerdings sollte, wie oben bereits erwähnt, die Überlegung angestellt werden, den momentan verwendeten durchschnittlichen SHA für die PEK´s noch zu vergrößern, um die Rate der Nachexzisionen und damit die Rezidivrate weiter zu senken. Allerdings müsste es möglicherweise eine Ausweitung auf einen erheblichen SHA sein, da in dieser Studie gezeigt werden konnte, dass der primäre SHA keine direkten Auswirkungen auf die Rezidivrate hat. Es würde schwierig werden, einen so erheblichen SHA beispielsweise im Gesicht zu realisieren. Insgesamt ist die Rezidivrate aber bei beiden Tumoren nur sehr gering. Es zeigt sich, dass bei den PEK´s im Vergleich zum BZK, insbesondere bei den desmoplastischen PEK´s, mehrere NE, in wenigen Fällen sogar bis zu 6, notwendig sind.

Werden die Rezidive betrachtet, die nach einer R1 Resektion auftraten, zeigen sich ähnliche Rezdivraten Beim BZK lag sie bei ca. 5 % (Kanyildiz 2014) und bei den PEK´s bei ca. 7,5 %.

Nach der Auswertung der Ergebnisse dieser Studie, zeigt sich, dass bei der operativen Therapie der Plattenepithelkarzinome insgesamt jeder Tumor nach seinen individuellen Eigenschaften und den individuellen Eigenschaften des Patienten betrachtet werden muss. Die Wahl des Sicherheitsabstandes und die damit einhergehende Anzahl der Nachoperationen hat eventuell keine entscheidende Auswirkung auf die Rezidiv und Metastasenbildung. Deutlich wird aber, dass eine geringere Tumordicke ein geringeres Risiko für eine Metastasierung mit sich bringt. Es bestätigt sich, dass die „first line“ Therapie die operative Versorgung ist (Fu et al. 2016) und durch diese der Großteil der PEK´s komplikationslos und in sano entfernt werden kann (Kallini et al. 2015). Dazu passen die Ergebnisse einer anderen Studie, die sich mit dem 5 Jahresüberleben bei Hauttumoren beschäftigte: Die 5 Jahresüberlebensrate mit 3D Histologie liegt bei 96,9 %, ohne 3D Histologie nur mit Kontrolle der Sicherheitsabstände bei 92,1 % (Cheng et al. 2016). Die altersbezogene relative 5 Jahresüberlebensrate der PEK´s liegt bei 93,6 % (Eisemann et al. 2016), d.h., dass nach 5 Jahren noch 93,6 % der Patienten im Vergleich zu einer Bevölkerungsgruppe gleichen Alters und Geschlechts und ohne diese Krebserkrankung, leben. Die 5 Jahresüberlebensrate der BZK´s ist mit 87,1 % etwas höher. (Eisemann et al. 2016) „Hautkrebs weist einen erheblichen und weiter steigenden Bedarf an operativer Versorgung auf, bei der Dermatologen eine führende Rolle haben. Der zukünftige Bedarf nach dermatochirurgischer Expertise ist zu berücksichtigen.“ (Prof. Dr. M. Augustin et al. 2016)

5. Zusammenfassung

Diese Studie analysiert das Ausbreitungsverhalten der Plattenepithelkarzinome der Haut. Dabei wurde eine Fallzahl von 320 Patienten retrospektiv ausgewertet. (260 gewöhnliche-, 60 desmoplastische Plattenepithelkarzinome). Es handelt sich um den zweithäufigsten Tumor der Haut, der de novo oder aus Präkanzerosen hervorgeht und für den die UV Strahlung einen Risikofaktor darstellt. Es gibt mehrere Typen, hier relevant das gewöhnliche und das desmoplastische Plattenepithelkarzinome. Die Klinik ist variabel und kann mit einer pigmentierten, hyperkeratotischen Plaque mit entzündlichem Randsaum imponieren. Die Stadieneinteilung erfolgt nach TNM, die Malignitätseinteilung durch das Grading, die Risikoeinteilung nach der Tumordicke. „First line“ Therapie ist die operative Entfernung, weitere Möglichkeiten sind Strahlen- und Chemotherapie. Die Nachsorge erfolgt risikoadaptiert alle 3-6- oder 12 Monate. Die Plattenepithelkarzinome sind Tumoren der älteren Patienten und treten gehäuft zwischen 70-79 (35,6 %), 80-89 Jahren (38,4 %) und mit ca. 2/3 häufiger bei Männern, insbesondere an sonnenlichtexponierten Arealen, wie am Kopf (22,26 %), auf. Die Größe variiert und kann bis zu einem Durchmesser von 110 mm bei den gewöhnlichen Tumoren reichen, die zu 96,5 % einen Durchmesser von bis zu 50 mm erreichen. Die desmoplastischen Plattenepithelkarzinome erreichen aufgrund der Ausläuferbildung schnell einen größeren Durchmesser und werden in 95 % bis zu 73 mm, im Maximum der Ausreißer bis zu 120 mm groß. Die meisten Tumore sind mit 70,4 % G1 und mit 56,3 % low risk Tumore. Die high risk Gruppe bildet 35,8 % der desmoplastischen und 20,7 % der gewöhnlichen Plattenepithelkarzinome. Die Rate an R0 Resektionen nach der Primärexzision ist hoch, primäre R1 Resektionen kommen bei den desmoplastischen Plattenepithelkarzinome häufiger vor (10 % vs. 2,7 %). Um die Rate der Nachoperationen zu reduzieren wurden die desmoplastischen Typen mit primär größeren Sicherheitsabständen bis 10 mm exzidiert. Dadurch ist die oben genannte Rate der R1 Operationen zwischen gewöhnlichem und desmoplastischen Typ nicht signifikant unterschiedlich, folglich ein Exzisionsbias. Meistens wurde ein

Sicherheitsabstand der Primärexzision der gewöhnlichen Tumore von 3-6 mm, bei den desmoplastischen häufig von >6 mm (28,1 %) verwendet. Diese wurden bis zu 6 Mal nachreseziert, die gewöhnlichen Plattenepithelkazinome maximal 2 Mal. Die Summe des insgesamt nötigen Sicherheitsabstands bis zur R0 Resektion beträgt bei den desmoplastischen- mehr, als bei den gewöhnlichen Plattenepithelkarzinome: In 97,3 % konnten die gewöhnlichen Plattenepithelkarzinome mit einem Sicherheitsabstand von 10 mm R0 reseziert werden, die desmoplastischen Tumore in 90 % mit einem Sicherheitsabstand von 21 mm. Die Rezidivrate beträgt beim gewöhnlichen- 5 % und 26,7 % beim desmoplastischen Plattenepithelkarzinom. Die Geschlechter (m=5,7 % / w=3,5 % gewöhnlich vs. m=25,6 % / w=29,4 % desmoplastisch) und auch die Altersklassen insgesamt zeigen ähnliche Rezidivraten (<69 Jahren 7,7 %, 70-79 8,8 %, 80-89 9,8 %,> 90 9,1 %). Die Rezidivrate wird weder von Alter, Geschlecht noch von dem primären Sicherheitsabstand beeinflusst (2,6 % bei 2 mm vs. 3,5 % bei 10 mm) oder beim desmoplastischen Plattenepithelkarzinom (20 % bei 2 mm vs. 41,7 % bei 10 mm). Die Anzahl der Nachexzisionen korreliert positiv mit der Rezidivrate (10,8 % bei 1NE vs. 33,3 % bei 3NE), was auf eine höhere Malignität schließen lässt. Die desmoplastischen Typen müssen trotz größerem primären Sicherheitsabstand signifikant häufiger nachoperiert werden. Die Metastasenrate ist bei insgesamt sehr gering, da durch das Hautkrebs-Screening frühe Formen detektiert werden. Metastasen entstehen primär lymphogen, meist in den ersten 2 Jahren postoperativ, woran die Nachsorgeintervalle angepasst sind. Das gewöhnliche Plattenepithelkarzinom metastasiert früher, rezidiviert aber durchschnittlich später (14 Monate gewöhnlich vs. 11,6 Monate desmoplastisch). Das desmoplastische Plattenepithelkarzinom zählt zu den high risk Tumoren mit einer Tumordicke >6mm und zeigt durch diese Ausbreitung höhere Rezidiv- und Metastasenraten. (8,3 % vs. 2,3 %). Die meisten Plattenepithelkarzinome können operativ komplikationslos in sano entfernt werden. Die Identifizierung der high risk Tumore ist essenziell. Ein beträchtlicher Risikofaktor ist die Anzahl der Nachexzisionen, die eine höhere Rezidivrate mit sich bringt und nur indirekt durch den primären Sicherheitsabstand beeinflusst wird.

6. Literaturverzeichnis

1. Pschyrembel (2002). 259. Aufl.: De Gruyter.

2. Boisen, Julie; Malone, C. Helen; Kelly, Brent; Wagner, Richard F., JR (2016): Cutaneous Squamous Cell Carcinoma with Invasion through Ear Cartilage. In: *Case reports in dermatological medicine* 2016, S. 9067428. DOI: 10.1155/2016/9067428.

3. 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. In: *The Lancet. Oncology* 9 (8), S. 713–720. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70178-5.

4. Breuninger, H.; Black, B.; Rassner, G. (1990): Microstaging of squamous cell carcinomas. In: *American journal of clinical pathology* 1994 (5), S. 624–627.

5. Breuninger, H.; Dietz, K.; Häfner, H-M; Schnabl, S.; Schulz, C. (1991 // 2013): Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma // Chirurgische Therapie der epithelialen Hauttumore und ihrer Vorstufen. In: *The Journal of dermatologic surgery and oncology* 17 // 64 (7 // 8), S. 574–578. DOI: 10.1007/s00105-013-2541-1.

6. Breuninger, H.; Holzschuh, J.; Schaumburg Lever, G.; Schippert, W.; Horny, H. P. (1998): Desmoplastic squamous epithelial carcinoma of the skin and lower lip. A morphologic entity with great risk of metastasis and recurrence. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 49 (2), S. 104–108.

7. Breuninger, H.; Schaumburg-Lever, G.; Holzschuh, J.; Horny, H. P.: Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. In: *Cancer* 79 (5), S. 915–919.

8. Breuninger, Helmut; Eigentler, Thomas; Bootz, Friedrich; Hauschild, Axel; Kortmann, Rolf-Dieter; Wolff, Klaus et al. (2013): Brief S2k guidelines--Cutaneous squamous cell carcinoma. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 11 Suppl 3, S. 37-45, 39-47. DOI: 10.1111/ddg.12015_7.

9. Burton, Kyle A.; Ashack, Kurt A.; Khachemoune, Amor (2016): Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. In: *American journal of clinical dermatology. DOI:* 10.1007/s40257-016-0207-3.

10. Cheng, Judy; Yan, Shaofeng (2016): Prognostic variables in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a review. In: *Journal of cutaneous pathology. DOI:* 10.1111/cup.12766.

11. Christian Wittekind, Hans-Joachim Meyer (2013): TNM Classification in malignant tumours. 7. Aufl.: Wiley-Blackwell.

12. Climstein, Mike; Furness, James; Hing, Wayne; Walsh, Joe (2016): Lifetime prevalence of non-melanoma and melanoma skin cancer in Australian recreational and competitive surfers. In: *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. DOI:* 10.1111/phpp.12247.

13. Deutsche Krebshilfe (Hg.): Gesund bleiben kann man nicht früh genug! Online verfügbar unter http://www.hautkrebs-screening.de/, zuletzt geprüft am 14.06.2016.

14. DocCheck Medical Services GmbH (Hg.) (2016): DocCheck Flexikon. Das Medizinlexikon zum Medmachen. Online verfügbar unter http://flexikon.doccheck.com/de/Grading.

15. 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. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 12 (11), S. 1028–1035. DOI: 10.1111/ddg.12466.

16. Eisemann, N.; Jansen, L.; Castro, F. A.; Chen, T.; Eberle, A.; Nennecke, A. et al. (2016): Survival with nonmelanoma skin cancer in Germany. In: *The British journal of dermatology* 174 (4), S. 778–785. DOI: 10.1111/bjd.14352.

17. English, D. R.; Armstrong, B. K.; Kricker, A.; Winter, M. G.; Heenan, P. J.; Randell, P. L. (1998): Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. In: *International journal of cancer* 76 (5), S. 628–634.

18. Estall, Vanessa; Allen, Angela; Webb, Angela; Bressel, Mathias; McCormack, Chris; Spillane, John (2016): Outcomes following management of squamous cell carcinoma of the scalp: A retrospective series of 235 patients treated at the Peter MacCallum Cancer Centre. In: *The Australasian journal of dermatology. DOI:* 10.1111/ajd.12520.

19. Fritsch (Hg.) (2004): Dermatologie, Venerologie. 2. Aufl.: Springer.

Fu, Teresa; Aasi, Sumaira Z.; Hollmig, S. Tyler (2016): Management of High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Skin. In: *Current treatment options in oncology* 17 (7), S. 34. DOI: 10.1007/s11864-016-0408-2.

20. Gellen, Emese; Peter, Zoltan; Emri, Gabriella; Asztalos, Laszlo; Remenyik, Eva (2016): Treatment options of non-melanoma skin tumors in organ transplant recipients in relation to a case report. In: *Orvosi hetilap* 157 (24), S. 971–976. DOI: 10.1556/650.2016.30493.

21. Gerhard Petter, Uwe-Frithjof Haustein (1999): Pathohistologische und klinische Prognosefaktoren beim Plattenepithelkarzinom der Haut Ein Beitrag zur multizentrischen Karzinomstudie der Vereinigung für Operative und Onkologische Dermatologie. Online verfügbar unter http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs001050050933.

22. Gernot Rassner (Hg.) (2009): Dermatologie. Lehrbuch und Atlas. 9. Aufl.: Urban & Fischer.

23. 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. In: *International journal of oral and maxillofacial surgery* 40 (9), S. 943–948. DOI: 10.1016/j.ijom.2011.02.036.

24. Häfner, H-M; Schnabl, S.; Breuninger, H.; Schulz, C. (2013): Chirurgische Therapie der epithelialen Hauttumore und ihrer Vorstufen. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 64 (8), S. 558–566. DOI: 10.1007/s00105-013-2541-1.

25. Helmut Breuninger, Thomas Eigentler, Friedrich Bootz, Axel Hauschild (2013): S2k-Leitlinie 032/022: Plattenepithelkarzinom der Haut, 12/2013.

26. Ingrid Moll (2010): Duale Reihe Dermatologie. Unter Mitarbeit von Matthias Augustin, Friedrich A. Brahmer, Judith Bahmer, Christiane Bayerl. 7. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

27. Kallini, Joseph R.; Hamed, Nouran; Khachemoune, Amor (2015): Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. In: *International journal of dermatology* 54 (2), S. 130–140. DOI: 10.1111/ijd.12553.

28. Leiter, Ulrike; Garbe, Claus (2008): Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. In: *Advances in experimental medicine and biology* 624, S. 89–103. DOI: 10.1007/978-0-387-77574-6_8.

29. Lekalakala, P. T.; Khammissa, R. A. G.; Kramer, B.; Ayo-Yusuf, O. A.; Lemmer, J.; Feller, L. (2015): Oculocutaneous Albinism and Squamous Cell Carcinoma of the Skin of the Head and Neck in Sub-Saharan Africa. In: *Journal of skin cancer* 2015, S. 167847. DOI: 10.1155/2015/167847.

30. M.A. Prof. Dr. S. Schneider, T. Görig, E. W. Breitbart, R. Greinert, K. Diehl (2016): Prävalenz, Risikogruppen und Motive der Solariennutzung in Deutschland. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* (3).

31. Manigé Fartasch, Thomas Brüning (2011): UV Strahlung und Hautkrebs. Wechselspiel UV und Haut. In: *IPA-Journal*.

32. Michael Mühlstädt (Hg.) (2014): Kurzlehrbuch Dermatologie. 1. Aufl. München: Urban & Fischer.

33. Mouriaux, F.; Stefan, A.; Coffin-Pichonnet, S.; Verneuil, L.; Rousselot, P. (2015): What size of surgical margins for carcinoma of the eyelid? In: *Journal francais d'ophtalmologie* 38 (2), S. 154–158. DOI: 10.1016/j.jfo.2014.11.003.

34. Mukaddes Kanyildiz (2014): Analyse der Rezidive nach chirurgischer Behandlung von Basalzellkarzinomen mit nachfolgender 3D-Histologie in Abhängigkeit von Tumorparametern und Art des Eingriffs. Inaugural-Dissertation.

35. PD Dr. U. Hillen, M. Ulrich, M. Alter, J.C. Becker, R. Gutzmer, U. Leiter, A. Lonsdorf, A. Messerschmidt, C. Ulrich (2014): Kutanes Plattenepithelkarzinom unter Berücksichtigung besonderer Patientengruppen. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* (7).

36. Prof. Dr. M. Augustin, Z. Anastasiadou, M. L. Schaarschmidt, M. Krensel, I. Schäfer, M. Reusch (2016): Versorgung des Hautkrebses in Deutschland. Leistungsvolumina und -erbringer. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* (7).

37. Prof. Dr. med. E.W. Breitbart (2014): S3-Leitlinie. Prävention von Hautkrebs. Hg. v. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V.

38. R.C. Curran, Crocker (2001): Atlas der Histopathologie. 5. Aufl.: Springer.

39. Robsahm, Trude E.; Helsing, Per; Veierod, Marit B. (2015): Cutaneous squamous cell carcinoma in Norway 1963-2011: increasing incidence and stable mortality. In: *Cancer medicine* 4 (3), S. 472–480. DOI: 10.1002/cam4.404.

40. Rudolph, C.; Schnoor, M.; Eisemann, N.; Katalinic, A. (2015): Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 13 (8), S. 788–797. DOI: 10.1111/ddg.12690.

41. Samarasinghe, Venura; Madan, Vishal; Lear, John T. (2011): Management of high-risk squamous cell carcinoma of the skin. In: *Expert review of anticancer therapy* 11 (5), S. 763–769. DOI: 10.1586/era.11.36.

42. Stratigos, Alexander; Garbe, Claus; Lebbe, Celeste; Malvehy, Josep; del Marmol, Veronique; Pehamberger, Hubert et al. (2015): Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline: Urban und Fischer (51).

43. Wiser, Itay; Scope, Alon; Azriel, David; Zloczower, Elhanan; Carmel, Narin N.; Shalom, Avshalom (2016): Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Clinicopathological Risk Factors according to Age and Gender: A Population-based Study. In: *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 18 (5), S. 275–278.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Diese Dissertationsschrift wurde in der Hautklinik der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Professor Dr. Helmut Breuninger durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte ebenfalls durch Professor Dr. Helmut Breuninger. Alle Daten wurden nach Einarbeitung durch meinen Doktorvater von mir eigenständig erhoben. Für die randomisierte Auswahl der Patienten erhielt ich eine erste Anleitung durch Dr. Gunnar Blumenstock, im Institut für Epidemiologie und angewandte Biometrie in Tübingen. Die statistische Auswertung erfolgte nach einer weiteren Beratung und Anleitung durch Dr. Gunnar Blumenstock, ausschließlich durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Absolvierung des Seminars „Doktorarbeit leicht(er) gemacht“ von Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Biochem. Peter Cornelius Dartsch, eigenständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8. Anhang

8.1 Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Helmut Breuninger für die Überlassung des Themas und die regelmäßige und sehr hilfreiche Betreuung, schnelle Antworten, viel Freundlichkeit und Verständnis, besonders in der Zeit meines 2. Staatsexamens und den nötigen Motivationsdruck.

Außerdem richte ich ein herzliches Dankeschön an das Institut für Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universitätsklinik in Tübingen, in erster Linie an Dr. Gunnar Blumenstock, der mir geduldig und sehr freundlich beratend und unterstützend bei der Auswertung der Daten und der richtigen Auswahl der Patienten sehr geholfen hat.

Vielen Dank auch an meine Familie, die mir immer unterstützend und motivierend zur Seite stand, besonders meiner Mutter Iris Schaefer, für die Zeit und die Mühe beim Korrekturlesen.

Zum Schluss danke ich auch meinen Freunden, die mich mit ihrer Zielstrebigkeit sehr motivierten und mir bei Fragen immer beratend zur Seite standen.

8.2 Lebenslauf

Persönliche Daten

Vorname**:**	Viola Karolin
Name:	Schaefer
Geburtsdatum:	23.07.1991
Geburtsort:	Gießen
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Ausbildung

1997 - 2001:	Grundschule Hochelheim
2001 - 2010:	Landgraf-Ludwigs Gymnasium, Gießen
Juni 2010:	Abitur
September - Dezember 2010:	Krankenpflegepraktikum Universitätsklinikum Gießen
Seit April 2011:	Medizinstudium an der Eberhardt-Karls Universität Tübingen
19. März 2013:	Physikum, Note 3

August 2013:	Famulatur Anästhesie, Bundeswehrzentralkrankenhaus Koblenz
September 2013 – September 2015:	Nachtwache auf der Neurochirurgie, Epilepsiediagnostik
März 2014:	Famulatur Kinderarztpraxis Dr.Piske, Leihgestern
September 2014:	Beginn der Dissertation, Hautklinik, Universitätsklinikum Tübingen
Februar 2015:	Famulatur Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Wetzlar
März 2015:	Famulatur Dermatologie Universitätsklinikum Tübingen
September 2015:	Famulatur Neurochirurgie, Ambulanz, Universitätsklinikum Tübingen
12. – 14. April 2016:	2. Staatsexamen, Note 2
Mai 2016 – September 2016:	PJ, 1. Tertial Innere Medizin, Universitätsklinikum Tübingen
Seit September 2016:	PJ, 2. Tertial Chirurgie, Universitätsklinikum Tübingen