

Aus der Fachrichtung Dermatologie
Fachbereich 4 - Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Die prognostische Wertigkeit verschiedener klinischer und histologischer
Parameter für das Plattenepithelkarzinom der Haut und der Unterlippe
Ergebnisse der Tumornachsorge von Patienten der Universitätshautklinik
Homburg
zwischen 1987 und 1995**

**DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINER DOKTORIN DER
MEDIZIN**

der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2007

vorgelegt von

Frauke Lenk, geb. Flaßhoff
geboren 10.11.1971 in Hannover

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	S. 4
2. Einleitung	
2.1 Stellenwert des Plattenepithelkarzinoms der Haut und der Unterlippe in der Dermatoonkologie	S. 8
2.2 Ätiologie und Risikofaktoren	S. 9
2.3 Klinisches Bild	S. 12
2.4 Histologie	S. 13
2.5 Metastasierungsrate	S. 16
2.6 Sonderformen	S. 17
2.7 Therapiemöglichkeiten	S. 22
2.8 Ziele und Fragestellungen	S. 33
3. Material und Methoden	S. 35
4. Ergebnisse	
4.1 Analyse der Tumordaten des Patientenkollektivs	
4.1.1 Patientengut/Anzahl auswertbarer Tumore	S. 38
4.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung	S. 38
4.1.3 Tumorprogress/Progressfreie Zeit	S. 39
4.1.4 Einfluss des Alters	S. 41
4.1.5 Einfluss des Geschlechts	S. 42
4.1.6 Karzinomtypen	S. 44
4.1.7 Analyse der TumorgroÙe	S. 45
4.1.8 Analyse der T-Klassifikation	S. 47
4.1.9 Analyse der Infiltrationslevel	S. 50
4.1.10 Analyse der vertikalen Tumordicke	S. 53
4.1.11 Analyse der Lokalisation	S. 55
4.1.12 Primär/Rezidivtumor	S. 57
4.1.13 Analyse der Zellpolymorphie	S. 59
4.1.14 Auswertung patientenassoziierter Faktoren	S. 62
4.1.15 Analyse des Wachstumstyps	S. 63
4.1.16 Analyse des Verhornungsgrades	S. 65
4.1.17 Zusammenfassung der geprüften Prognoseparameter	S. 65
4.2 Analyse der Berufsgruppenzugehörigkeit unseres Patientenkollektivs	S. 67
4.3 Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen	S. 69
5. Diskussion	
5.1 Tumordaten des Patientenkollektivs	
5.1.1 Patientengut/Metastasierungsrate	S. 71
5.1.2 Einfluss des Alters	S. 73
5.1.3 Einfluss des Geschlechts	S. 74
5.1.4 Einfluss des Tumordurchmessers	S. 75
5.1.5 Einfluss der T-Stadien	S. 76
5.1.6 Einfluss der Infiltrationslevel	S. 77
5.1.7 Einfluss der vertikalen Tumordicke	S. 78
5.1.8 Einfluss der Lokalisation	S. 79
5.1.9 Einfluss vom Status Primär/Rezidivtumor	S. 80

5.1.10 Einfluss der Differenzierung	S. 80
5.1.11 Einfluss patientenassoziierter Faktoren	S. 82
5.1.12 Einfluss des Wachstumstyps	S. 85
5.1.13 Einfluss des Verhornungsgrades	S. 86
5.2 Berufsverteilung des Patientenkollektivs im Vergleich mit der saarländischen Bevölkerung 1961	S. 86
5.3 Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen	S. 90
5.4 Perspektiven	S. 91
6. Literaturverzeichnis	S. 92
7. Danksagung	S.112
8. Lebenslauf	S.113
9. Anlagen	
Anlage I : Erfassungsbogen Karzinome	S.114
Anlage II: Patientenfragebogen	S.120

1. Zusammenfassung

Die Prognoseeinschätzung des Plattenepithelkarzinoms der Haut erfolgt nach dem von der Internationalen Unité contre le Cancer (UICC) entwickelten TNM-System und dem histologischen Grading. Anhand der Auswertung histopathologischer und klinischer Faktoren mittels Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und mittels Cox Regressionstests konnten weitere signifikante Faktoren für die Einschätzung von Malignität und Ausbreitungsverhalten von Spinaliomen der Haut identifiziert werden. 166 Fälle histologisch gesicherter Plattenepithelkarzinome aus dem Patientenkollektiv der Haut- und Poliklinik der Universitätskliniken des Saarlandes in Homburg/Saar wurden ausgewertet. Pro Patient wurde die erste Manifestation eines Plattenepithelkarzinoms für den Zeitraum 1987-1995 ausgewählt. In 15,6% der Fälle kam es zu einer Tumorprogression. Hierbei handelte es sich in 10,8% (18 Patienten) um Lokalrezidive, in 4,2% (7 Patienten) um Lymphknotenmetastasen und in 0,6% (1 Patient) um Satellitenmetastasen.

Als signifikante Prognoseparameter erwiesen sich nach diesen Daten die bekannten Tumorstadien, die vertikale Tumordicke kleiner/größer 2 mm, der Infiltrationslevel, die Zellpolymorphie und damit der Differenzierungsgrad, weiterhin Ulzeration, die klinische Tumorgröße, insbesondere die Unterteilung kleiner/größer 2 cm, eventuelle Vorbehandlungen und das Geschlecht der Patienten.

Die ausgewerteten Faktoren Alter, Lichtschaden der Haut, Hauttyp, Immunstatus, das Vorhandensein anderer (Haut-)Tumore, die Verhornungstendenz der Tumore und die Tumorlokalisation erwiesen sich als nicht signifikant.

Eine Auswertung hinsichtlich der histologischen Karzinomtypen, also gewöhnliches Plattenepithelkarzinom versus Bowenkarzinom, desmoplastisches, verruköses oder mikrozystisches Adnexkarzinom sowie der Entität des Merkelzellkarzinoms war wegen zu geringer Fallzahl nicht möglich.

Die Berufe von 105 Patienten aus dem Untersuchungskollektiv wurden erfaßt. Ihre Verteilung wurde verglichen mit der Berufsverteilung im Saarland, erhoben bei der Volkszählung im Jahr 1961. Bei den von uns erfassten Patienten zeigte sich ein deutlich höherer Anteil Berufstätiger in den Bereichen Landwirtschaft, Gartenbau und Bauwirtschaft. Der Anteil der in Organisations-, Verwaltungs- und Büroberufen Tätigen war deutlich kleiner. Anhand dieser Daten wird diskutiert, inwiefern das sonneninduzierte Plattenepithelkarzinom der Haut die Kriterien einer Berufskrankheit erfüllt.

Die Ergebnisse der durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen werden dargestellt. Es ist davon auszugehen, dass die Haut einmal am Plattenepithelkarzinom erkrankter Menschen eine UV-Licht-Schädigung aufweist, die ein lebenslanges Risiko birgt, weitere epitheliale Neoplasien zu entwickeln. Eine lebenslange jährliche Nachsorgeuntersuchung ist unabdingbar.

Prospektiv ist geplant die Rangfolge und den Stellenwert der hier identifizierten Prognosefaktoren mittels einer Multivariatanalyse im Rahmen einer multizentrischen Studie mit größerer Fallzahl zu bestätigen, um so Hochrisiko- von Niedrigrisikokarzinomen zu differenzieren und entsprechende Therapie- und Nachsorgeregime modifizieren zu können.

Summary

- I. The prognostic significance of clinical and histological parameters for the squamous cell carcinoma of the skin
- II. Cutaneous squamous cell carcinoma- an occupational cancer?
- III. The results of the follow up examinations in Homburg/Saar between 1987 and 1995

The tumour classification of squamous cell carcinoma of the skin is performed according to the TNM-System developed by the Union contre le cancer (UICC). At this time, the TNM-System is extended by the addition of histological grading.

Other histopathological and clinical tumour criteria have been identified to increase prognosis accuracy using Cox regression likelihood-ratio test and Kaplan-Meier logrank test.

A total of 166 cases of histologically-proven cutaneous squamous cell carcinomas, treated at the Dermatological Clinic of Homburg, University of Saarland, were included in the study. Each patient's first manifestation of squamous cell carcinoma diagnosed during the period 1987-1995 was selected.

In 15.6% tumour progression occurred, 10.8% (18 patients) of these being local recurrences, 4.2% (7 patients) with regional lymph node metastases and 0.6% (1 patient) with satellite metastasis.

According to this study, the following criteria were found to significantly determine the further course of disease: the gender of the patient, degree of tumour differentiation, the presence of ulcerations, the clinical tumour diameter, especially $< > 2$ cm, previous treatment, vertical tumour thickness $< > 2$ mm and level of invasion. The other parameters taken into account, namely age of patient, solar skin damage, type of skin, immune status, tumour localisation, degree of hornification and the presence of other skin tumours, did not prove to be significant. Due to the low number of cases, the data could not be analyzed concerning histological subtypes (merkel-cell carcinoma, verrucous carcinoma, Bowen's disease, desmoplastic tumour).

In future, multivariate analysis of large case-series patient collectives is essential in order to create a uniformly-valid system for prognostic estimation. This could be achieved by a multicentre carcinoma registry.

The occupation of 105 patients was registered using questionnaires. Their distribution is compared with the professional distribution in Saarland, ascertained at the national census in 1961.

Among the patients we registered, the amount of occupations in agriculture, construction works and horticulture was evidently greater, whereas the proportion of “white collar” professions, such as administration and office workers, was minor, compared to the general distribution in Saarland in 1961.

In the light of these results, it will be discussed whether sun-induced squamous cell carcinoma of the skin meets the criteria of an occupational illness.

The results of our patients’ follow-up examinations are described. Once human skin has developed a squamous cell carcinoma, the degree of solar skin damage must be rated severe. Since therefore the risk of developing further epithelial neoplasia is increased, we recommend routine yearly dermatological check-ups.

2. Einleitung

2.1 Stellenwert des Plattenepithelkarzinoms der Haut und der Unterlippe in der Dermatookologie

Das Plattenepithelkarzinom der Haut und der Unterlippe ist der häufigste maligne Hauttumor mit Metastasierungspotenz. Seine Inzidenz steigt ebenso wie die des Basalioms und des malignen Melanoms stetig an.

So stellte JOHNSON et al. 1992 in seiner amerikanischen Studie einen Inzidenzanstieg für Plattenepithelkarzinome um das 2,6fache bei Männern und um das 3,1fache bei Frauen seit Anfang der 60er Jahre fest.

In Britisch Kolumbien nahm die Anzahl der Neuerkrankungen in den Jahren 1973-1987 um 59,2% bei Männern bzw. 67,4% bei Frauen zu. 1987 lag sie bei 31,6/100000/Jahr (Männer) bzw. 16,9/100000/Jahr (Frauen) (GALLAGHER et al., 1990). Das Krebsregister der südöstlichen Niederlande bestätigt diese Tendenz seit 1983. Die Inzidenz betrug zu diesem Zeitpunkt 9,3/100000/Jahr (Männer), bzw. 2,6/100000/Jahr (Frauen). 1988 war sie auf 14,7/100000/Jahr beim männlichen Geschlecht und 3,4 /100000/Jahr bei den Frauen gestiegen (COEBERGH, 1991). In Norwegen stieg die jährliche Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms bei Frauen von 1,2/100000 für die Periode 1966-1970 auf 5,5/100000 für den Zeitraum 1991-1995. Bei den Männern lag die Inzidenz bei 2,9/100000 in der erstgenannten, bei 9,4/100000 in der zweiten Periode (IVERSEN et. al., 1999). WAPENHANS beschreibt nach Daten des saarländischen Krebsregisters eine Inzidenzzunahme der nichtmelanozytären Hauttumore von 66% bei Männern und 60% bei Frauen in dem Zeitraum 1971 bis 1990 (WAPENHANS, 1994). Für das Plattenepithelkarzinom zeigte sich folgende Entwicklung: 1970 lag die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms im Saarland bei 3/100000/Jahr (Männer) bzw. 4/100000/Jahr (Frauen). Bis zum Jahr 1997 war sie auf 16/100000/Jahr (Männer) bzw. 11/100000/Jahr (Frauen) gestiegen. Bundesweit wird die Inzidenz 1997 mit 19/100000/Jahr (Männer) und 8/100000/Jahr (Frauen) angegeben (EPIDEMIOLOGISCHES KREBSREGISTER DES SAARLANDES, 2004). Das Verhältnis Basaliom/Spinaliom betrug in verschiedenen Studien recht konstant 4:1 (ROBERTS, 1990; COEBERGH, 1991; PIERARD-FRANCHIMONT, 1999).

Nach diesen Daten sind Männer häufiger vom Plattenepithelkarzinom betroffen als Frauen. Der Inzidenzanstieg ist allerdings bei den Frauen deutlicher ausgeprägt. KARAGAS et al.

beschreiben 1999 einen Anstieg von 235% bei Männern im Vergleich zu 350% bei Frauen zwischen 1979/80 und 1993/94.

Überproportional ist die weiße Bevölkerung in äquatornäheren Ländern betroffen. So wurde für Australien die Anzahl von Neuerkrankungen mit 166/100000/Jahr angegeben (GILES, 1988). Dies bestätigt sich auch in der Studie von STENBECK et al. von 1990. In Brisbane und Darling Downs war die Inzidenz deutlich niedriger als im näher am Äquator gelegenen nördlichen Queensland.

Dieser Trend wird sich fortsetzen (RUNDEL et al., 1978). Auf Grundlagen von Satellitenmessungen erwarten STOLARSKI et al. eine Reduzierung des Ozongehalts der Stratosphäre bis zum Jahr 2030 um 6%, HOFFMANN eine 10%ige Abnahme bis zum Jahr 2050 (STOLARSKI et al., 1986; HOFFMANN, 1987). Nach den Berechnungen von VAN DER WEELDEN et al. (1991) und LONGSTRETH (1991) wird es pro 1% Zerstörung der Ozonschicht in der Stratosphäre zu einer Inzidenzzunahme des Plattenepithelkarzinoms um 3,5% kommen (SCHAART, 1993; KWA, 1992). RUNDEL et al. (1983) prognostizieren eine Ozonabnahme von 30% bis zum Jahr 2300 und eine daraus resultierende Verdopplung der Hautkrebsrate.

Hinzu kommt das seit einigen Dekaden geänderte Sonnenverhalten mit zunehmender Freizeitgestaltung im Freien und vermehrten Reisen in tropische Länder (AUBRY et al., 1985, Council on Scientific Affairs, 1989). Auch die demographische Entwicklung lässt einen Inzidenzanstieg des Plattenepithelkarzinoms parallel zur Lebenserwartung erwarten.

Die Summation dieser Effekte unterstützt die zunehmende Bedeutung des Plattenepithelkarzinoms in der medizinischen Versorgung.

2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Haut ist multifaktorieller Genese. Neben exogenen Faktoren sind auch individuelle Merkmale von prädisponierender Bedeutung.

Wohl wichtigster Faktor bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen ist das natürliche UV-Licht der Sonne (VITALIANO, 1980; DRAKE et al., 1993). Die Tumore entstehen überwiegend auf lichtexponierter Haut (KRICKER et al., 1994). UV-Strahlung ist in der Genese von Hauttumoren als komplettes Karzinogen zu werten (FINDLEY et al., 1928; WRBITZKY, 1995; BROWN et al., 1995). Experimentelle Daten belegen, dass dem UVB-

Anteil des Lichtes (290-320 nm) hierbei die entscheidende Rolle zukommt (WINKELMAN, 1963; KLIGMAN, 1987). Allerdings wird in den letzten Jahren zunehmend betont, dass auch UVA-Strahlung ein potentes Karzinogen ist (DIFFEY et al., 1987; PEARSE et al., 1987; VAN WEELDEN et al., 1988; COUNCIL OF SCIENTIFIC AFFAIRS, 1989; SCHMITZ et al., 1994; SPENCER et al., 1995; LEVER et al., 1995). Anders als beim malignen Melanom, bei dem Anzahl und Schwere von Sonnenbränden in der Kindheit für die Tumorgenease ausschlaggebend sind, ist beim Plattenepithelkarzinom die kumulative UV-Dosis entscheidend (FITZPATRICK et al., 1985; KARAGAS, 1994; ZANETTI et al., 1996; ROSSO et al., 1996). ENGLISH et al. (1998) errechnen einen Zusammenhang zwischen der Sonnenexposition während der Kindheit und Jugend, weniger ausschlaggebend sei die Exposition im Erwachsenenalter. Ein weiterer assoziierter Faktor sei demnach die Anzahl mit Blasenbildung einhergehender Sonnenbrände. Dies wird von HOGAN et al. 1990 bestätigt. Auch ein Zusammenhang zu beruflicher Sonnenexposition scheint zu bestehen (AUBRY, 1985; HOGAN, 1990; VITASA, 1990; GALLAGHER, 1995; ROSSO, 1996). Mit zunehmendem aktinischem Hautschaden und vor allem steigender Anzahl solarer Keratosen steigt auch das Risiko, ein Plattenepithelkarzinom zu entwickeln (MARKS R. 1988; KARAGAS, 1994; ENGLISH, 1998). GUENTHER et al. (1999) legen nahe, solare Keratosen als in situ Plattenepithelkarzinom zu werten. Somit sind sie frühzeitig und umfassend zu behandeln, um invasives Wachstum und potentielle Metastasierung zu verhindern.

Personen mit heller Haut, blonden oder roten Haaren, Sommersprossen und der Tendenz, eher einen Sonnenbrand zu entwickeln als braun zu werden, haben ein deutlich höheres Risiko, an einem Epitheliom zu erkranken, als dunkle Hauttypen (SILVERSTONE, 1969; STENBECK, 1990; HOGAN, 1990, DRAKE et al., 1993; ENGLISH; 1998). Dunkelhäutige Völker in Afrika und Asien erkranken seltener (SCHAART, 1993). GALLAGHER zeigte 1995 mit seiner Studie ebenso wie AUBRY 1985, KRICKER et al. 1991 und ENGLISH et al. 1998, dass Personen mit südeuropäischen Vorfahren ein geringeres Risiko haben, am Plattenepithelkarzinom zu erkranken als Personen, deren Mütter eher nordischen Ursprungs sind.

Immunsupprimierte Patienten, z.B. nach Organtransplantationen, erkranken häufiger am Plattenepithelkarzinom als die Normalbevölkerung (PENN, 1980; GUPTA et al., 1986; DISDIER et al., 1991; DRAKE et al., 1993; BOUWES et al., 1993; KOEHLER et al., 1995; COWEN et al., 1999; VENESS et al., 1999). Diese Spinaliome sind oft aggressiver als die nicht immunsupprimierter Patienten (EUVRAD, 1995) und metastasieren häufiger (MAIZE, 1977). Prädispositionsstellen für die Entstehung dieser Neoplasien scheinen jedoch weiterhin

sonnenexponierte Hautareale zu sein (NELSON et al., 1987; LIDDINGTON, 1989). JENSEN et al. berichten 1999 über eine signifikant häufigere Erkrankung Herztransplantierten im Vergleich zu Nierentransplantierten. ONG et al. (1999) geben eine Rate von 43% innerhalb von 10 Jahren nach Transplantation an. Hellhäutige haben in dieser Gruppe ein höheres Risiko zu erkranken. Weiterhin ist die onkogene Potenz des humanen Papilloma Virus Typ 16 und 18 bei der Tumorentstehung bekannt (JOHNSON, 1992). An Epidermodysplasia verruciformis leidende Patienten haben ein erhöhtes Risiko, ein Spinaliom zu entwickeln. An diesem Pathomechanismus scheint HPV beteiligt zu sein (JOHNSON, 1992; DRAKE, 1993; HARWOOD et al., 1999; GROß et al., 1999). Hier setzt eine neu entwickelte Therapiealternative für aktinische Keratosen und Basaliome an. Der Immunmodulator Imiquimod, ein Imidazol-Chinolin, hat antivirale und antitumorale Eigenschaften durch spezifische und unspezifische Aktivierung des Immunsystems. Lokal als Creme appliziert stimuliert Imiquimod die körpereigene Abwehr gegen entartete Zellen. Auf der Haut ist dies sichtbar durch klinisch deutlich inflammatorische Reaktionen: Rötung, Schwellung, Juckreiz und Brennen sind Zeichen der Wirksamkeit von Imiquimod, die reversibel sind und über mehrere Wochen in aller Regel narbenfrei abheilen (STOCKFLETH, 2002).

Es gibt weitere Beispiele für (Haut)erkrankungen mit einer Prädisposition für epitheliale Neoplasien. An erster Stelle ist das Xeroderma pigmentosum zu nennen, bei dem es aufgrund einer Reduzierung oder eines Fehlens bestimmter DNA-Reparaturmechanismen zum frühzeitigen Auftreten multipler Präkanzerosen und Hauttumoren kommt (JUNG, 1989). Beim okulokutanen Albinismus, einer weiteren Genodermatose, fehlen die protektiven Pigmente der Haut (KEELER, 1963). Weitere mit der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen assoziierte Erkrankungen sind: Epidermolysis bullosa dystrophica (OTTE, 1990; LENTZ, 1990), Erythema ab igne, Lichen atrophicus und Lichen sklerosus et atrophicus, Naevus saebaceus, Granuloma inguinale und Porokeratosis Mibelli, Akrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer, Akrodermatitis enteropathica, Lupus erythematoses, um nur einige zu nennen (SWANBECK et al., 1969; JOHNSON, 1992; DRAKE et al. 1993).

Außerdem können Karzinome in langjährig bestehenden Wunden entstehen, z. B. Ulcus cruris venosum, seltener im Herd einer chronischen Osteomyelitis oder auf Narben, z. B. nach Verbrennungen (TAYLOR et al., 1941; BOWERS et al., 1960; SELDIN, 1963; ARONS et al., 1965; SWANBECK et al. 1969; SHIU et al., 1980; DRAKE et al., 1993; LIEBAU et al., 1995; SOYER, 1997).

Auch auf durch Röntgenstrahlen geschädigter Haut, genannt Radioderm, treten gehäuft Spinaliome auf (SWANBECK et al., 1970; MARTIN et al., 1970). Iatrogen bedingt sein können epitheliale Tumoren in der Haut von Psoriatikern. Nach der früher üblichen Arsentherapie leiden die jetzt über 60-70jährigen Patienten an multiplen Hauttumoren. Obwohl die karzinogene Wirkung dieser Therapie schon recht früh erkannt wurde, Sir Jonathan Hutchinson erörterte 1888 zum ersten Mal diese Zusammenhänge, dauerte es viele Jahre, bis man auf die Anwendung arsenhaltiger Präparate verzichtete (ZAUN, 1965; TSURUTA et al., 1998; WONG et al., 1998).

Heute hat sich die PUVA Therapie, eine Kombination von UVA Bestrahlung und oralen Psoralenen, in der Behandlung der Psoriasis etabliert und wird vereinzelt bei Vitiligo eingesetzt. Sie scheint jedoch mit einer dosisabhängigen Risikoerhöhung für Spinaliome der Haut verbunden zu sein (STERN et al., 1988; STERN et al., 1989; FORMAN et al., 1989; LINDELÖF et al., 1991; LINDELÖF et al., 1993; TAKEDA et al., 1998; KATZ et al., 2002). Durch eine eventuell nachfolgende Cyclosporin A-Therapie bei Psoriasis potenziert sich dieses Risiko erheblich (MARCIL et al., 2001).

Im Jahr 1775 berichtete POTT bereits über den karzinogenen Effekt des Rußes. Das krebsauslösende Agens sind die aromatisierten Kohlenwasserstoffe, wie Anthrazen, Methylcholantren und Benzpyren, auch enthalten in Teeren, Pech und Mineralölen (HENRY, 1947; CASTIGLIONE et al., 1985). Hautkrebs oder Präkanzerosen, die durch diese Stoffe bedingt sind, sind in der Liste der Berufskrankheiten (BeVK, Nr.5105 der Anlage 1, Berufsgesetzblatt I, S. 3328 vom 8.12.1976) als solche anerkannt.

2.3 Klinisches Bild

Das Plattenepithelkarzinom der Haut entsteht entweder de novo auf klinisch unauffälliger, auf aktinisch vorgeschädigter oder durch chronische Entzündungen oder Degeneration veränderter Haut. Das klinische Erscheinungsbild kann sehr unterschiedlich sein. Es reicht von wenig auffälligen kleinen roten, rotbraunen oder bräunlichen Knötchen mit unterschiedlich ausgeprägter Schuppenkruste, flächiger persistierender Rötung über zu Blutung neigenden leicht verletzlichen Hautläsionen zu riesigen exophytischen blumenkohlartigen oder tief ulzerierenden Hautveränderungen, die möglicherweise mit massiver Destruktion einhergehen. Palpatorisch ist das Plattenepithelkarzinom eher derb. Verwachsungen mit dem unterliegenden Gewebe sind möglich und weisen auf

fortgeschrittene Infiltration hin. Trotz eines oft ausgedehnten Lokalbefundes sind Plattenepithelkarzinome der Haut in der Regel indolent. Parästhesien, anästhetische Areale, oder lanzinierende Schmerzen können als Hinweis auf eine perineurale Invasion gelten (SOYER, 1997).

Differentialdiagnostisch kommt eine Vielzahl von Erkrankungen in Betracht. Insbesondere Präkanzerosen sind zu nennen: neben der aktinischen Keratose (heute als Carcinoma in situ bewertet), der Morbus Bowen, die Erythroplasie de Querat auch das Keratoakanthom. Weiterhin die Verruca senilis oder ein beginnendes Rhinophym. Auch andere maligne Neoplasien sind zu differenzieren: Basaliome, maligne Melanome, kutane Metastasen, Sarkome etc. Wegen des klinisch sehr variablen Erscheinungsbildes ist auch bei persistierenden Ulzera, Ekzemen, untypischen Psoriasisherden, lichenoiden Hautveränderungen, chronischen Pyodermien, und andere mehr, an ein Spinaliom zu denken. Eine Biopsie zur histologischen Klärung ist indiziert.

(MONTGOMERY et al., 1932; PINKUS, 1976; SAGE et al., 1976; ROBSON et al., 1976; BURGERS et al., 1992; SCHÖNBERG et al., 1993; MAGUIRE et al., 1995; BERNSTEIN et al., 1996; SOYER, 1997; HUBERT et al., 1999; GUENTHER et al., 1999)

2.4 Histologie

Das Plattenepithelkarzinom der Haut geht von Keratinozyten der Epidermis aus. Der Tumor besteht aus Epithelzapfen, die oft zusammenhängen und von einem entzündlichen Saum umgeben sind. Sie wachsen diffus infiltrierend und destruierend in die Dermis und in weiterer Folge in tiefere Schichten vor. Je nach Differenzierungsgrad des Karzinoms ist die Fähigkeit der Tumorzellen zur Verhornung mit entsprechender Epithelschichtung gestört. Bei hochdifferenzierten Tumoren ist sie weitgehend erhalten, allerdings ist das auf die Hautoberfläche bezogene und beschränkte Wachstum verloren gegangen. Dadurch erfolgt die Abschilferung verhornter Zellen nicht zur Oberfläche hin, sondern unter Bildung von konzentrischen zwiebelschalenartigen Hornkugeln. Mit zunehmender Entdifferenzierung kommt es zu einer Abnahme der Verhornungsfähigkeit. Einzeln liegende Keratinozyten mit einem deutlich rot gefärbten Zytoplasma werden als dyskeratotische Keratinozyten (so genannte Einzelzellverhornung) bezeichnet und sind ebenfalls als Hinweis auf eine höhere Differenzierung anzusehen. Die Anzahl atypischer Mitosen nimmt ebenso zu wie die Polymorphie und Atypie der Zellen. Bei einem undifferenzierten Karzinom kann ein

sarkomartiges Bild entstehen, die Ausbildung von Desmosomen ist bei stärkerer Vergrößerung nicht mehr erkennbar. Als besondere Eigenart kommt es bei Plattenepithelkarzinomen der Haut relativ häufig (5-14%) zu einer perineuralen Invasion entlang der Nerven in die Tiefe. Dies ist als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten (RIEDE et al., 1993; MAGUIRE et al., 1995; GARBE, 1995; SOYER, 1997; GUENTHER et al., 1999).

BRODERS teilte die zelluläre Differenzierung in vier Grade ein:

	Differenzierung	Anteil undifferenzierter Tumorzellen	Grad nach Broders
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden		
G 1	gut differenziert	< 25 %	Grad 1
G 2	mäßig differenziert	< 50 %	Grad 2
G 3	schlecht differenziert	<= 75 %	Grad 3
G 4	undifferenziert	> 75 %	Grad 4

Tabelle 2.4.1: Histopathologisches Grading von invasiven Plattenepithelkarzinomen (UICC 2002).

Diese Einteilung hat sich bis heute durchgesetzt. Nach dem bekannten TNM System der Internationalen Unité contre le Cancer (UICC) wird das Karzinom der Haut in folgender Weise eingeteilt:

Stadium (UICC 2002)	TNM Klassifikation		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T4	N0	M0
	Jedes T	N1	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 2.4.2 TNM Klassifikation von Karzinomen der Haut

Die T-Stadien sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

TNM Klassifikation	Tumormerkmale
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor infiltriert tiefe extradermale Strukturen wie Knorpel, Skelettmuskel oder Knochen
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2.4.3 TNM-Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen der Haut

Zusätzlich erfolgt die histologische Prognoseklassifizierung nach der Tumordicke

pT-Kategorie	Definition der Prognosegruppe	Metastasierungsrate
pT1-3a	begrenzt auf Dermis und Tumordicke bis 2 mm	0%
pT1-3b	Begrenzt auf Dermis und Tumordicke von mehr als 2 mm aber nicht mehr als 6 mm	ca. 6%
pT1-3c	Invasion der Subkutis und/oder Tumordicke mehr als 6 mm	ca. 20%
pT4a	bei Infiltration tiefer extradermaler Strukturen (pT4): 6mm oder weniger	ca. 25%
pT4b	bei Infiltration tiefer extradermaler Strukturen (pT4): mehr als 6 mm	bis ca. 40%

Tabelle 2.4.4 Tumordicke (Deutsche Krebsgesellschaft, 2002)

Das Plattenepithelkarzinom der Lippe ist im TNM-System den Kopf- und Halstumoren zugeordnet.

2.5 Metastasierungsrate

Die Angaben über die Metastasierungsrate des kutanen Plattenepithelkarzinoms variieren sehr stark. Bei den von LUND ausgewerteten Tumorerkrankungen zeigten sich bei 0,5% der Patienten Metastasen. Diese Zahl ist die niedrigste Angabe in der Literatur. Die ausgewerteten Fälle sind im Rahmen ambulanter Praxistätigkeit erfaßt worden, im Gegensatz zu den meisten anderen Studien, in denen es sich um Patientengut aus Krankenhäusern und größeren Kliniken handelt (LUND, 1965). KATZ et al. geben im Cancer 1957 eine Metastasierungshäufigkeit von 2,6% an, jedoch sind nur die Karzinome erfaßt, die bei der primären Erfassung frei von Metastasen waren. Ausgeschlossen sind die Fälle, die bei Erstvorstellung bereits Metastasen vorwiesen. EPSTEIN et al. (1968) und CZARNECKI et al. (1994) beschreiben 2% Metastasen beim Plattenepithelkarzinom der Haut, MÖLLER et al. (1979) geben 3,3% an. DINEHART et al. veröffentlichen 1989 die Zahl von 7,4%, BREUNINGER et al. (1990) geben 3,9% an. Wesentlich höhere Angaben machen SCHREK et al. mit 16,0% (1941), JOHNSON et al. (1950) mit 15,0% und TAYLOR et al. (1941) mit 14,0%. FRIEDMAN et al. geben nach Erstbehandlung eine Rate von 14% Metastasierung oder Rezidivkrankung an. Kleinere Läsionen aus ambulanter Behandlung waren in dieser Studie jedoch nicht miterfasst (FRIEDMAN et al., 1985). DE VRIES (1969) gibt für Plattenepithelkarzinome der Lippe und der Haut eine Metastasierungsrate von 6,25% an. Bei 16 Patienten, die zur Therapie an ein größeres Zentrum verwiesen wurden, lag diese Rate höher. 3 von 16 Spinaliomen führten zu Metastasen. Bei der Zusammenfassung von 10 Studien im Rahmen einer Metaanalyse errechnen ROWE et al. eine durchschnittliche Metastasierungsrate von 11,0%. Sie weisen des Weiteren auf einen Anstieg der Metastasierungs- und Rezidivhäufigkeit bei ansteigender Nachbeobachtungszeit hin (ROWE et al., 1992). NETTERVILLE et al. berichten über das Auftreten von Lymphknotenmetastasen bis zu 45 Monate nach Ersttherapie (NETTERVILLE et al., 1998). Insgesamt höhere Metastasierungsraten ergeben sich bei Plattenepithelkarzinomen der Lippe, des Ohrs, sowie vor allem bei Karzinomen auf narbigem vorgeschädigtem Gewebe in nicht sonnenexponierter Haut (LEE et al., 1972; DINEHART et al., 1989; ROWE et al., 1992; WEINSTOCK et al., 1995). Zu bemerken ist der Rückgang der Metastasierungsrate im Laufe der Zeit. In neueren Studien sind die prozentualen Angaben bezüglich der Metastasierungshäufigkeit geringer als in älteren Arbeiten. Dies mag sowohl mit verbesserten Therapiemöglichkeiten als auch mit vermehrter Wachsamkeit und verbesserter Aufklärung der Bevölkerung über bösartiger Erkrankungen der Haut zusammenhängen. Ist es einmal zu einem Lokalrezidiv eines

Spinalioms gekommen, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Metastase deutlich erhöht mit 30,0% (HENDRICK et al., 1977; DINEHART et al., 1989; ROWE et al., 1992). Größtenteils metastasieren Plattenepithelkarzinome in die regionären Lymphknoten. EPSTEIN et al. beschreiben Fernmetastasen mit 4,9% Streuungen als Lungenfiliae, 6,3% als generalisierte Aussaat. Bei ca. 88% handelt es sich um Lymphknotenbefall (EPSTEIN et al., 1968). MÖLLER et al. berichten bei insgesamt 12 Metastasierungen über 9 Patienten mit Lymphknotenbefall und 3 mit Fernmetastasen in Gehirn, Knochen und Lunge (MÖLLER et al., 1979). DINEHART et al. (1989) beobachteten bei 81,5% regionäre Lymphknotenmetastasen und nur bei 3,7% Befall juxtaregionärer Lymphknoten. In 14,8% kam es zu extranodaler Manifestation der Metastasen. Ist eine Metastasierung eingetreten verschlechtert sich die Prognose rasch. EPSTEIN et al. berichten über den Tod am Karzinom bei 57,3% der erfassten Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Auftreten der Metastasen (EPSTEIN et al., 1968). Über Risikofaktoren für eine Metastasierung wird diskutiert. Sie werden anhand der aktuellen Literatur nach Darstellung unserer Ergebnisse im Rahmen der Diskussion erläutert.

2.6 Sonderformen

Verruköses Karzinom

Das verruköse Karzinom der Haut und der Schleimhäute ist eine klinisch-pathologische Sonderform des Spinalioms. Es handelt sich um ein hochdifferenziertes Plattenepithelkarzinom mit extrem niedrigem Metastasierungspotential. Es wächst vornehmlich lokal destruierend und infiltrierend. Wie der Name schon sagt imponiert es klinisch als warzenartiger Tumor, der blumenkohlartige, groteske Ausmaße erreichen kann. Prädisponierend sind Narben, chronische Wunden oder Infektionen, chronisch-venöse Insuffizienz, Tabakgenuss und männliches Geschlecht. Sein Auftreten an Prädispositionsstellen wurde mit Eigennamen bezeichnet: anogenital als BUSCHKE LOEWENSTEIN Tumor, oro-aerodigestiv als ACKERMANN Tumor oder orale floride Papillomatose, an den Füßen als Epithelioma cuniculatum und an andere cutanen Lokalisationen als Papillomatosis cutis carcinoides.

Histologisch sind exophytische und endophytische Wachstumsanteile zu differenzieren. Das exophytische Wachstum ist gekennzeichnet durch ausgeprägte Papillomatose und Akanthose mit dazwischen liegenden Krypten und Fisteln. Es zeigt sich eine Hyperorthokeratose mit prominentem Stratum granulosum. Das endophytische Wachstum ist charakterisiert durch plump verdrängendes zapfenförmiges Wachstum in die Tiefe bei konstant nachweisbarer Basalzellschicht. Angrenzend zeigt sich ein kräftig ausgeprägtes lymphohistiozytäres Infiltrat. Therapeutisch ist das verruköse Karzinom ähnlich anzugehen wie ein Spinaliom: Hauptschwerpunkt liegt auf der chirurgischen Entfernung. Aber auch andere Möglichkeiten stehen zur Verfügung. Sie sind im Kapitel 1.3 Therapie dargestellt. (SCHWARTZ, 1990; ILKAY et al., 1993; DRAKE et al., 1993; GARBE, 1995; KERL et al., 2003)

Desmoplastisches Plattenepithelkarzinom

Das desmoplastische Plattenepithelkarzinom wird von einigen Autoren als morphologische Entität angesehen. Typisch sind Wachstum in schmalen Strängen und eine desmoplastische Stromareaktion. Spinaliome mit perineuraler Infiltration, auch neurotropes Plattenepithelkarzinom genannt, perivaskulär infiltrierende Tumoren und der sogenannte fine-stranded Typ werden unter dem Oberbegriff des desmoplastischen Plattenepithelkarzinoms subsumiert. Diese Eigenschaften begründen die von BREUNINGER et al. gefundenen hohen Lokalrezidivraten von 24,3%, ebenso wie die sehr hohe lokoregionäre Metastasierung von 22,7%. Das therapeutische Procedere sollte diesem hohen Risikoprofil angepasst werden: an die lückenlose histologische Schnitttrandkontrolle sollte sich bei Tumorfreiheit eine weitere Nachresektion von mindestens 5 mm, auch in die Tiefe, anschließen. Prophylaktische Lymphknotendissektion und eine eventuelle Nachbestrahlung sind bei einer Tumordicke über 5 mm in Erwägung zu ziehen und die Nachsorgeprotokolle dem Risiko anzupassen (BREUNINGER et al., 1998).

Merkelzellkarzinom

Das Merkelzellkarzinom der Haut wurde erstmals 1972 von TOKER beschrieben. Wegen der histologisch erkennbaren Trabekel und Zellnester in der Dermis verwendete er den Begriff

„trabekuläres Karzinom der Haut“. TOKER vermutete initial den Ursprung dieser Tumoren in den Schweißdrüsen der Haut, eine Ansicht, die später revidiert wurde (TOKER, 1972).

Das Merkelzellkarzinom ist eine aggressive neuroendokrine Neoplasie der Dermis mit teilweise epithelialen Merkmalen. Es wird vermutet, dass Merkelzellen ihren Ursprung in primitiven epidermalen Stammzellen haben mit der Fähigkeit zur Differenzierung sowohl zu neuroendokrinen Zellen (APUD-System) als auch zu Keratinozyten. Sie spielen als Mechanorezeptoren der Dermis eine Rolle. Bei ultrastrukturellen Untersuchungen lassen sich charakteristische neuroendokrine Granula sowie paranukleäre Plaques darstellen. Lichtmikroskopisch ergibt sich das Bild eines undifferenzierten kleinzelligen Tumors, ausgehend von der Dermis. Direkter Anschluss an die Epidermis besteht selten. Die Diagnose wird immunhistochemisch gesichert durch Nachweis von gleichzeitig epithelialen und neuroendokrinen Markern sowie perinukleärer Neurofilamente, z. B. Chromocranin A, Somatostatinrezeptoren. Die Koexpression von Cytokeratinen (insbesondere CK 20) gemeinsam mit Neurofilamenten bei konstantem Fehlen von Vimentin und Leukocyte-Common-Antigen ist einzigartig und wegweisend für die Diagnose des Merkelzellkarzinoms (MOLL et al., 2004).

Die Deutsche Krebsgesellschaft beschreibt die prognostische Bedeutung histologischer Subtypen. Der trabekuläre Typ ist bestdifferenziert und geht mit einer günstigen Prognose einher, der intermediäre Zelltyp tritt am weitesten häufigsten auf und hat eine mittelmäßige Prognose, während der kleinzellige Typ am wenigsten differenziert ist und eine schlechte Prognose hat.

Als Stadieneinteilung wird die folgende empfohlen:

Stadieneinteilung von Merkelzellkarzinomen	
Stadium I	Primärtumor allein
Stadium II	Lokoregionäre Metastasen
Stadium III	Fernmetastasen

Tabelle 2.6.1 (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, 2004; ADO Leitlinie, 2005)

Typischerweise tritt das Merkelzellkarzinom an sonnenexponierten Arealen auf. Es imponiert klinisch als derbes rotviolett bis tiefviolett oder grau erscheinendes Knötchen oder plaqueförmiger Tumor. Die Oberfläche kann glänzen und Teleangiektasien aufweisen. Ulzerationen kommen sekundär vor (HAUSCHILD et al., 1997).

Das Merkelzellkarzinom ist aggressiv und geht mit hoher Lokalrezidivrate und häufiger regionaler und systemischer Streuung einher. Lokalrezidivraten werden mit 30-50%

angegeben, Lymphknotenmetastasen treten in 50-90% der Fälle auf. Mit einer Fernmetastasierung ist bei bis zu 50% der Erkrankten zu rechnen, üblicherweise in Leber, Lunge, Knochen, Gehirn und Haut, aber auch Hodenmetastasen werden angegeben. Vereinzelt wird im Gegensatz zu diesen erschreckend hohen Zahlen auch über Spontanregressionen berichtet. Das Merkelzellkarzinom tritt vermehrt bei Langzeitimmunsupprimierten Patienten auf.

Wegen der geringen Fallzahlen (Inzidenz ca. 0,1-0,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr) gibt es bisher wenige standardisierte Therapieprotokolle. Einigkeit besteht über primär radikales chirurgisches Vorgehen: der Tumor sollte mit einem Sicherheitsabstand von 2,5-3 cm exzidiert werden. Eine anschließende prophylaktische radikale Lymphknotendissektion wird diskutiert. Alternativ wird die individuelle Prognose durch die Sentinel-Node-Biopsie verbessert. Ob die Heilungsrate beeinflusst werden kann bleibt unklar. Bei Nachweis von Mikrometastasierung sollte eine therapeutische Lymphadenektomie durchgeführt werden. Bei fehlendem Nachweis von Mikrometastasen im Wächterlymphknoten wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen, bei Lokalrezidiven ist sie ebenfalls zu erwägen. Ist es bereits zu regionaler oder systemischer Tumorausbreitung gekommen, ist ebenfalls der Einsatz der Radiatio und/oder zusätzlich der Chemotherapie in Betracht zu ziehen, auch unter palliativen Gesichtspunkten. Die Überlebensrate ist in diesen Fällen jedoch gering, so dass sie sorgfältig ausgewählten Einzelfällen vorbehalten bleiben sollte. (RAAF et al., 1986; RO et al., 1990; RATNER et al., 1993; RICE et al., 1993; MÄURER et al., 1993; DUNCAN et al., 1993; BOYLE et al., 1995; MEEUWISSEN et al., 1995; KABELITZ et al., 1997; DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, 2004; ADO-Leitlinie, 2005).

Die deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die ADO empfehlen in ihren Leitlinien 2004/2005 die Kombination Cyclophosphamid/Methotrexat/5-Fluorouracil oder Vp16/Cisplatin/Doxorubicin/Bleomycin. Ein derzeit experimenteller Ansatz ist der szintigraphische Nachweis von Somatostatinrezeptoren. Bei Expression von Octreotidrezeptoren auf dem Tumor stellt die Behandlung mit Somatostatin eine weitere (palliative) Option dar. Die Sentinel-Lymphknoten Biopsie führt in ersten Studien zu einer Prognoseverbesserung des tumorfreien Überlebens bei unverändertem Gesamtüberleben (SCHULZE et al., 2004; WAGNER et al., 2004).

Aktinische Keratose

Aktinische Keratosen werden heute als Carcinoma in situ eingestuft. Prädisponierende Risikofaktoren sind die oben beschriebenen. Klinisch imponieren aktinische Keratosen als kleine, multiple entstehende weißlich bis rötliche, schuppige makulöse und plaqueförmige Hautveränderungen mit hyperkeratotischer Oberfläche, die zu Erosionen und Krustenbildungen neigen. Histologisch ist die aktinische Keratose gekennzeichnet durch das wechselnde Auftreten von Orthohyper- und Hyperparakeratose bei aufgehobener Histoarchitektur der Epidermis. Atypische Keratinozyten und Dyskeratosen treten auf, des Weiteren liegt eine aktinische Elastose vor (KERL et al., 2003).

Therapeutisch ist die Entfernung indiziert, entweder chirurgisch mit histologischer Diagnosesicherung, Kürretage oder Elektrodessikation oder chemotherapeutisch, klassisch mit 5-Fluorouracil (Efudix®) und innovativ mit Imiquimod (Aldara®) und Diclofenac-Hyaluronsäure (Solaraze®) (WOLF et al., 2001; STOCKFLETH, 2002).

Morbus Bowen

Der Morbus Bowen gilt als in-situ Plattenepithelkarzinom, welches im weiteren Verlauf als Bowen-Karzinom invasives Potential entwickeln kann. Er kann an jeder Körperstelle auftreten, vor allem aber im Gesicht, an den Fingern und Unterschenkeln. Im Schleimhautbereich wird der Morbus Bowen als Erythroplasie Queyrat bezeichnet. Klinisch handelt es sich um eine meist solitäre, langsam wachsende, scharf begrenzte Plaque mit feinlamellöser Schuppung. Ulzeration oder stärkere Infiltration weisen auf ein invasives Bowen-Karzinom hin. Pigmentierungen sind möglich.

Histopathologische Kriterien sind eine Akanthose mit plump verbreiterten Reteleisten und verschmälerten Papillen, eine scharfe Abgrenzung zur Dermis, aufgehobene Histoarchitektur der Dermis, Einziehungen der Follikelostien und ein zytologisch buntes Bild mit Kernpleomorphismen, Kernpyknosen, multinukleären Riesenkernen, atypischen Mitosen und Einzelzelldyskeratosen, wobei die Atypien alle Zelllagen der Epidermis betreffen.

Keratoakanthom

Das Keratoakanthom ist eine rasch wachsende hochdifferenzierte Variante des Plattenepithelkarzinoms mit zentralem Hornkrater und invasivem epithelalem Wachstum. Es nimmt seinen Ursprung von dem suprasedoglandulären Haarfollikelanteilen. Das vollausgereifte Keratoakanthom imponiert als ein Nodus mit radiär gestellten Teleangiektasien und zentralem Hornkrater. Die Entwicklung verläuft rasant, innerhalb weniger Wochen kann eine Tumorgöße von 2 bis 4 cm erreicht werden. Nach einigen Monaten kommt es im Stadium der Regression zu einer Abflachung des Randwalls, der Hornpfropf wird abgestoßen und es entsteht ein nekrotischer verhornter Knoten, der letztendlich narbig abheilt. Auch wenn diese spontane Regression typischerweise erfolgt, ist ein therapeutisches Vorgehen in Form einer chirurgischen Entfernung empfohlen.

Histopathologisch typisch für das Keratoakanthom ist der zentrale horngefüllte Krater oder dessen Invagination mit peripherer lippenförmiger Proliferation der Keratinozyten. Es entsteht ein pseudokarzinomatöser Aspekt mit Mitosen und Kernpleomorphien. Es zeigt sich eine ausgeprägte Keratinisierung mit Einzelzelldyskeratosen und Hornperlen, ein begleitendes oder einwanderndes entzündliches Infiltrat sowie intratumorale Mikroabszesse mit eosinophilen und neutrophilen Keratinozyten.

2.7 Therapiemöglichkeiten

2.7.1 Chirurgische Exzision

Die Therapie der Wahl ist die vollständige chirurgische Exzision des Plattenepithelkarzinoms mit histologischer Beurteilung des Präparates, insbesondere im Bezug auf die Tumorfreiheit der Schnittländer (GARBE, 1995; ADO-Leitlinie, 2005). Die Bestimmung zusätzlicher Parameter kann zur Erstellung eines Risikoprofils und zur Planung der Nachbeobachtung mit hinzugezogen werden (ROWE, 1992). Bei kleineren und primären Karzinomen ist dieses einfache chirurgische Verfahren indiziert. Jedoch variieren die Angaben über den einzuhaltenden Sicherheitsabstand. FLEMING et al. geben ihn mit wenigstens 5 mm an (FLEMING et al., 1995), BRODLAND passt ihn in seiner Studie dem Risikoprofil der Tumoren an. Er definiert einen high-risk Tumor durch folgende Faktoren: 2 cm Durchmesser (\cong pT2) oder größer, Differenzierungsgrad G II, III oder IV, Lokalisation auf der Kopfhaut, an

der Nase, den Ohren, Augenlidern oder Lippen. Wenn bereits einer dieser Faktoren gegeben ist, sollte mit einem Abstand von wenigstens 6 mm entfernt werden. Ist keines dieser Kriterien erfüllt, sollte ein Abstand von wenigstens 4 mm eingehalten werden (BRODLAND et al., 1992). LUCE (1995) fordert für Plattenepithelkarzinome von über 2 cm Durchmesser oder nicht gut differenzierte Läsionen einen Sicherheitsaum von 6 mm. BREUNINGER et al. (1991) empfehlen für Tumore, die größer als 20 mm sind, einen Sicherheitsabstand von 10 mm, um möglichst lokale Mikrometastasen zu entfernen.

2.7.2 Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie

Die aktuelle Leitlinie von 2005 der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschen Krebsgesellschaft empfiehlt die mikrographische Chirurgie mit 3-5 mm Sicherheitsabstand mit anschließender lückenloser Schnitttrandkontrolle.

Die mikrographische Chirurgie nach MOHS wurde seit 1941 als so genannte „fixed tissue“ Technik angewandt (MOHS, 1976; MOHS et al., 1981). Eine Weiterentwicklung dieser Methode ist die heute praktizierte „fresh-frozen tissue“ Technik, bei der Nativgewebe in Lokalanästhesie Schicht für Schicht bis zur Tumorfreiheit exzidiert wird. Die nachfolgende Aufarbeitung am Kryostatmikrotom ermöglicht die direkte histologische Beurteilung. Vorteil dieser Technik ist die zügige histologische Aufarbeitung und Beurteilung, so dass mehrere Schritte und damit meist die komplette Tumorentfernung innerhalb eines Tages erreicht werden können (MOHS, 1976). In Deutschland hat sich als weitere vereinfachte Methode die 3-D-Histologie zur lückenlosen Schnitttrandkontrolle etabliert. Bei der herkömmlichen Aufarbeitung von Exzidaten in Stufenschnitten, der so genannten Brotlaibtechnik, können Tumorausläufer übersehen werden. Durch verschiedene Techniken bei der histologischen Aufarbeitung können sämtliche Außenränder durchgehend beurteilt werden: die lückenlose Schnitttrandkontrolle. Für größere fixierte Gewebstücke ist das Verfahren der „Tübinger Torte“ beschrieben. Die „Flundertechnik“ ist zur Beurteilung kleinerer sowohl Kryo- als auch paraffinfixierter Präparate geeignet (BREUNINGER et al., 1991). Die Heilungsraten dieser Verfahren sind insgesamt höher als die der konventionellen chirurgischen Exzision und Begutachtung (HOLZSCHUH et al., 1996). BREUNINGER et al. geben unter Anwendung der 3-D-Histologie eine Rezidivrate von 3,6% an bei 680 ausgewerteten Plattenepithelkarzinomen während einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren

(BREUNINGER et al., 1989, BREUNINGER et al., 2007). Insbesondere indiziert sind diese Methoden in anatomisch schwierig zu operierenden Regionen, in denen man aus anatomischen und ästhetischen Gründen möglichst wenig Gewebe entfernen möchte, z.B. Lippe und Ohr. In der Studie von MEHREGAN et al. (1990) wurden oberflächliche T1-T2 NOMO Spinaliome der Lippe mittels „fresh-frozen tissue“ Technik behandelt. Während einer allerdings sehr kurzen mittleren Nachbeobachtungszeit von nur 25 Monaten kam es zu keinem Rezidiv. 1988 therapierten MOHS et al. Plattenepithelkarzinome des Ohrs mit der „fresh-frozen tissue“ Technik. 92,3 % der Patienten blieben über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren rezidivfrei. Dies bestätigt eine Arbeit von 1981 von MOHS et al. Hier traten bei Plattenepithelkarzinomen, die mit der „fresh-frozen tissue“ Technik behandelt wurden, in 5 Jahren bei 1,2% Rezidivtumore auf. (MOHS et al., 1981). Bei einer Nachbeobachtungszeit von 1-6 Jahren berichten MILLER et al. (1992) von einer Rezidivrate von 1,41% bei Plattenepithelkarzinomen der Haut. FLEMING et al. gibt die 5-Jahres Rezidivfreiheit von primären Tumoren mit 99% nach mikrographisch-kontrollierter Chirurgie und 89,9% für die herkömmliche chirurgische Exzision an (FLEMING et al., 1995).

Insgesamt kann durch die lückenlose histologische Aufarbeitung sämtlicher Schnittränder auch an anatomisch ungünstigen Lokalisationen und sehr großen Läsionen gewebeschonend operiert werden mit sehr guten Ergebnissen, auch bei oft schwierig zu therapierenden Rezidivtumoren. In der ADO-Leitlinie Plattenepithelkarzinom 2005 wird darauf hingewiesen, dass bei eben diesen Tumoren der Defekt mit Ausnahme der Lippentumoren bis zum Nachweis der kompletten Entfernung aller Tumoranteile offen gelassen werden sollte.

2.7.3 Kryotherapie

Die Kryotherapie ist vor allen Dingen bei primären, oberflächlichen, scharf abgrenzbaren Tumoren aber auch als Therapiealternative bei älteren multimorbiden Hochrisikopatienten, bei Koagulopathien und bei Schrittmacherpatienten indiziert (KUFLIK et al., 1997). Durch eine zweimalige starke Senkung der Temperatur auf -50°C bis -60°C durch flüssigen Stickstoff mit anschließender Wiedererwärmung wird das behandelte Gewebe zerstört (DRAKE et al., 1993). Ein entsprechender Sicherheitsabstand ist auch bei diesem Therapieregime wichtig. HOLT gibt ihn mit 3 mm an, KUFLIK mit 3-5 mm (HOLT, 1988; KUFLIK et al., 1991). Weiterhin ist zu beachten, dass ab einer Tiefe von ca. 6 mm, bis zu der das Vereisungsfeld eine rundliche Form hat, die Kontur eher kegelförmig zur Tiefe hin spitz

zulaufend ist. Die Wundheilung im Anschluss erfolgt sekundär. Nachteil der Kryotherapie ist die fehlende histologische Beurteilung. Material für die Diagnosestellung kann durch eine vorherige Küretage oder Stanzbiopsie gewonnen werden. Über die Vollständigkeit der Tumorentfernung kann allerdings keine Aussage getroffen werden. Als Kombination ist die Shave-Exzision das geeignete Verfahren, da durch glatte Schnittführung an der Tumorbasis eine exakte histologische Bewertung der Radikalität möglich ist. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da Rezidive wesentlich schlechter einer kurativen Behandlung zugänglich sind (KUFLIK et al., 1991). Die Ergebnisse der Kryotherapie in Kombination mit anschließender Elektrodessikation sind bei geringem Kostenaufwand, guten kosmetischen Resultaten und einer 5-Jahres Rezidivfreiheit von 98,4% für nichtmelanozytäre Hauttumoren und 96,1% für Plattenepithelkarzinome mit der konventionellen Chirurgie vergleichbar (KUFLIK et al., 1991). HOLT gibt in seiner Studie bei der Behandlung von 34 Spinaliomen mit der Kryotherapie eine Rezidivrate von 2,9% an (HOLT, 1988). CARSON beschreibt einen Fall, in dem er ein verruköses Peniskarzinom mit einer Kombination aus Kryotherapie und einer topischen Anwendung von 5-Fluorouracil zur Ausheilung brachte (CARSON, 1978). Die Kryotherapie ist eine effektive, mit geringen Kosten und Aufwand verbundene Therapiemöglichkeit für Plattenepithelkarzinome, die zu guten Heilungsraten und exzellenten kosmetischen Resultaten führt.

2.7.4 Radiatio

Die Strahlentherapie ist in der Behandlung des Plattenepithelkarzinoms ein sehr traditionsreiches Behandlungskonzept. Verwendet wird die Dermopan- oder Röntgenweichstrahltherapie (GARBE, 1995). Nicht angewandt werden können sie bei Immunsuppression, bei vorgeschädigter Haut und Tumoren der Schleimhaut, am Ohr und an der Nasenspitze. Photonen- und Elektronenbestrahlungen werden insbesondere angewandt bei fortgeschrittenen inoperablen Tumoren, die bereits Knorpel oder Knochen infiltriert haben und bei Spinaliomen auf vorgeschädigter Haut (PANIZZON, 1997). Die Ergebnisse der Strahlentherapie sind in der Studie von LOVETT et al. deutlich schlechter als die der bisher aufgeführten Verfahren. Die lokale Tumorkontrolle wird mit 75% angegeben, wobei ein enger Zusammenhang zwischen Therapieeffektivität und Tumorgöße besteht. Läsionen, die kleiner als 1 cm waren, konnten mit einem Erfolg von 91% behandelt werden, während diese Zahl für die Größe von 1-5 cm auf 75% sank. Bei Tumoren mit einem Durchmesser über 5 cm lag sie

bei nur noch 56%. Die besten Ergebnisse wurden mit Röntgenoberflächenbestrahlung erzielt (LOVETT et al., 1990). LOCKE et al. betonen ebenfalls, dass der Erfolg der Radiotherapie von der Größe des Primärtumors abhängt (LOCKE et al., 2001). In der Erhebung von DRAKE et al. wird die mit Radiatio erzielte 5-Jahres Rezidivfreiheit mit 91,3% gegenüber 89,9% bei chirurgischer Entfernung als Erfolg versprechender eingestuft (DRAKE et al., 1993). UMEBAYASHI et al. erzielten mit Protonenbestrahlung von drei Plattenepithelkarzinomen folgendes Ergebnis: Nach einer Gesamtdosis zwischen 60.0 und 89.75 Gy in 13-20 Fraktionen bildeten sich zunächst alle Tumoren vollständig zurück, in zwei Fällen kam es jedoch zu Rezidiven, von denen einer erfolgreich chirurgisch therapiert wurde. Der andere Patient verstarb an seinem Peniskarzinom (UMEBAYASHI et al., 1994). SHIMMS et al. (1991) berichten über eine 5-Jahres Rezidiv- und Metastasenfreiheit von 54% bei vorher unbehandelten Plattenepithelkarzinomen, 42% für regional metastasierte Läsionen und 79% für Bestrahlung im Rahmen eines postoperativ adjuvanten Therapieregimes. GRIEP et al. verglichen Röntgenoberflächenstrahlung mit der Elektronenbestrahlung. Bei der Behandlung kleiner nicht-melanozytärer Hauttumoren mit einem maximalen Durchmesser von 1,5 cm lag die Rezidivrate beider Modalitäten bei 2,2%. Die kosmetischen Resultate waren bei Elektronenbestrahlung besser (GRIEP et al., 1995). BINDER et al. (1986) weisen auf lokal entstehende Probleme wie Hautatrophie, Fibrose, Osteonekrosen, Chondronekrosen und Knorpelverformungen und Schrumpfungen hin. Durch stärkere Fraktionierung der Strahlendosen kann eine nachfolgende Atrophie der Haut vermindert werden (PETROVICH et al., 1987; ESSEN, 1960). Bleimasken können den Tumor umgebendes Gewebe abdecken und dadurch vor unerwünschten Strahlen schützen (GARBE, 1995). Ein Sicherheitsabstand von ca. 1 cm sollte allerdings mitbestrahlt werden (ASHBY et al., 1989). MERLANO et al. stellten fest, dass für fortgeschrittene Karzinome im Kopf/Halsbereich eine alternierende Behandlung mit Radiatio und Chemotherapie zu einer längeren Überlebenszeit führt als eine alleinige Radiotherapie (MERLANO et al., 1992). Als adjuvante Therapie kann mit der Radiatio das chirurgisch erreichte Ergebnis noch verbessert werden. Durch Bestrahlung des den Tumor umgebenden Gewebes können mikroskopische Tumorreste und gegebenenfalls Intransit- oder Lymphknotenmetastasen entfernt werden, unter Erhaltung von Funktion und kosmetischen Gegebenheiten (GEOHAS et al., 1994). Obwohl die Radiatio recht teuer und zeitaufwendig ist, hat sie bei sehr fortgeschrittenen Karzinomen, bei betagten, polymorbiden oder inoperablen Patienten und an anatomisch ungünstigen Lokalisationen mit guten kosmetischen Resultaten durchaus ihren Platz in der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen (BRADY, 1990; PANIZZON, 1997; FINIZIO et al., 2002).

Allerdings ist zu beachten, dass Röntgenstrahlen selbst eine karzinogene Wirkung haben. Eine elektive Bestrahlung der regionären Lymphabstromgebiete führt zu keiner Prognoseverbesserung. Die regionären Lymphabstromgebiete ipsilateral sollten bei inoperablen Lymphknotenmetastasen, Rezidivmetastasen sowie ab einer pN2 Klassifikation einer Strahlenbehandlung unterzogen werden (ADO-Leitlinie Plattenepithelkarzinom 2005).

2.7.5 Kürettage und Elektrodessikation

Eine wenig invasive, schnell und gut ambulant durchzuführende Therapiemodalität zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms der Haut ist die Kombination der Kürettage mit anschließender Elektrodessikation. Sie ist insbesondere bei kleinen Läsionen möglich. Bei Ablehnung chirurgisch invasiver Maßnahmen wird diese Methode oft von Patienten akzeptiert. Geeignet ist sie auch an Lokalisationen, an denen man möglichst wenig nichtbefallenes Gewebe entfernen möchte (HONEYCUTT et al., 1973; ALBRIGHT, 1982; DRAKE et al. 1993).

Die erzielten Heilungsraten sind hoch. FREEMANN et al. erreichten 1964 bei Spinaliomen bis 2 cm Größe eine 5-Jahres Rezidivfreiheit von 96%. Die recht kleine Anzahl größerer Tumore blieb komplett rezidivfrei. Von HONEYCUTT et al. (1971) wird mit 98,9% 4-Jahres Rezidivfreiheit eine noch höhere Heilungsrate erzielt, die Tumore waren jedoch nicht größer als 2,5 cm. KNOX et al. (1960) verstehen die Kürettage in Kombination mit anschließender Elektrodessikation als wirkliche Therapiealternative zu chirurgischer oder Strahlenbehandlung. Sie geben ihre 5-Jahres Rezidivfreiheit für Spinaliome mit 98,76% an. Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass diese Methode nur von sehr versierten Therapeuten mit guten Resultaten möglich ist und heute in der Regel eine histologisch kontrollierte Therapie Methode der Wahl ist.

2.7.6 Chemotherapie

Als weitere Behandlungsstrategie für Spinaliome ist die Chemotherapie zu nennen. Sie kommt zum einen bei kleinen Tumoren als Lokalthherapie als auch bei der Therapie fortgeschrittener Tumore, insbesondere in Kombination mit anderen Therapiemodalitäten wie Radiatio und Exzision, zum Einsatz.

Zur Palliation bei metastasierten Tumoren eignet sich eine Methotrexat-Monotherapie, da diese ambulant durchführbar und von geringer Toxizität ist (CLARK et al., 1991). GARBE et al. geben die Ansprechraten mit 20-40 % an (GARBE et al., 1995). In der Arbeit von FORASTIER et al. (1992) wird die Ansprechraten mit 10% insgesamt bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Halsbereich angegeben (2% komplette und 8% partielle Remission). Insgesamt wirksamer allerdings mit schwereren Nebenwirkungen assoziiert ist die Kombination von Carboplastin plus 5-Fluorouracil (Ansprechraten 21%) oder Cisplatin plus 5-Fluorouracil. SADEK et al. erreichten mit der Kombination Cisplatin, 5-Fluorouracil und Bleomycin bei 30% ihrer Patienten eine komplette und bei 54% eine partielle Remission. Nach dem anschließenden Einsatz von Strahlentherapie und/oder Chirurgie kam es bei 7 von 13 Patienten lokal zu einer deutlichen Tumorreduktion (SADEK, 1990). Auch die Kombination von Cisplatin mit Doxorubicin allein oder als neoadjuvante Therapie vor Radiatio und chirurgischem Eingriff erwies sich als erfolgreich. Mit dieser Multimodaltherapie wurden 11 von 12 Patienten in eine komplette Remission gebracht, was einem Prozentsatz von 91% entspricht (GUTHRIE, 1990). KHANSUR et al. kombinierten Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Therapie fortgeschrittener und metastasierter Karzinome: Remissionen traten in 85,7% auf. Bei 3 von 7 Patienten führte diese Behandlung zu einer im Durchschnitt ein Jahr anhaltenden kompletten, bei weiteren 3 Patienten zu einer partiellen Remission, wobei auch viszerale Metastasen in Lunge und Knochen auf diese Therapie ansprachen. Die Toxizität dieses Therapieregimes zeigte sich als sehr gering, lediglich milde gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen traten auf. Bei zwei Patienten musste die Chemotherapie kurzfristig unterbrochen werden wegen Myelosuppression (KHANSUR et al., 1991). In der ADO-Leitlinie für Plattenepithelkarzinome (2005) wird bei lebensverlängernder palliativer Zielsetzung eine Methotrexat-Monotherapie empfohlen.

Für die lokale Behandlung kleinerer oberflächlicher Läsionen mit 5-Fluorouracil in Creme (Efudix®) ist eine gute Patientencompliance notwendig, da sie mindestens 6 Wochen durchgeführt werden muss und vorübergehend zu erosiven Hautveränderungen führt (KLEIN et al., 1971; ALBRIGHT, 1982; GARBE, 1995). GOETTE (1981) betont die Überlegenheit der chirurgischen Therapie. Wird diese abgelehnt, sollte 5-Fluorouracilcreme topisch in 20%iger Konzentration möglichst unter Okklusion angewandt werden.

Nach intratumoraler Chemotherapie mit 5-Fluorouracil/Epinephringel bildeten sich 22 der 23 von KRAUS et al. behandelten Tumore histologisch zurück (KRAUS et al., 1998). KAMANABROU (1997) erwähnt die intraläsionale Applikation von Cisplatingel.

Die Auswahl der Erfolg versprechenden Kombination von Chemotherapeutika kann durch eine Chemoresistenzprüfung, auch Antionkogramm genannt, erleichtert werden, bei dem die Wirksamkeit der einzelnen Substanzen auf Zellklonen aus dem Tumor bzw. aus Metastasen (vor-)getestet wird (VON HOFF et al., 1981; MÜLLER et al., 1990).

Insgesamt spielt die Chemotherapie bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im fortgeschrittenen Stadium III und IV unter palliativen Aspekten eine große Rolle. Ihr Einsatz ist jedoch praktisch oft durch das fortgeschrittene Alter der Patienten limitiert. Ziel sollte sein, die Behandlung ambulant durchführen zu können und ihre Toxizität erträglich zu halten (KARAMANABROU, 1997). Kombinationen verschiedener Chemotherapeutika führen zu besseren Ergebnissen bei stärkeren Nebenwirkungen. Des Weiteren können Bleomycin und 5-Fluorouracil bei kleineren Läsionen topisch angewandt werden.

2.7.7 Interferon

Die intraläsionale Injektion von Interferon Alpha 2 hat bei der Therapie von Plattenepithelkarzinomen zu guten Ergebnissen geführt. 97,1% bildeten sich in der Studie von EDWARDS et al. zurück, wobei 88,2% vollkommen eliminiert wurden, während bei 8,8% lediglich aktinische Keratosen zurückblieben. Bisher hat sich diese Methode jedoch nur bei sehr kleinen (<2 cm) Tumoren bewährt, hier allerdings mit sehr guten kosmetischen Resultaten (EDWARDS et al., 1992). Mit der Kombination der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion mit Tumornekrosefaktor alpha, Interferon gamma und Melphalan für lokal fortgeschrittene nichtmelanozytäre Hauttumore der Extremitäten wurde ein Therapiekonzept entwickelt, dass die Gliedmaßenamputation durchaus verhindern kann, aber sich auch unter palliativen Aspekten als effektiv erweist, bei geringer behandlungsabhängiger Mortalität (OLIEMAN et al., 1999).

Der Versuch einer Behandlung von metastasierten Plattenepithelkarzinomen mit Interferon-alpha z.T. in Kombination mit synthetischen Retinoiden scheint Erfolg versprechend. Die ADO empfiehlt eine weitere Untersuchung dieses Konzepts (2005).

2.7.8 Lasertherapie

Die Therapie maligner Hauttumore mittels Laser sollte zurzeit nicht als Routinemöglichkeit betrachtet werden. Die Malignombehandlung durch Laser kann erfolgen durch Exzision, Koagulation, Vaporisation oder im Rahmen der photodynamischen Therapie. Eingesetzt werden der CO₂ Laser zur vaporisierenden Ablation (SHEEHAN et al., 1993) und der Neodymium: Yttrium aluminum garnet (Nd:YAG)Laser zur tiefen koagulierenden Destruktion. Vorteil der Laserbehandlung ist die ambulante Anwendbarkeit bei älteren polymorbiden Patienten, bei Koagulopathien und bei Schrittmacherpatienten (DRAKE et al., 1993). In der Studie von LANDTHALER et al. (1992) wurde mit dem Nd: YAG Laser bei epithelialen Hauttumoren eine 3-Jahres Heilungsrate von 85% erreicht. Die Rezidivrate von 15% wurde als unakzeptabel eingestuft, so dass der Routineeinsatz dieser Behandlungsmöglichkeit der Spinaliome bisher abzulehnen ist. Sehr wohl geeignet ist diese Methode als palliative Therapieoption bei ausgedehnten Rezidivtumoren (LANDTHALER, 1995).

2.7.9 Photodynamische Therapie

Eine neue, noch junge Option ist die photodynamischen Therapie (PDT), bei der sich bestimmte Sensibilisatoren nach vorwiegend topischer Applikation im Tumorgewebe anreichern und durch Bestrahlung mit Licht mit einer Wellenlänge von 630 nm zu hochreakiblen Singulett-Sauerstoffmolekülen oder Sauerstoffradikalen umgewandelt werden, die dann zytotoxische Effekte im erkrankten Gewebe auslösen. Als systemische Sensibilisatoren haben sich Hämatoporphyrinderivate etabliert, zur topischen und damit nebenwirkungsärmeren Anwendung eignen sich Aminolävulinsäure und Tetraphenylporphinsulfonat (LANDTHALER et al., 1993). Besonders geeignete Lichtquellen für die photodynamische Therapie sind Laser wie der Argon- und der Kupferdampflaser oder Diodenleuchten. Die emittierte Wellenlänge wird entsprechend dem Absorptionsmaximum des Photosensibilisators gewählt.

Eingesetzt wird die photodynamische Therapie bei Präkanzerosen (WOLFF et al., 1993) und bei oberflächlichen, nicht pigmentierten Hauttumoren mit einer Tumordicke < 3 mm (KARRER et al., 1998), wie Basalzellkarzinomen, Morbus Bowen und

Plattenepithelkarzinomen. Die Ansprechraten und Rezidivraten variieren erheblich zwischen den einzelnen Studien. Die Ergebnisse von PENNINGTON et al. sind eher enttäuschend. Zunächst sprachen 52% der Basaliome und 81% der Spinaliome in Form einer kompletten Remission gut an. Zeitpunkt dieser Evaluation war 6 Wochen nach Bestrahlung. Bei erneuter Beurteilung nach 6 Monaten zeigte sich allerdings, dass fast alle Basaliome und über 50% der Plattenepithelkarzinome rezidiert waren (PENNINGTON et al., 1988). Eine Standardisierung der einzelnen Behandlungsparameter fehlt bisher (MORTON et al., 2002). Die topische Applikation des Photosensibilisators erfordert lediglich lokale Lichtschutzmaßnahmen am Behandlungstag. Nachteil bei systemischer Gabe des Photosensibilisators ist die extreme und unter Umständen Wochen anhaltende UV-Überempfindlichkeit (DOUGHERTY, 1981). Nur bei multiplen disseminierten Tumoren, zum Beispiel im Rahmen einer Xeroderma Pigmentosum, ist die systemische Gabe indiziert (WOLF et al., 1991; SZEIMIES et al., 1995; ROBERTS et al., 1995).

2.7.10 Zusammenfassung

Kleine Plattenepithelkarzinome können in kurativem Ansatz mit verschiedenen Methoden behandelt werden. Liegen größere Tumore, lokale Rezidive bzw. Metastasen vor, gestaltet sich die Therapie schwieriger und führt zu schlechteren Ergebnissen. Gegebenenfalls müssen verschiedene Behandlungsmethoden kombiniert werden (BYERS et al., 1978; SHIU, 1980; GOEPFERT, 1984; MENDELHALL et al., 1985; SHIMM, 1991; GARBE, 1995; KRAUS et al. 1998). Das Konzept der Schildwächter-Lymphknoten-Biopsie (Sentinel node biopsy), das in der Diagnostik von malignen Melanomen und Mammakarzinomen bereits etabliert ist (SCHLAG et al., 2004), scheint auch eine verbesserte Früherkennung lymphogener Metastasierung bei Hochrisiko-Plattenepithelkarzinomen und Merkelzellkarzinomen zu ermöglichen (WAGNER et al., 2004). Die Wertigkeit dieser minimal invasiven, diagnostischen Methode für die Prognose der Patienten ist in weiteren Studien zu prüfen.

Die Früherkennung, Prävention und eine effektive Nachsorge spielen somit eine entscheidende Rolle in der Behandlungsstrategie des Plattenepithelkarzinoms.

2.7.11 Prävention

Die Aufklärung der Bevölkerung muss fortgeführt und die Sensibilität, auf neu entstehende Hautveränderungen zu achten und Hautkrebsvorsorgeuntersuchungen wahrzunehmen, intensiviert werden. Schon ab dem Kindesalter sollte die Benutzung von Lichtschutzpräparaten erfolgen und eine dosierte verantwortungsvolle UV-Lichtexposition propagiert werden (RHODES, 1995; LOESCHER et al., 1995).

Bei der Prävention für Risikogruppen sind Retinoide Erfolg versprechend (OIKARINEN et al., 1991). HONG stellte fest, dass Isotretinoin in einer Dosierung von 50-100 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Tag bei Karzinomen im Kopf- und Halsbereich effektiv die Entstehung von zusätzlichen Primärtumoren, allerdings nicht die Zahl der Rezidive senkt (HONG, 1990). Zu diesem Ergebnis kamen auch KELLY et al. mit Etreinate (50 mg/Tag) bei Nierentransplantatempfängern (KELLY et al., 1991) und KRAEMER et al. mit Isotretinoin (2 mg/ kg KG/Tag) bei Patienten mit Xeroderma pigmentosum (KRAEMER et al., 1988). Bei gleichzeitiger topische Tretinoinanwendung konnte die orale Etreinatdosis auf 10 mg/Tag reduziert werden. ROOK et al. zeigten, dass sowohl diese Kombination als auch die alleinige topische Anwendung in der Behandlung und Prävention von prämaligen und malignen Hautläsionen von Nierentransplantierten effektiv sind (ROOK et al., 1995).

Es gibt Hinweise für protektive Effekte von Indomethacin auf die Photokarzinogenese. (REEVE et al., 1995).

Entscheidend ist die frühzeitige Behandlung aktinischer Keratosen.

2.7.12 Nachsorge

In den aktuellen Leitlinien zur Qualitätssicherung in der Dermatologischen Onkologie wird folgendes Nachsorgeschema rekommandiert:

Risikogruppe	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4.Jahr	5. Jahr
low risk (<5 mm TD)	2x	2x	2x	2x	1x
high risk (> 5mm TD oder desmoplastischer Typ > 2 mm TD)	4x	4x	2x	2x	1x
TD = Tumordicke					

Tabelle 2.7.1 Nachsorgeschema Plattenepithelkarzinom

2.8 Ziele und Fragestellungen

2.8.1 Die prognostische Wertigkeit verschiedener klinischer und histologischer Parameter für das Plattenepithelkarzinom der Haut und der Unterlippe

Das Plattenepithelkarzinom ist noch vor dem malignen Melanom der zweithäufigste maligne Tumor der Haut mit einer Inzidenz von ca. 18/100000. Seine Metastasierungsrate ist jedoch gering (etwa 5%).

Auf Grund der hohen Inzidenz und der gleichzeitig geforderten Ressourcenschonung im Gesundheitssystem ist es nötig, Richtlinien für eine differenzierte, dem Risikoprofil des einzelnen Tumors angepasste Nachsorge zu erstellen. Es hat sich gezeigt, dass der Differenzierungsgrad, die Tumordicke und die klinische Größe, der histologische Typ sowie auch die Lokalisation und der Immunstatus des Patienten entscheidende Faktoren für die Einschätzung der Metastasierungstendenz und der Rezidivrate sind. Auch die Therapiewahl ist zu berücksichtigen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll der Stellenwert dieser und weiterer histopathologischer und klinischer Faktoren für das Metastasierungs- und Rezidivrisiko des Plattenepithelkarzinoms überprüft werden. Ziel der Studie ist es, mit diesen Erkenntnissen die Empfehlung zu Nachsorgeuntersuchungen (Dauer, Intervall) dem Malignitätsgrad des einzelnen Spinalioms anzupassen.

2.8.2 Das Plattenepithelkarzinom der Haut- eine Berufskrankheit?

Der UV Exposition kommt bei der Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms eine entscheidende Rolle zu. Die Diskussion, ob bei relevanter UV-Licht-Exposition am Arbeitsplatz das Spinaliom als Berufskrankheit anerkannt werden kann, wird schon seit längerem geführt. Bis jetzt gibt es jedoch wenige Studien, die diesen Zusammenhang quantitativ verifizieren.

Die beruflich bedingte UV-Licht-Exposition wird aus anamnestischen Daten analysiert.

Die Arbeit soll zur Klärung dieser Frage für Patienten im Saarland beitragen. Dazu wurde die Berufsverteilung im Saarland mit der des Homburger Patientenkollektivs verglichen.

2.8.3 Nachsorgeuntersuchung

Im Rahmen dieser Studie wurde den Patienten an der Universitätshautklinik Homburg eine kostenfreie Nachsorgeuntersuchung angeboten. Anhand der Untersuchungsergebnisse werden die Dauer und die Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen diskutiert.

3. Material und Methoden

3.1

Untersucht wurden alle Patienten der Haut- und Poliklinik der Universität des Saarlandes, Homburg, bei denen im Zeitraum zwischen 1987 und 1995 histologisch die Diagnose Plattenepithelkarzinom gestellt wurde. Anhand der Krankenakten mit den histologischen Befunden wurden diverse Parameter auf standardisierten Erhebungsbögen (Anlage I) dokumentiert, die von der Vereinigung für operative und onkologische Dermatologie (VOD) in Verbindung mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) unter der Leitung von Prof. Dr. med. Breuninger vom Universitätshautklinik Tübingen im Rahmen einer multizentrischen Studie erstellt wurden.

Erfasst wurde Alter und Geschlecht der Patienten, vorherige Tumorerkrankungen und Immunsuppression, der Grad des Lichtschadens der Haut.

Die klinische Tumorgröße und Lokalisation wurde ebenso registriert wie die Tumorart (Rezidiv/Primär) und der Wachstumstyp (ulzerierend/hyperkeratotisch/exophytisch). Das Tumorstadium, die erfolgte Therapie und der weitere Verlauf wurden dokumentiert.

Da nicht für alle Patienten Ergebnisse über die angestrebte Nachbeobachtungsperiode von drei Jahren in der Krankenakte vorlagen, wurden alle Patienten an die Adresse der Poliklinik-Patienten-Datei angeschrieben und erhielten einen Fragebogen, in dem Fragen zum weiteren Verlauf als auch Fragen zur beruflichen und privaten Sonnenexposition und zu anderen Risikofaktoren gestellt wurden (Anlage II). Die Patienten wurden zu einer kostenfreien Nachsorgeuntersuchung in die Klinik eingeladen.

Histopathologisch wurde die Zellpolymorphie, Verhornungsgrad, Infiltrationslevel und die Tumordicke erfasst. Da an der Haut- und Poliklinik der Universitätskliniken des Saarlandes die Tumordicke bei Plattenepithelkarzinomen nicht routinemäßig miterfasst wird, wurde im Rahmen dieser Studie nachträglich in Zusammenarbeit mit dem verantwortlichen Histopathologen der Klinik, Herrn Arnold Wagner, an allen histologischen Präparaten die Tumordicke in mm mit 10facher Vergrößerung gemessen (Mikroskop: Olympus BX 50). Ab einer Tumordicke von über 3 mm wurde der Einfachheit halber mit einem Dermatoskop gemessen (Heine Handdermatoskop). Hyperkeratotische Auflagerungen auf den Tumoren wurden nicht mitgemessen, jedoch exophytische Anteile. Bei ulzerierten Tumoren wurde von der seitlich höchsten Begrenzung bis zur tiefsten Stelle der Tumorinfiltration gemessen.

Im Rahmen des VOD/ADO-Protokolls wurde der Infiltrationslevel der Plattenepithelkarzinome in Anlehnung an die Infiltrationslevel nach CLARK zur Prognosebeurteilung des malignen Melanoms der Haut beurteilt.

<u>Level</u>	<u>Histologischer Befund</u>
Level 1	Tumorzellen ausschließlich in der Epidermis
Level 2	Tumorzellen durch Basalmembran bis in das Stratum papillare
Level 3	Tumorzellen im oberen Korium (gesamtes Stratum papillare) bis zur Grenzzone vom Stratum reticulare
Level 4	Tumorzellen im mittleren und unteren Korium
Level 5	Tumorzellen im subkutanen Fettgewebe

Tabelle 3.1.1 CLARK Level

Hinzugefügt wurden im Rahmen des VOD/ADO-Protokolls noch folgende Level:

Level 6	Tumorzellen in der Muskulatur
Level 7	Tumorzellen im Knorpelgewebe
Level 8	Tumorzellen im Knochen

Tabelle 3.1.2 Ergänzende Level

Die statistische Auswertung wurde am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsklinik Homburg/Saar unter Leitung von Herrn Professor Dr. rer. nat. Uwe Feldmann durchgeführt. Die Überprüfung der Progresshäufigkeit in Abhängigkeit von Primärtumor/Patientenmerkmalen erfolgte mit den statistischen Testverfahren: ChiQuadrat Test und Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier. Das Signifikanzniveau wurde bei $p=0,05$ festgelegt. Traten bei einem Patienten mehrere Tumore auf, wurde der jeweils erste ausgewählt, um Ergebnisverfälschungen zu vermeiden.

3.2

Anhand der verschickten Fragebögen sollten Risikofaktoren bezüglich der Entwicklung des Plattenepithelkarzinoms evaluiert werden. Insbesondere wurde die Frage gestellt nach beruflicher Sonnen- beziehungsweise UV-Exposition aus künstlichen Lichtquellen am Arbeitsplatz sowie Ausmaß der Sonnenexposition in der Freizeit. Der von den Patienten ausgeübte Beruf wurde erfragt. Außerdem wurde versucht, die berufliche und freizeitassoziierte Sonnenexposition in Stunden pro Woche zu quantifizieren. Zusätzlich

wurde die Benutzung von Solarien abgefragt. Hierfür liegt uns leider kein Vergleichskollektiv vor, so dass diese Daten zunächst nicht ausgewertet werden können. Bestrahlungstherapien, Immunsuppression, andere Hauterkrankungen, UV-Lichttherapie wurden gezielt miterfasst. Nach Absprache mit dem Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätskliniken des Saarlandes werden die Daten zur Vervollständigung der Erhebungsbögen im Rahmen der oben beschriebenen multizentrischen Studie herangezogen. Im Weiteren wird die Berufsverteilung in unserem Patientenkollektiv, soweit sie vorliegt, mit der bei der Volkszählung im Saarland 1961 erhobenen verglichen. Aktuellere Daten über die Berufsverteilung im Saarland liegen nicht vor. Anhand dieser Daten werden die Voraussetzungen für die Aufnahme in die Liste der Berufskrankheiten für das Spinaliom der Haut hinterfragt und diskutiert.

3.3

Mit dem Versand der Fragebögen wurden alle Patienten eingeladen, sich zu einer kostenfreien Nachsorgeuntersuchung in der Klinik vorzustellen. Bei dieser Untersuchung wurde das gesamte Hautorgan auf neoplastische oder präkanzeröse Hautveränderungen hin inspiziert. Insbesondere die Lokalisation des Primärtumors und die regionalen Lymphknoten wurde mit der Frage eines möglicherweise aufgetretenen Rezidives gezielt untersucht. Die klinische Untersuchung wurde von der Promoventin zunächst unter Anleitung, später selbstständig durchgeführt und dokumentiert und von einer Fachärztin der Klinik mitbetreut und überwacht.

Die Ergebnisse dieser Nachuntersuchungen sollen diskutiert werden mit den Nachsorgeempfehlungen der Literatur.

4. Ergebnisse

Die histologische Diagnose Plattenepithelkarzinom wurde im Zeitraum 1987 bis 1995 insgesamt 329-mal gestellt.

Zu insgesamt 313 Tumoren bei 261 Patienten konnten die Daten erhoben werden. Ein Patient hatte bis zu 6 Einzeltumoren. Die Verteilung ist in der folgenden Tabelle aufgezeigt.

Anzahl Patienten	Anzahl Tumore	Summe Tumore
228	1 Tumor	228
20	2 Tumore	40
9	3 Tumore	27
3	4 Tumore	12
1	6 Tumore	6
	Summe	313 Tumore
	261 Patienten	

Tabelle 4.1.1.1 Anzahl Tumore pro Patient

Für die vorliegende Studie wurde der jeweils erste manifestierte Tumor eines jeden Patienten (n=261) ausgewählt. Es lagen nur in 166 dieser Fälle Nachbeobachtungsergebnisse vor. Die maximale Fallzahl bei der Analyse betrug somit 166. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 38 Monate (Standardfehler 2,1), minimal 1 Monat, maximal 109 Monate (9 Jahre).

4.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung der ausgewerteten Patienten

103 der ausgewerteten Patienten waren männlich (62%), 63 waren weiblich (38%). Dies entspricht einem Verhältnis von ungefähr 3:2.

Das mittlere Alter betrug bei Erstdiagnose 73,4 Jahre (95% Konfidenzintervall: 71,8 Jahre Untergrenze und 75 Jahre Obergrenze). Die Standardabweichung betrug 13,2 Jahre. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 6 Jahre alt (Xeroderma pigmentosum), der Älteste 103 Jahre. Der Median lag etwas höher als der Mittelwert mit 75,8 Jahren. Die männlichen Patienten waren insgesamt jünger als die weiblichen.

	Alter Gesamtpatienten	Alter Männer	Alter Frauen
Mittelwert	73,38	70,1	79,6
Standardfehler	0,8177	1,0234	0,8049
95 % Konfidenzintervall			
Obergrenze	75		
Untergrenze	71,8		
Median	75,8	72,6	80,8
Standardabweichung	13,21	14,07	8,96
Minimum	6,2	6,2	44,7
Maximum	103,2	103,2	100,3

Tabelle 4.1.2.1 Altersverteilung der Patienten

4.1.3 Tumorprogression/ Progressionsfreie Zeit

Definition Tumorprogression/ progressionsfreie Zeit

Tumorprogression wurde definiert als einer der folgenden Punkte

- Lokalrezidiv
- Metastase
- Tod am Karzinom

Progressionsfreie Zeit errechnete sich aus dem Zeitraum zwischen Erstdiagnose

- bis zum Eintreten einer Tumorprogression
- falls es nicht zu einer Tumorprogression kam, bis zum Zeitpunkt der spätesten Nachbeobachtung
- oder bei Versterben des Patienten an einer anderen Erkrankung, bis zum Todesdatum.

Tumorprogressionshäufigkeit, -Verteilung, -Zeitpunkt

Bei diesen 166 ausgewerteten Fällen kam es insgesamt 26-mal zu einer Tumorprogression (15,7%), die sich wie folgt zusammensetzen: Bei achtzehn Patienten entwickelte sich ein Lokalrezidiv. Dies entspricht 10,8% der ausgewerteten 166 Fälle. Sieben Mal wurden Lymphknotenmetastasen diagnostiziert (4,2%), in einem Fall wurde eine Satellitenmetastase histologisch nachgewiesen (0,6%).

Verteilung der Tumorprogression bei Plattenepithelkarzinomen der Haut	Anzahl	Prozent
Lokalrezidiv	18	10,8%
Lymphknotenfiliae	7	4,2%
Satellitenfiliae	1	0,6%
Summe Progress	26	15,7%

Tabelle 4.1.3.1 Verteilung der Tumorprogression

Entscheidend zur Erstellung eines Nachsorgeschemas ist der Zeitraum, in dem es üblicherweise zur Tumorprogression kommt. Innerhalb eines Monats nach Ersttherapie kam es in zwei Fällen zu einem Lokalrezidiv. Nach 6 Monaten war es bei 11 Patienten zu einer Tumorprogression gekommen, was 42,3 % der insgesamt progressiven Fälle entspricht. 69,2% (n=18) der erfassten Tumorprogressionen ereigneten sich im ersten Jahr nach Behandlung, 88,5% innerhalb der ersten zwei Jahre. Späteste von uns dokumentierte Tumorprogression war 46 Monate, also knapp 4 Jahre nach Therapie des Ersttumors (Tabelle 4.1.3.2).

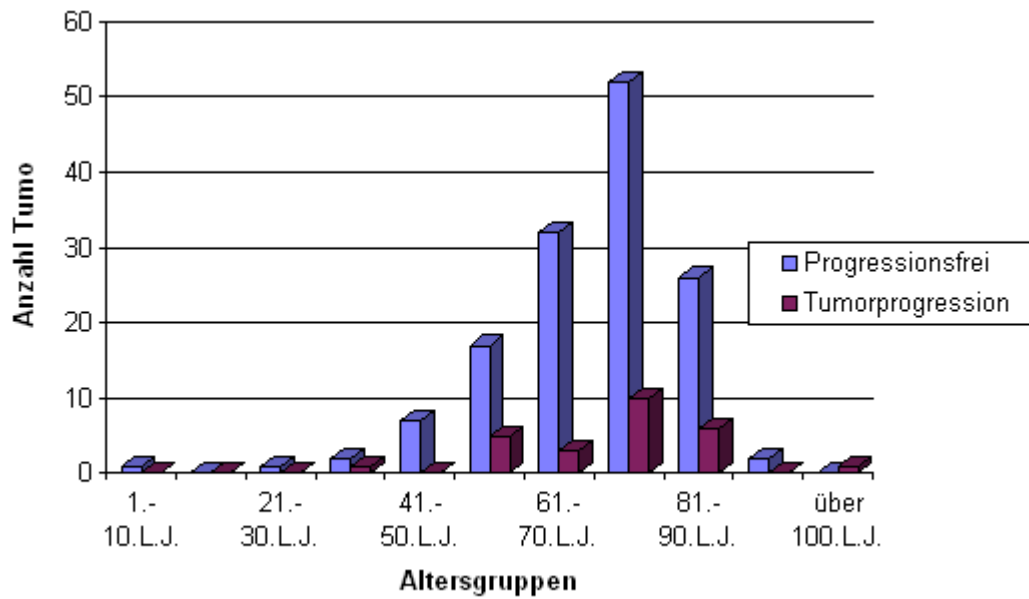
Zeit zwischen Ersttherapie und Tumorprogression in Monaten	Häufigkeit	kumulierte Prozent
0,5	2	7,7
1,02	1	11,5
2,00	1	15,4
3,02	1	19,2
3,98	1	23,1
4,01	1	26,9
5,03	2	34,6
5,98	1	38,5
6,05	1	42,3
7,06	1	46,2
9,03	1	50,0
9,99	2	57,7
10,05	1	61,5
10,97	1	65,4
11,01	1	69,2
16,00	1	73,1
16,95	1	76,9
18,04	1	80,8
18,99	1	94,6
23,00	1	88,5
27,01	1	92,3
41,99	1	96,2
46,06	1	100,0
Gesamt	26	100,0

Tabelle 4.1.3.2: Zeitliche Verteilung der Tumorprogression

4.1.4 Einfluss des Alters

Bei der Überlebenszeitanalyse mittels Cox Regressionstest zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Tumorprogression ($p=0,8184$). In Graphik 4.1.4.1 wird die Altersverteilung der Patienten in 10-Jahres Schritten zusammengefasst und nach Tumorprogression/Progressionsfreiheit aufgesplittet dargestellt.

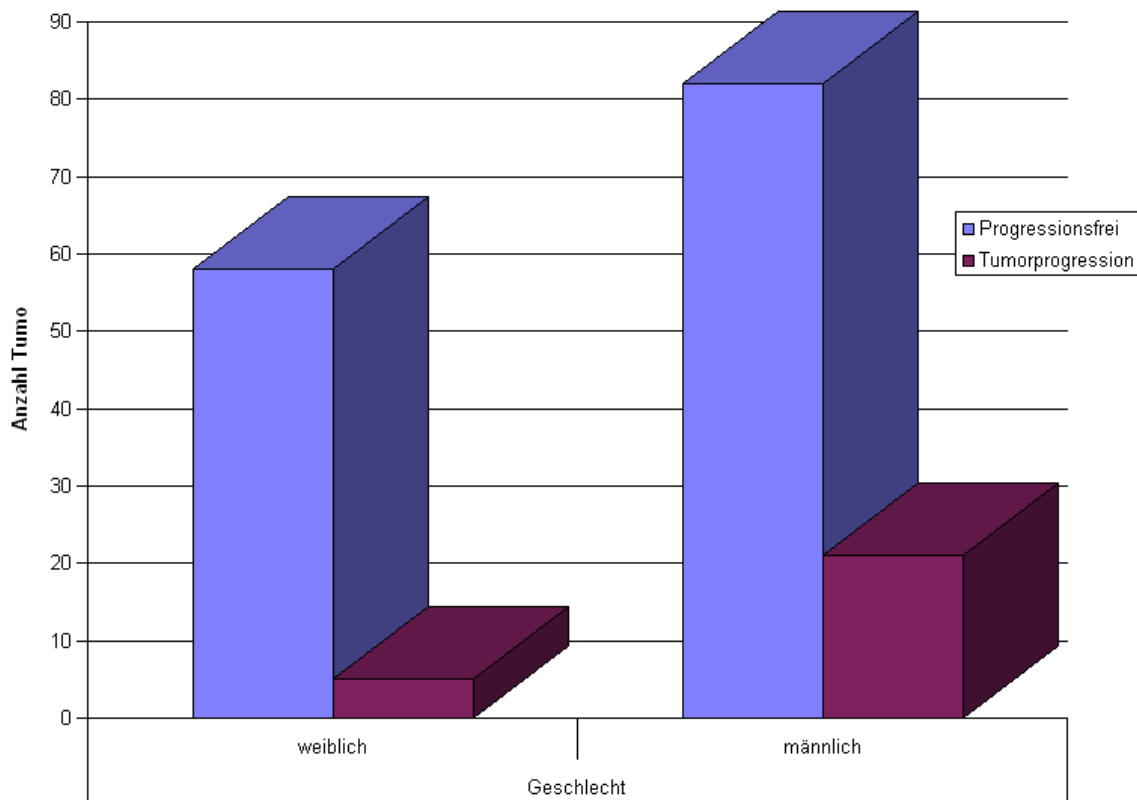
Abbildung 4.1.4.1: Alter und Tumorprogression/Progressionsfreiheit



4.1.5 Einfluss des Geschlechts

Eine Tumorprogression erlitten 20,4% (n=21) der Männer. 79,6% (n=82) blieben Progressionsfrei. Im Vergleich dazu lag die Progressionsfreiheit bei den Frauen mit 92,1% (n=58) signifikant ($p=0,026$) höher. Zu einer Tumorprogression kam es in dieser Gruppe in nur 7,9% (n=5).

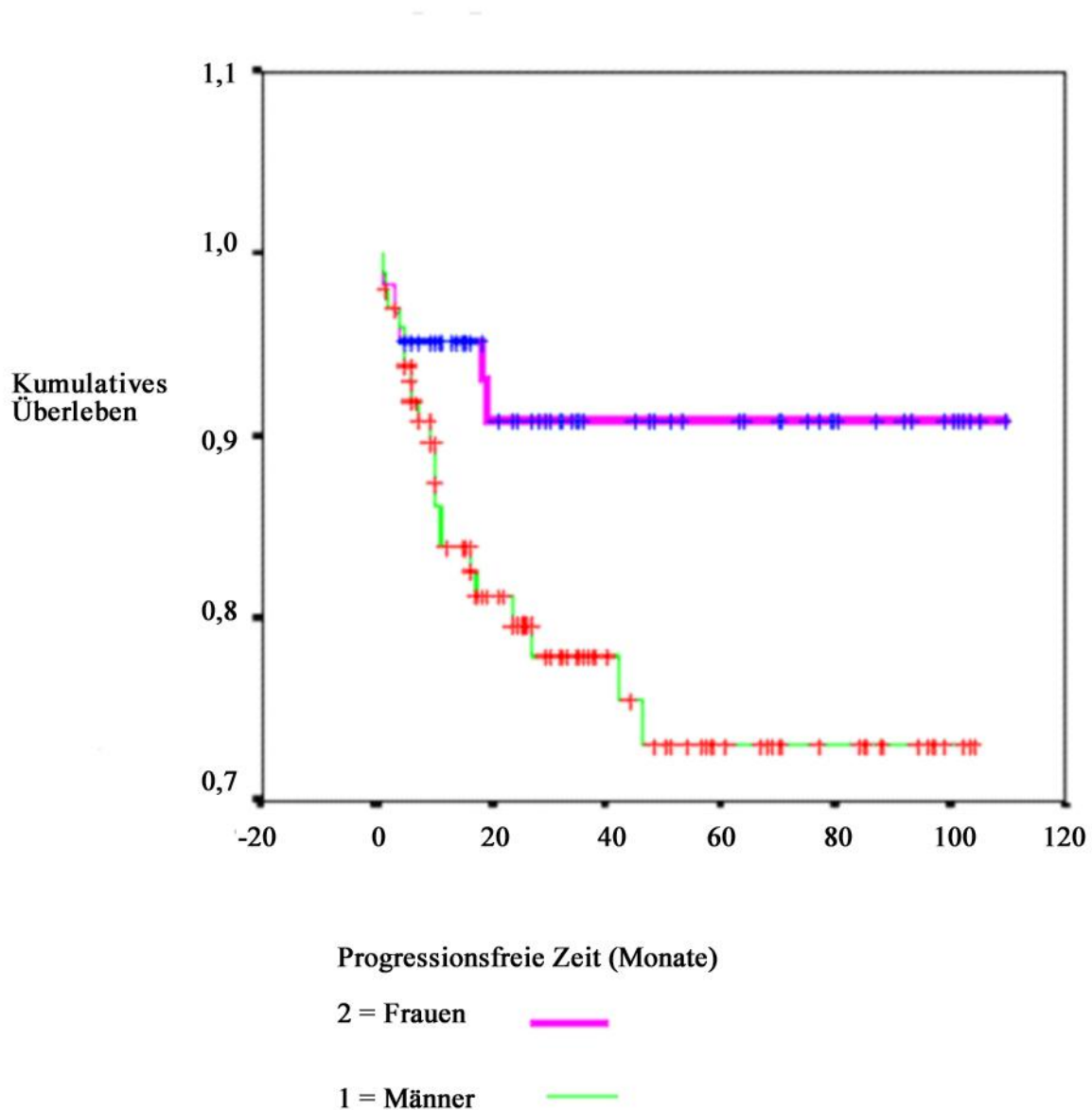
Abbildung 4.1.5.1: Geschlecht und Tumorprogression/Progressionsfreiheit



Der Wald ChiQuadrat Test ergab bei einer Signifikanz von $p=0,0337$ ein relatives Risiko von $\text{Exp}(B) = 2,8788$. Das heißt, Männer in unserem Kollektiv hatten ein 2,8fach erhöhtes Risiko, eine Tumorprogression zu erleiden, erkranken also häufiger und haben eine schlechtere Prognose.

In der Analyse nach Kaplan Meier ist dieser Unterschied deutlich ersichtlich.

Abbildung 4.1.5.2 Progressionsfreiheit in Abhängigkeit vom Geschlecht



4.1.6 Karzinomtyp

In der Literatur wird wiederholt postuliert, dass desmoplastische, mikrozystische sowie Merkelzell- und Adnextumoren als Unterarten des Plattenepithelkarzinoms eine schlechtere Prognose als gewöhnliche Spinaliome, Bowenkarzinome oder verruköse Karzinome haben.

Diese Unterarten sind jedoch insgesamt recht selten. Eine diesbezügliche Auswertung unsere Daten war auf Grund der kleinen Fallzahl nicht möglich.

Die Häufigkeitsverteilung mit Angabe von Tumorprogression/Progressionsfreiheit der einzelnen Untergruppen ist in der folgenden Tabelle aufgezeigt.

Karzinomtyp	Gesamtanzahl	Tumorprogression	Progressionsfreiheit
gewöhnliches Plattenepithelkarzinom	155	23	132
desmoplastisches Karzinom	1	0	1
Bowenkarzinom	5	2	3
verruköses Karzinom	1	1	0
mikrozystisches Adnexkarzinom	0	0	0
Merkelzellkarzinom	4	0	4
Gesamt	166	26	140

Tabelle 4.1.6.1 Verteilung der histologischen Karzinomtypen

4.1.7 Analyse der Abhängigkeit von der Tumorgröße

Hinsichtlich des Faktors Tumorgröße (horizontaler Durchmesser) wurden insgesamt 146 Tumore ausgewertet. 124 von ihnen blieben progressionsfrei (84,9%), in 22 Fällen kam es entweder zum Lokalrezidiv oder zu Metastasen (15,1%).

Eine Einflussgröße im TNM-System ist der klinische Tumordurchmesser.

T-Stadium	
T1	kleiner 2 cm
T2	2cm bis 5 cm
T3	größer 5 cm
T4	Invasion tiefer extradermaler Strukturen (Knorpel, Skelettmuskel, Knochen)

Tabelle 4.1.7.1 T-Stadien von Hauttumoren

Diese Einteilung soll an unseren Daten auf Signifikanz hin geprüft und kritisch hinterfragt werden.

Zunächst wurde jeder Zentimeter als eine Gruppe zusammengefasst.

Tumordurchmesser (mm)	Anzahl gesamt	Progressions-freiheit	Progressions-freiheit %	Tumor-progression	Tumor-progression %
1-10mm	76	65	85,5	11	14,5
11-20mm	38	35	92,1	3	7,9
21-30mm	15	14	93,3	1	6,7
31-40mm	9	4	44,4	5	55,6
41-50mm	3	3	100	0	0
51-60mm	0				
61-70mm	0				
71-80mm	1	1	100	0	0
81-90mm	0				
91-100mm	3	1	33,3	2	66,6
>100mm	1	1	100	0	0

Tabelle 4.1.7.2 Größenverteilung der Tumore pro Zentimeter

Es ergibt sich im Kaplan-Meier Test ein Signifikanzniveau von $p=0,001$. Nach unseren Daten ist also die Größe der klinischen Tumordurchmesser in Gruppen pro Zentimeter zusammengefasst, hochsignifikant.

Auf eine graphische Darstellung wird wegen der Vielzahl der Gruppen und der daraus resultierenden Unübersichtlichkeit verzichtet.

Im WaldChiQuadratstest ist $p=0,0203$ mit $\text{Exp}(B)=1,2096$ (95% Konfidenzintervall für $\text{Exp}(B)$ 1,03/1,420). Bei einem Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander mittels Indikatorvariablen, wie vorherig beschrieben, ergibt sich insgesamt eine Signifikanz von $p=0,001$ wie im Kaplan-Meier Test, die einzelnen Schritte jedoch sind nicht signifikant.

Da insbesondere größere Tumore selten vorkommen wurden, um die Gruppenzahl zu verkleinern, die Gruppen 5-12 zusammengefasst als Gruppe 5, die nunmehr 8 Tumore umfasst mit 2 Progressen. Dies entspricht für die Gruppe 5 einem Prozentsatz von 25%. Diese Einteilung erweist sich im Kaplan-Meier Test mit $p=0,0031$ als weniger signifikant als die vorherige. Wie ist aber nun die Signifikanz der TNM Einteilung T1-T3 (T1= <2cm, T2= 2-5cm, T3= >5cm) bei der Analyse der vorliegenden Tumore? Die Häufigkeitsverteilung gestaltet sich wie folgt:

Stadien	Gesamtanzahl	Tumorprogression	Tumorprogression %
T1	123	14	11,4%
T2	25	5	20%
T3	18	7	48,9%

Tabelle 4.1.7.3 Verteilung der Tumorprogression nach T-Stadien T1-T3

Mit $p=0,0024$ ist dieser Parameter hochsignifikant.

Die Kodierung über Indikatorvariablen erfolgt in der anschließenden Tabelle.

T-Stadium	Anzahl	(1)	(2)
T1	123	1.000	0.000
T2	25	0.000	1.000
T3	18	0.000	0.000

Tabelle 4.1.7.4 Indikatorvariablen T-Stadien T1-T3

Bei der Auswertung mittels ChiSquare Test ergibt sich für die Stadien T1-T3 insgesamt eine Signifikanz von $p=0,0025$. In Schritt (1) wird T2 und T3 zusammengefasst (größer als 2 cm) als eine Gruppe mit T1 (kleiner als 2 cm) verglichen. Hierbei liegt die Signifikanz mit $p=0,0014$ höher als im Gesamttest. Der zweite Schritt, der Vergleich von T2 Tumoren mit einer Gruppe T1 plus T3 erweist sich als nicht signifikant mit $p=0,1526$.

Die höchste Signifikanz wird bei der Analyse der Tumoren kleiner/größer 2 cm erreicht.

4.1.8 Analyse der T-Klassifikation

Der bei der T-Klassifikation im TNM-System noch zusätzlich hinzugezogene Parameter, die Infiltration tiefer extradermaler Strukturen wie Knorpel, Muskulatur und Knochen, wird jetzt mit in die Berechnung mit einbezogen. Die entsprechende Verteilung wird in Tabelle 4.1.11.1 dargestellt.

T-Stadien	Gesamtanzahl	Tumorprogression	Tumorprogression %
T1	104	10	8,6%
T2	25	5	20%
T3	2	1	50%
T4	16	6	62%

Tabelle 4.1.8.1 Verteilung der Tumorprogression nach T-Stadien

Die T-Klassifikation im TNM-System ist insgesamt für die Auswertung von Plattenepithelkarzinomen signifikant mit $p=0,0017$ sowohl im KaplanMeier Test als auch im Wald-ChiSquare Test.

Abbildung 4.1.8.1 Progressionsfreiheit in Abhängigkeit vom Tumorstadium

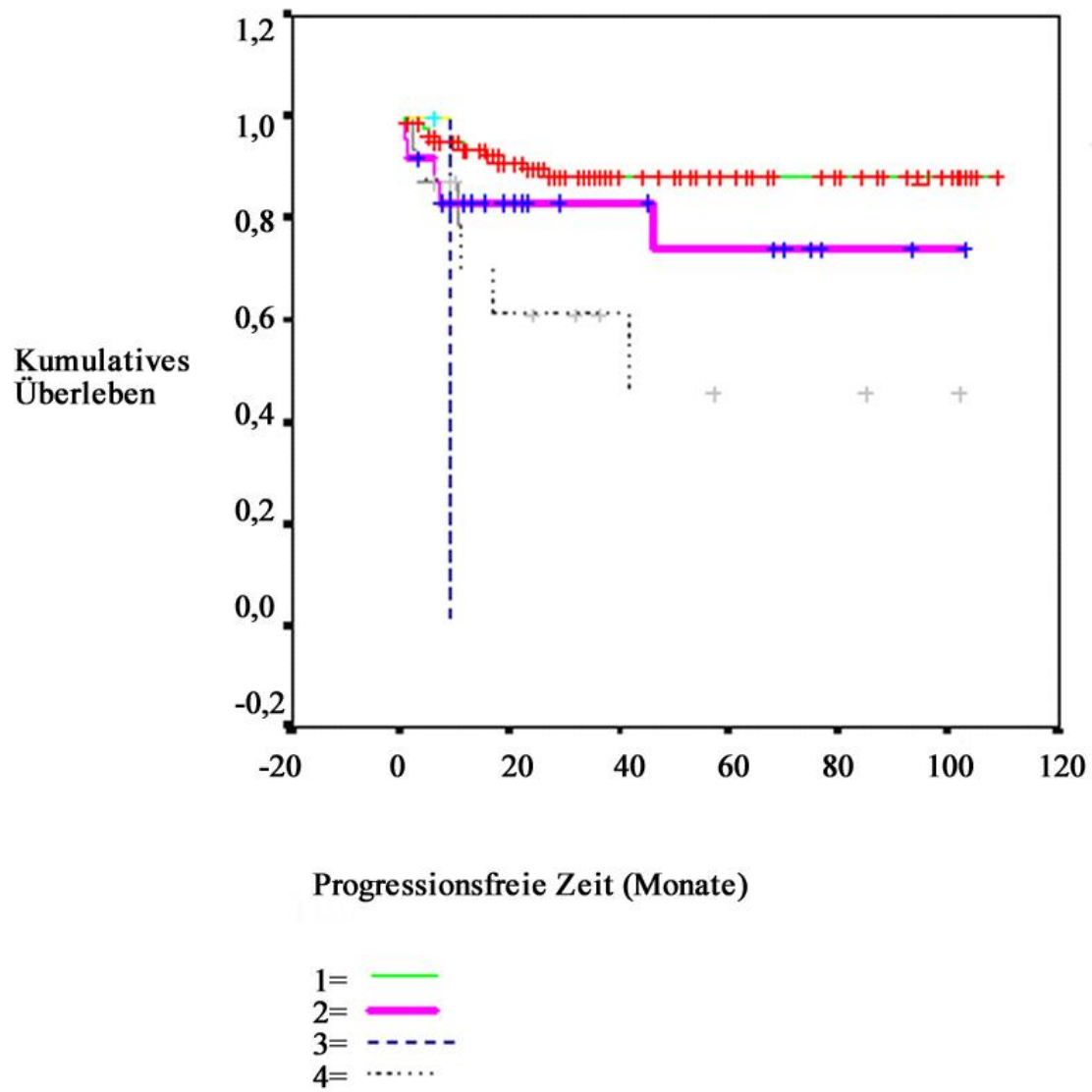
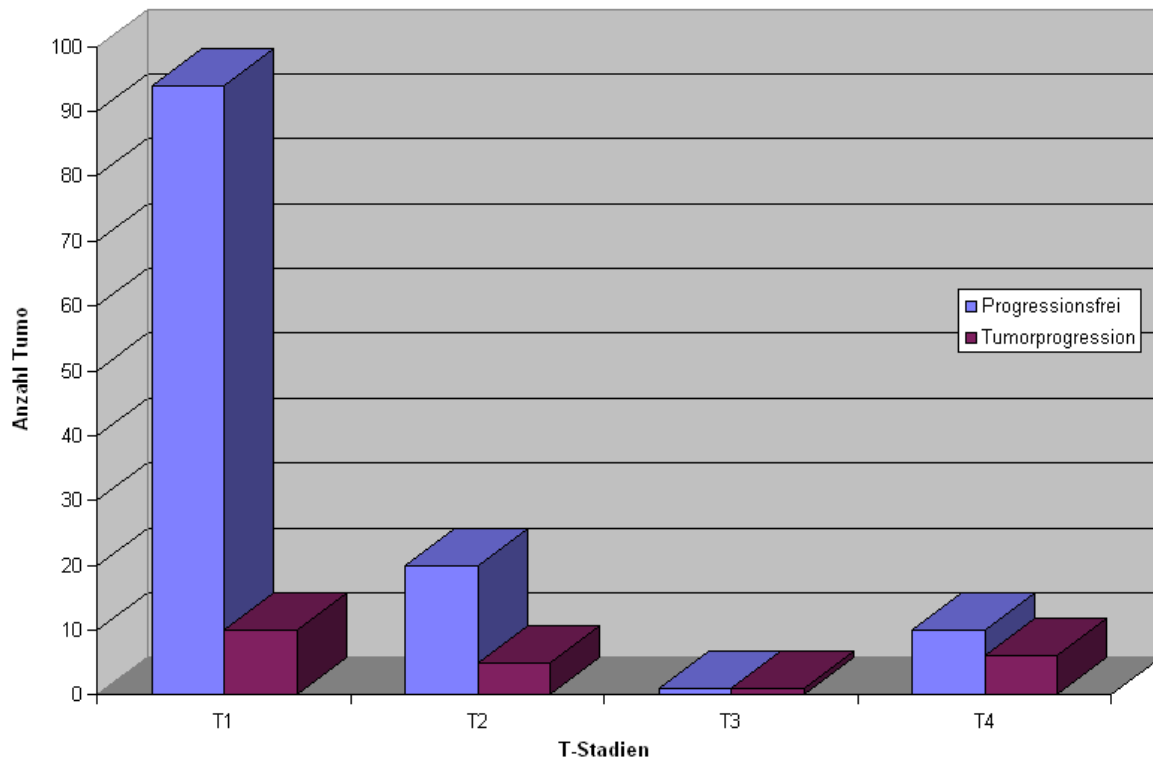


Abbildung 4.1.8.2: T-Stadien und Tumorprogression



Wiederum ist hervorzuheben, dass vor allem die Unterscheidung T1 versus T2-4 zu einem signifikanten Ergebnis führt, also die Differenzierung der Tumorgröße kleiner/größer als 2 cm ($p=0,0027$).

Die Kodierung erfolgte wie in Tabelle 4.1.8.2 dargestellt.

T-Stadien	(1)	(2)	(3)
T1	1,000	0,000	0,000
T2	0,000	1,000	0,000
T3	0,000	0,000	1,000
T4	0,000	0,000	0,000

Tabelle 4.1.8.2 Indikatorvariablen T-Stadien

Dies führte zu den in Tabelle 4.1.8.3 dargestellten Ergebnisabstufungen

	Signifikanz
T-Stadien	0,0072
T-Stadium (1)	0,0027
T-Stadium (2)	0,2200
T-Stadium (3)	0,4223

Tabelle 4.1.8.3 Signifikanz der T-Stadien

4.1.9 Analyse der Infiltrationslevel

Bei der Analyse der Infiltrationslevel sollte überprüft werden ob die Einteilung, wie sie im Kapitel Material und Methoden dargestellt ist, auf das Plattenepithelkarzinom übertragbar ist, wie im TNM-System impliziert wird mit T4 = Infiltration tiefere extradermaler Strukturen wie Knorpel, Knochen oder Skelettmuskulatur? Dies erwies sich ja als signifikant. Oder ist die Dicke des Tumors in Millimeter ein geeigneterer Prognosefaktor? Eine diesbezügliche Analyse unserer Daten wird im Folgenden dargestellt.

Zunächst wird in Tabelle 4.1.9.3 die Verteilung der ausgewerteten Tumore auf die oben beschriebenen Level nach CLARK mit entsprechender Erweiterung dargestellt.

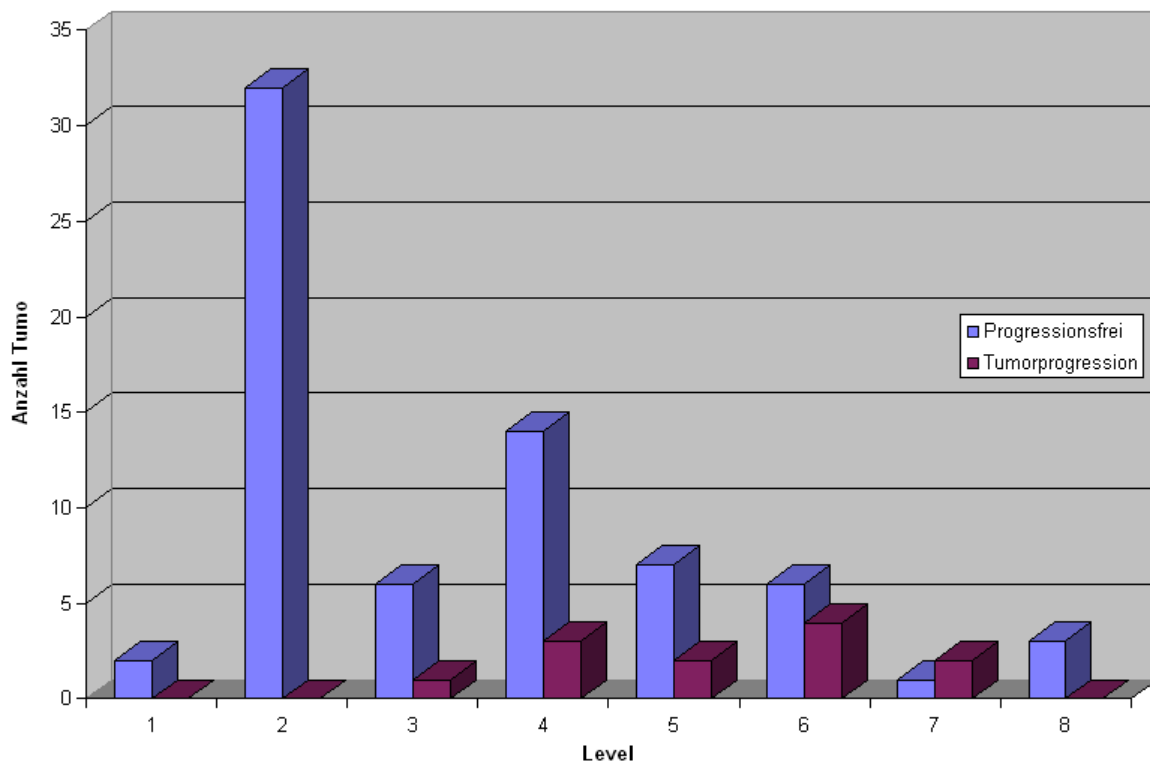
	Gesamtanzahl	Progressionsfreier Verlauf	Tumorprogression	Tumorprogression %
Level 1	2	2	0	0
Level 2	32	32	0	0
Level 3	7	6	1	14,3
Level 4	17	14	3	17,6
Level 5	9	7	2	22,2
Level 6	10	6	4	40
Level 7	3	1	2	66,6
Level 8	3	3	0	0
gesamt	83	71	12	84,5

Tabelle 4.1.9.1 Verteilung Tumorprogression nach Infiltrationslevel

Diese Daten konnten nur von n=83 Tumoren ausgewertet werden.

Mit $p=0,0146$ im Kaplan Meier Test liegt Signifikanz vor.

Abbildung 4.1.9.1: Infiltrationslevel und Tumorprogression



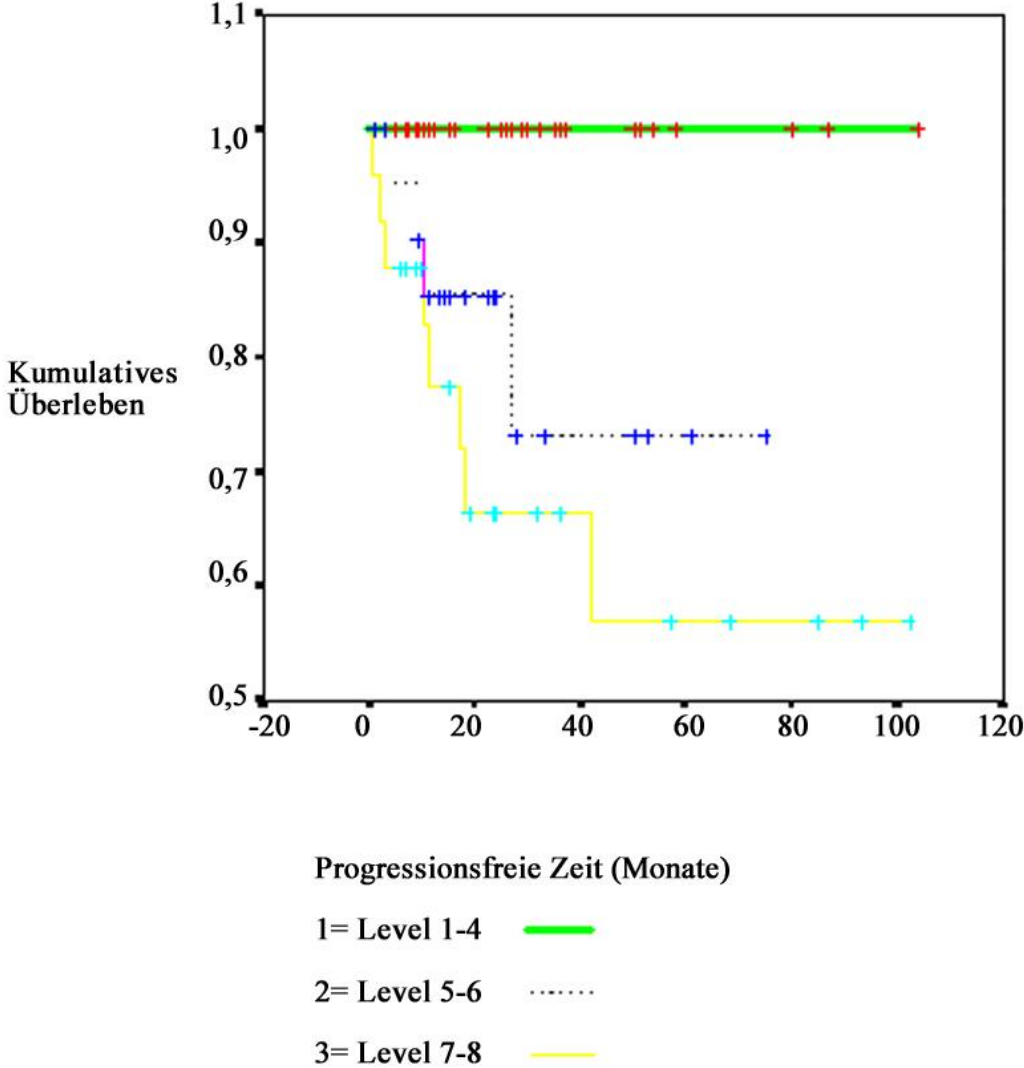
Aber auch hier ist die Anzahl der Untergruppen mit $n=8$ recht groß. Eine Zusammenfassung erscheint sinnvoll.

Der erste Versuch einer Zusammenfassung wird wieder in Anlehnung an die T-Einteilung des TNM-Systems unternommen. T4 bedeutet die Invasion tiefer extradermaler Strukturen wie Knorpel, Knochen, Muskulatur. Im Bezug auf die vorliegenden Daten heißt das, Level 6-8 werden zusammengefasst. Level 1-5 werden ebenfalls als eine Gruppe gesehen.

Die Verteilung verhält sich nun wie folgt: 67 der 83 Tumore infiltrieren bis einschließlich Level 5, 16 gehen darüber hinaus. In beiden Gruppen kommt es in je 6 Fällen zu einer Tumorprogression. Dies entspricht 9% der Tumore, die bis einschließlich Level 5 infiltrieren. Im Unterschied hierzu ist der Prozentsatz der Gruppe 2, Level 6-8, deutlich höher mit 37,5%. Dies wird bei der statistischen Auswertung bestätigt mit $p=0,003$. Im WaldChiSquareTest ist $\text{Exp}(B)=4,7572$. Das Risiko für eine Tumorprogression ist folglich 4,74-mal höher, sobald extradermale Strukturen infiltriert sind, als bei einer Therapie des Tumors in einem früheren Infiltrationsstadium.

Als weitere Unterteilung werden Level 1-4, Level 5-6 und Level 7-8 in je eine Gruppe zusammengefasst. Das Signifikanzniveau entspricht der vorherigen Einteilung mit $p=0,0031$.

Abbildung 4.1.9.2 Progressionsfreiheit in Abhängigkeit vom Infiltrationslevel



4.1.10 Analyse der vertikale Tumordicke

Nun sollen die Ergebnisse der Analyse hinsichtlich der Infiltrationstiefe der Tumore in Millimetern dargestellt werden. Verschiedene durch die anschließende Tabelle erläuterte Kombinationen der Gruppeneinteilung wurden nacheinander folgend geprüft.

Einteilung Tumordicke	Anzahl Tumore	Tumorprogression	Signifikanz
< 2 mm/ 2-6 mm/ > 6 mm	43 61 11	3 12 3	0,1016
< 2 mm/ 2-5 mm/ > 5 mm	43 55 17	3 10 5	0,0515
< 2 mm/ > 2 mm	43 72	3 15	0,0444
<3 mm/ >3 mm	68 47	8 10	0,1481
< 4 mm/ > 4 mm	87 28	12 6	0,2306
< 1 mm/ > 1 mm	18 97	1 17	0,1767
< 4 mm/ 4-10 mm/ > 10 mm	87 22 6	12 4 2	0,3964
< 4 mm/ 4-8 mm/ > 8 mm	87 22 6	12 4 2	0,3964

Tabelle 4.1.10.1 Durchgeführte Analysen bezüglich der Tumordicke

Lediglich eine Einteilung erwies sich als signifikant: Tumordinfiltration von weniger als 2 mm wurde in einer Gruppe zusammengefasst und verglichen mit Tumordinfiltration über 2 mm Dicke. Die Signifikanz war mit $p=0,044$ erreicht. Von den 115 diesbezüglich ausgewerteten Tumoren infiltrierten 72 mehr als 2 mm tief das Gewebe, 15 aus dieser Gruppe erlitten eine Tumorprogression, was einem Prozentsatz von 20,8% entspricht. 43 Tumore blieben oberflächlicher als 2 mm. Aus dieser Gruppe erlitten lediglich 3 Patienten eine Tumorprogression, also 7%. Der Exp(B) liegt bei 3,317, was bedeutet, dass ab einer Infiltrationstiefe von 2 mm das Risiko für eine Tumorprogression 3,3-mal höher ist als bei geringerer Infiltrationstiefe.

Die Analyse nach Kaplan-Meier wird in Abbildung 4.1.10.1 dargestellt:

Abbildung 4.1.10.1 Progressionsfreiheit in Abhängigkeit von der vertikalen Tumordicke

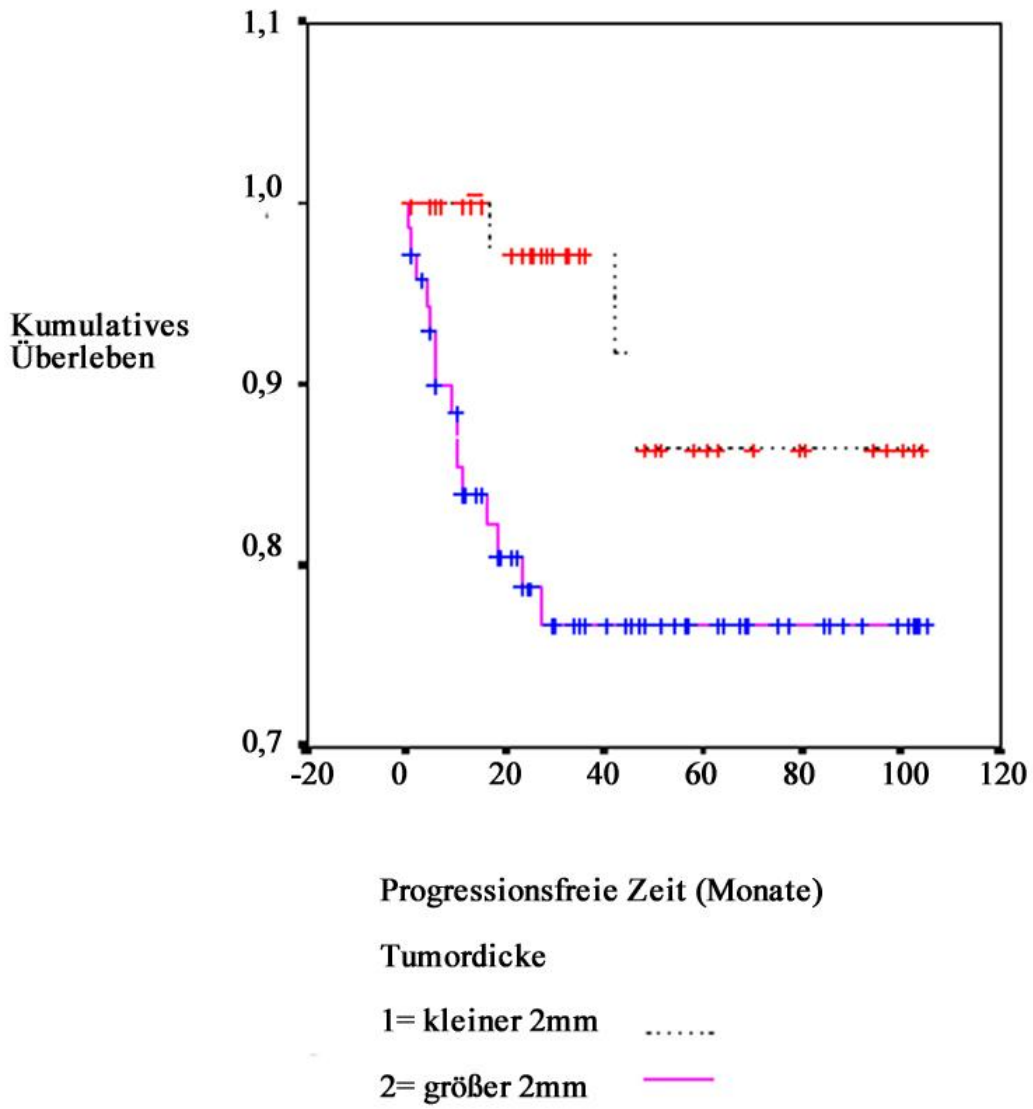
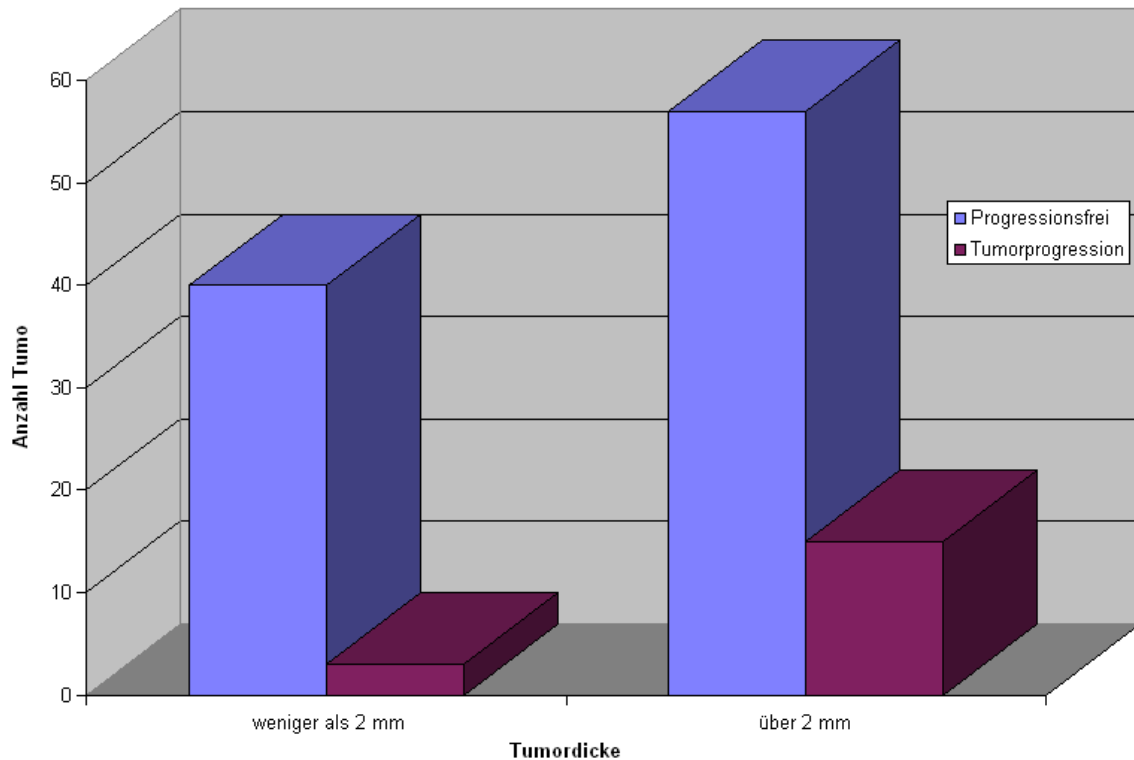


Abbildung 4.1.10.2: Vertikale Tumordicke und Tumorprogression



4.1.11 Analyse in Abhängigkeit von der Lokalisation

Plattenepithelkarzinome treten in der Mehrzahl an sonnenexponierten Hautarealen auf. Als letzter Aspekt wurde ausgewertet, ob das Auftreten an nicht sonnenexponierter Haut versus sonnenexponierter Haut einen Einfluss auf die Prognose hat. Die miterfasste Seitenlokalisierung (rechts, Mitte, links) ist wie zu erwarten nicht signifikant ($p=0,8020$).

Auf der rechten Körperseite waren 63 Tumore lokalisiert, links 66, in der Mitte 28. Progressionsfrei blieben durchschnittlich 84,71%, ohne signifikante Unterschiede. Die weitere Erfassung der Tumorlokalisierung ist aus dem Erhebungsblatt im Anhang ersichtlich. Bei am Kopf aufgetretenen Tumoren wurde genau differenziert. Die Verteilung der erfassten Tumore ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Lokalisation	Gesamtanzahl	Progression	Progressions- frei	Progression %
Stirn/Oberlid	17	2	15	11,75
Schläfe	17	3	14	17,65
Nase	22	2	20	9,09
Wange/Unterland	22	2	20	9,09
Oberlippe	2	1	1	50
Unterland	26	3	23	11,54
Kinn	2	0	2	0
Ohr	23	6	17	26,09
retroaurikulär	3	2	1	66,66
behaarter Kopf	10	1	9	10
Hals	1	0	1	0
Arm/Schulter	6	0	6	0
Finger/Hand	7	1	6	14,29
Brust	1	0	1	0
Bauch	0			
Rücken	0			
Gesäß	0			
Bein	4	2	2	50
Fuß/Zehen	0			
perianal	0			
genital	3	1	2	33,33

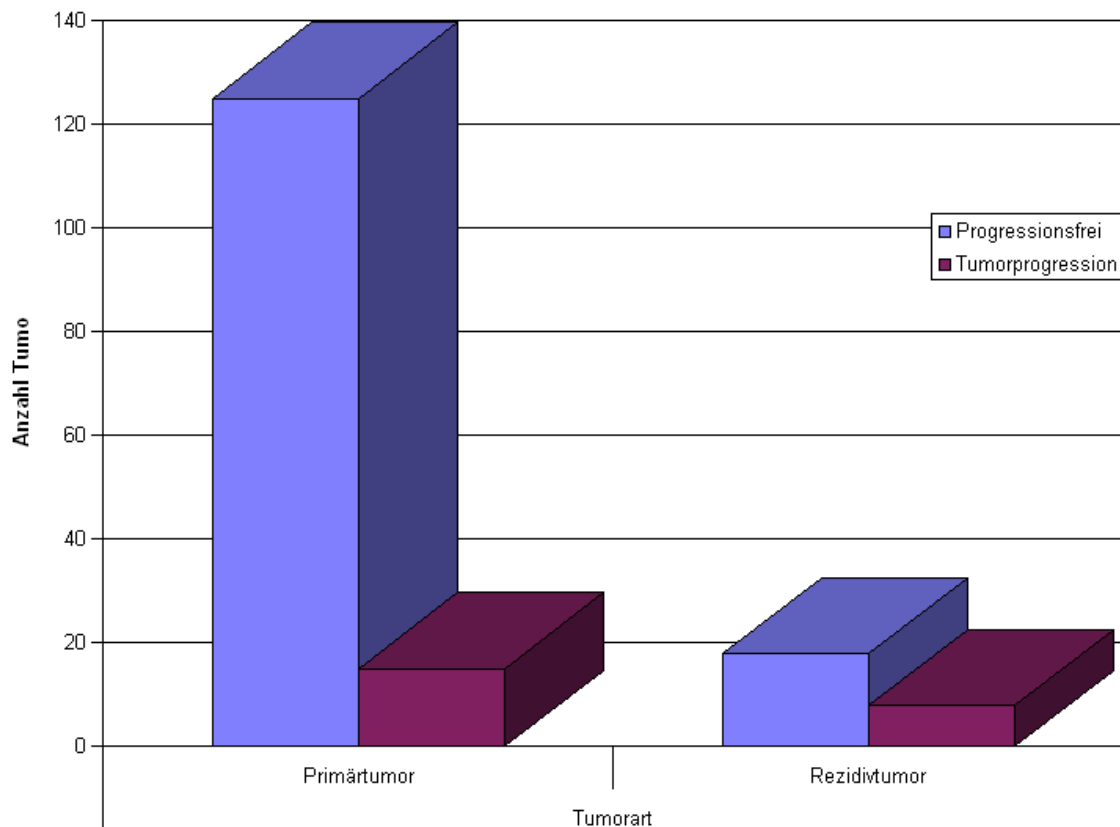
Tabelle 4.1.11.1 Verteilung nach Lokalisation

Bei der Fallzahl von 166 ist die Bildung von 21 Untergruppen nicht sinnvoll. Bei der Überprüfung mittels Cox Regressionstest als Indikatorvariablen hat keine dieser Untergruppen im Vergleich zu den anderen ein signifikant erhöhtes Risiko, eine Tumorprogression zu erleiden. Es wurden Versuche der Zusammenfassung unternommen, die sich jedoch alle als nicht signifikant erwiesen. Zunächst wurden alle am Kopf erfassten Tumore als eine Gruppe zusammengefasst. Des Weiteren wurde je eine Gruppe für am Rumpf, an oberen Extremitäten, an unteren Extremitäten und am Genitale lokalisierte Tumore gebildet. Bei dieser Einteilung ergab sich eine Signifikanz von $p=0,1104$. Anschließend wurden die nicht am Kopf lokalisierten Tumore in einer Gruppe zusammengefasst, aber auch bei dieser Einteilung liegt mit $p=0,8160$ kein signifikantes Ergebnis vor. Im Folgenden werden die Gruppen Kopf und obere Extremitäten als sonnenexponierte Areale belassen und der Rest als eine Gruppe zusammengefasst. $P=0,0972$ ist ebenfalls nicht signifikant.

4.1.12 Vergleich der Tumorprogression/Progressionsfreiheit von Primärtumoren und Rezidivtumoren

Graphik 4.1.12.1 stellt das Verhältnis von Primär- und Rezidivtumoren mit zusätzlicher Aufteilung der beiden Gruppen in Tumorprogression/Progressionsfreiheit dar.

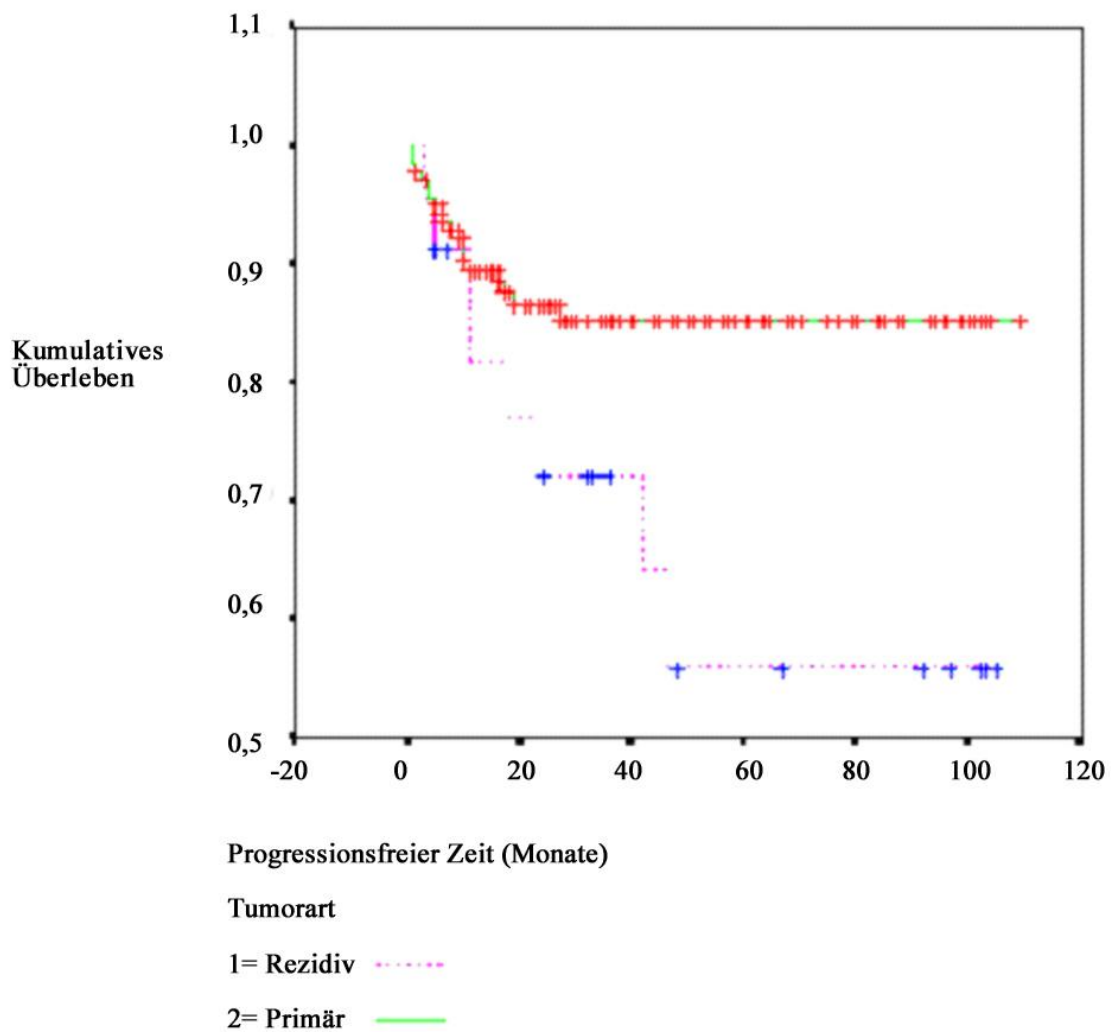
Abbildung 4.1.12.1: Tumorart und Progressionsfreiheit



Im Gesamtkollektiv wurden 143 Primärtumore und 23 Erstrezidive ausgewertet. Die Häufigkeit einer Tumorprogression betrug in der Gruppe der Primärtumore 12,6% und in der Gruppe der Erstrezidive 36,8%. Der mittels Kaplan Meier und Cox errechnete P-Wert von 0,026 stuft den Faktor Tumorart als signifikant ein.

Die Analyse nach Kaplan Meier ist in Graphik 4.1.12.2 dargestellt.

Abbildung 4.1.12.2 Progressionsfreiheit in Abhängigkeit vom Aspekt Primär/Rezidivtumor



4.1.13 Auswertung des Parameters Zellpolymorphie im histologischen Präparat

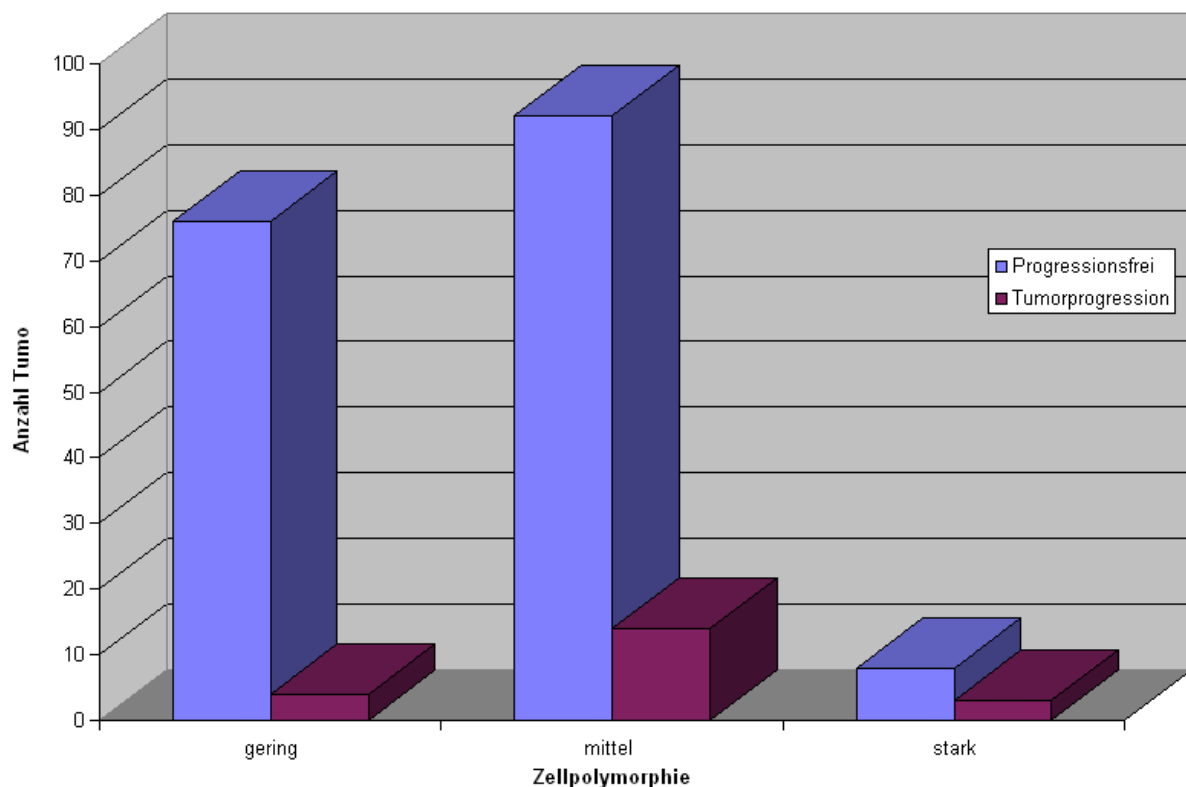
Das Plattenepithelkarzinom wurde hinsichtlich der Zellpolymorphie in 3 Stufen unterteilt:

Gruppe 1	geringe Zellpolymorphie	gleichmäßig überall gut ausdifferenzierte Zellen
Gruppe 2	mittlere Zellpolymorphie	in großen Teilen des Tumors noch gut ausdifferenzierte, jedoch in begrenzten Arealen, z.B. in Wachstumszonen auch stärker entdifferenzierte Zellen
Gruppe 3	starke Zellpolymorphie	überall im Tumor entdifferenzierte Zellen

Tabelle 4.1.13.1 Beschreibung Einteilung Zellpolymorphie

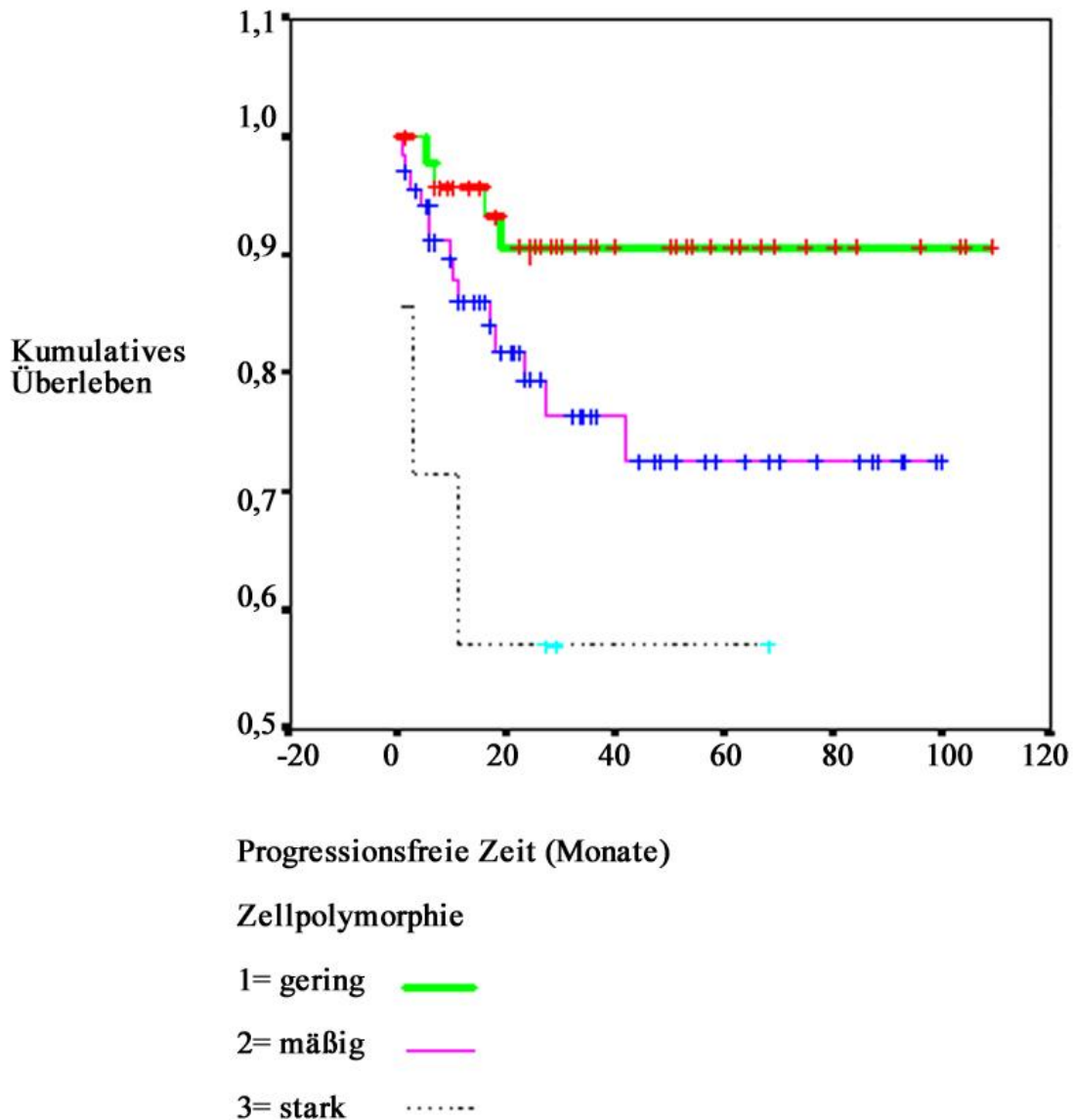
Die Angaben hierzu waren in den ausgewerteten Unterlagen nicht vollständig vorhanden. Von insgesamt 128 Karzinomen wurden 50 der Gruppe „geringe Zellpolymorphie“ zugeordnet, 71 der Gruppe „mittlere Zellpolymorphie“ und 7 der Gruppe „starke Zellpolymorphie“. Progressionsfrei blieben in Gruppe 1 92% (n=46), in Gruppe 2 80,3% (n=57) und in Gruppe 3 lediglich 57,1%. In Abbildung 4.1.5.1 sind diese Verhältnisse dargestellt.

Abbildung 4.1.13.1: Zellpolymorphie und Tumorprogression



Der Kaplan Meier Test ergab ein Signifikanzniveau von $p=0,0226$. Die zugehörige Überlebensfunktion ist in Graphik 4.1.13.2 zu sehen.

Abbildung 4.1.13.2 Progressionsfreiheit in Abhängigkeit von der Zellpolymorphie



Der Cox Regressionstest errechnete einen Gesamt-p-Wert von ebenfalls 0,0227. Mittels Indikatorvariablen lässt sich eine Abstufung zwischen den drei Gruppen ermitteln. Im ersten Schritt wird die Gruppe „geringe Zellpolymorphie“ =1 gesetzt. „Mittlere Zellpolymorphie“=0 und „starke Zellpolymorphie“=0 werden zusammengefasst und als eine Gruppe mit „geringer Zellpolymorphie“ verglichen. Im zweiten Schritt ist die Gruppe „mittlere Zellpolymorphie“ =1 gegen „starke Zellpolymorphie“ =0 und „geringe Zellpolymorphie“ =0 gesetzt. Die Kodierung ist also folgendermaßen zusammenzufassen:

Zellpolymorphie	n	(1)	(2)
Gruppe 1	50	1,0	0,0
Gruppe 2	71	0,0	1,0
Gruppe 3	7	0,0	0,0

Tabelle 4.1.13.2 Indikatorvariablen Zellpolymorphie

Hieraus errechnen sich die in Tabelle 4.1.13.3 aufgeführten Werte.

	Signifikanz	Exp (B)
Zellpolymorphie	0,0390	
Zellpolymorphie Schritt (1)	0,0129	0,1492
Zellpolymorphie Schritt (2)	0,1908	0,4343

Tabelle 4.1.13.3 Signifikanz Zellpolymorphie

Es besteht also ein signifikanter Unterschied bezüglich Progressionsfreiheit zwischen gut differenzierten Tumoren im Vergleich mit mäßig bis schlecht differenzierten Tumoren (Schritt 1). Der Vergleich von mäßig differenzierten Tumoren mit gut bzw. schlecht differenzierten, als eine Gruppe zusammengefasst, ergibt kein signifikantes Ergebnis.

Das relative Risiko eine Tumorprogression zu entwickeln ist für Patienten mit mäßig bis schlecht differenzierten Tumoren 1,4-mal höher als für Patienten mit gut differenzierten Tumoren.

4.1.14 Auswertung der patientenassoziierten Faktoren

Alle patientenassoziierte Faktoren (Nikotinkonsum, Lichtschaden der Haut, Hauttyp, vorbestehende Immunsuppression sowie das Vorkommen anderer Hauttumoren) die in unserer Analyse ausgewertet wurden, erwiesen sich als nicht signifikant. Die Häufigkeiten der einzelnen Parameter sowie die errechneten p-Werte sind in Tabelle 4.1.14.1 aufgeführt.

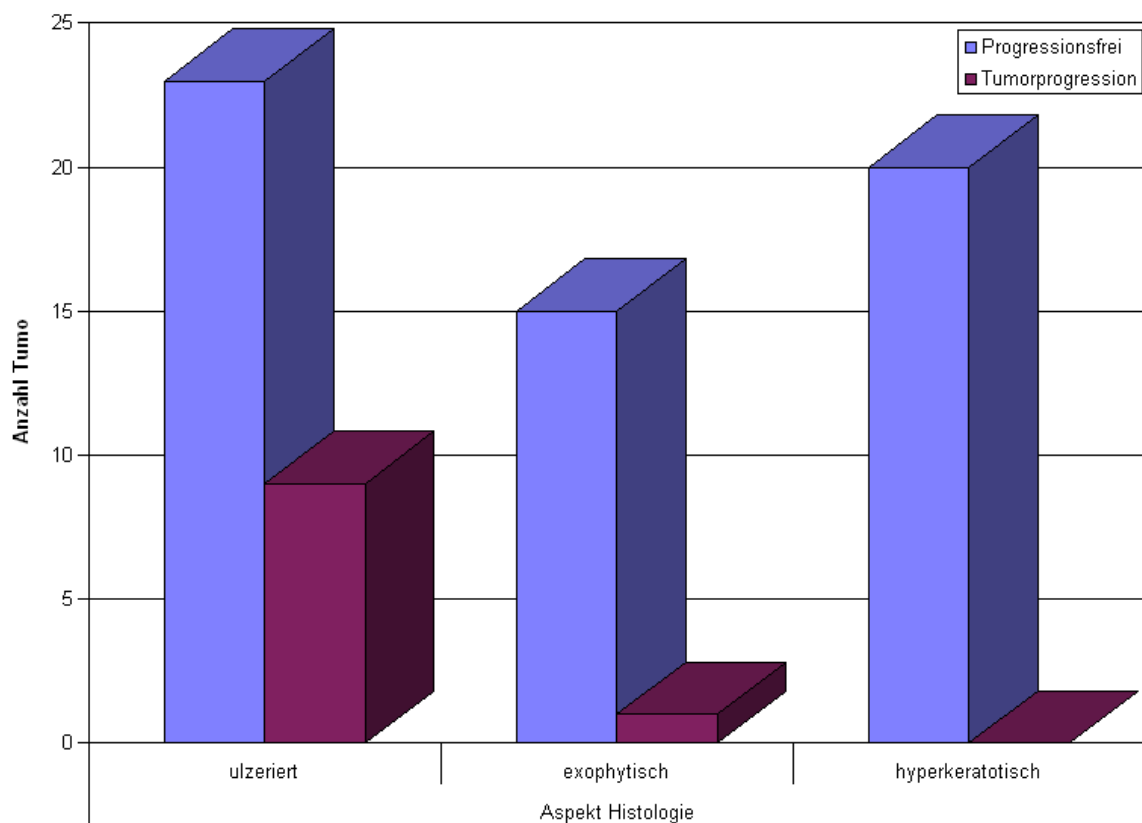
Ausgewerteter Faktor	Gesamtzahl der ausgewerteten Fälle	Abstufungen	Häufigkeits-Verteilung	Tumorprogression	p-Wert
Nikotin	67	kein Nikotinkonsum	31	3	0,5983
		mäßiger Nikotinkonsum	15	3	
		starker Nikotinkonsum	21	3	
Lichtschaden	133	gering	32	5	0,3892
		mäßig	33	3	
		stark	68	12	
Immunsuppression	158	ja	12	1	0,6164
		nein	146	24	
Hauttyp	73	Hauttyp 1	6	1	0,9391
		Hauttyp 2	33	5	
		Hauttyp 3	32	5	
		Hauttyp 4	2	0	
andere Hauttumore außer Plattenepithelkarzinom	160	keine	117	17	0,3326
		Melanom	7	0	
		Basaliom	36	8	
Tumoren außer Haut	160	nein	138	25	0,0556
		ja	22	0	

Tabelle 4.1.14.1 Verteilung patientenassoziiierter Faktoren

4.1.15 Analyse des Wachstumstyps des Plattenepithelkarzinoms

Als weiterer Parameter wird der Wachstumstyp- ulzeriert, exophytisch oder hyperkeratotisch- hinsichtlich seiner Signifikanz für das progressionsfreie Überleben der Patienten untersucht. Diese Information lag für 68 der ausgewählten Tumore vor. Die Verteilung ist in Abb. 4.1.15.1 dargestellt.

Abbildung 4.1.15.1: Wachstumstyp und Tumorprogression



9 der insgesamt 10 ausgewerteten progressiven Tumore waren ulzeriert. Lediglich 71,9% dieser Patienten blieben progressionsfrei im Vergleich zu 93,75 % der exophytischen und gar 100 % der hyperkeratotischen Tumore. Dies entspricht einer Signifikanz von $p=0,0113$ im Kaplan Meier Test.

Abbildung 4.1.15.2 Progressionsfreiheit in Abhängigkeit vom Wachstumsmuster

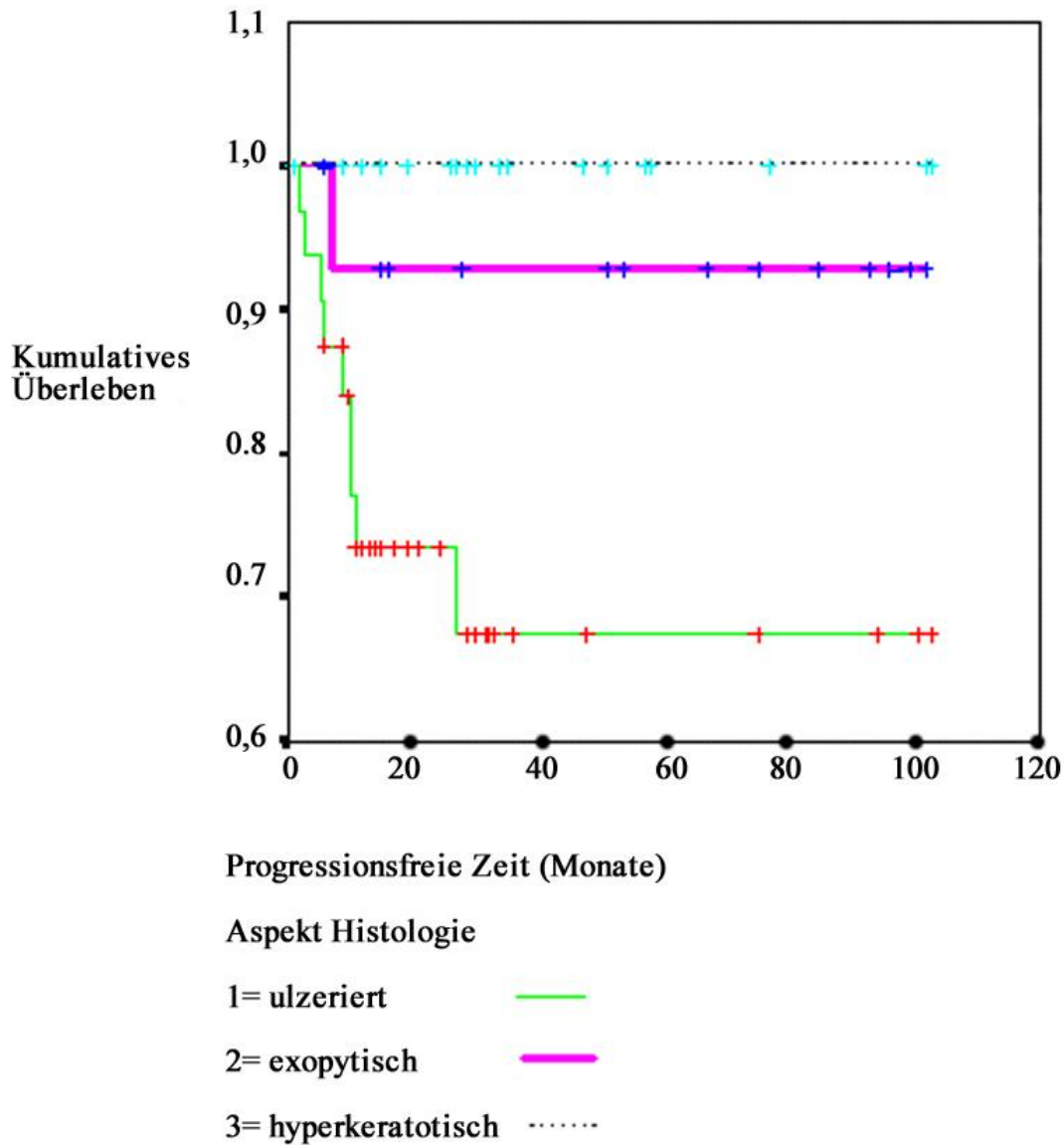


Abbildung 4.1.15.2

Im nächsten Schritt wurden, da häufig nicht eindeutig zuzuordnen, die Tumore mit hyperkeratotischen und die mit exophytem Aspekt in einer Gruppe zusammengefasst. Die Signifikanz war mit $p=0,0031$ höher. Auch im CoxRegressionstest war $p= 0,0197$ signifikant. Somit stellt der Aspekt der Ulzeration ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Tumorprogression für die Patienten dar.

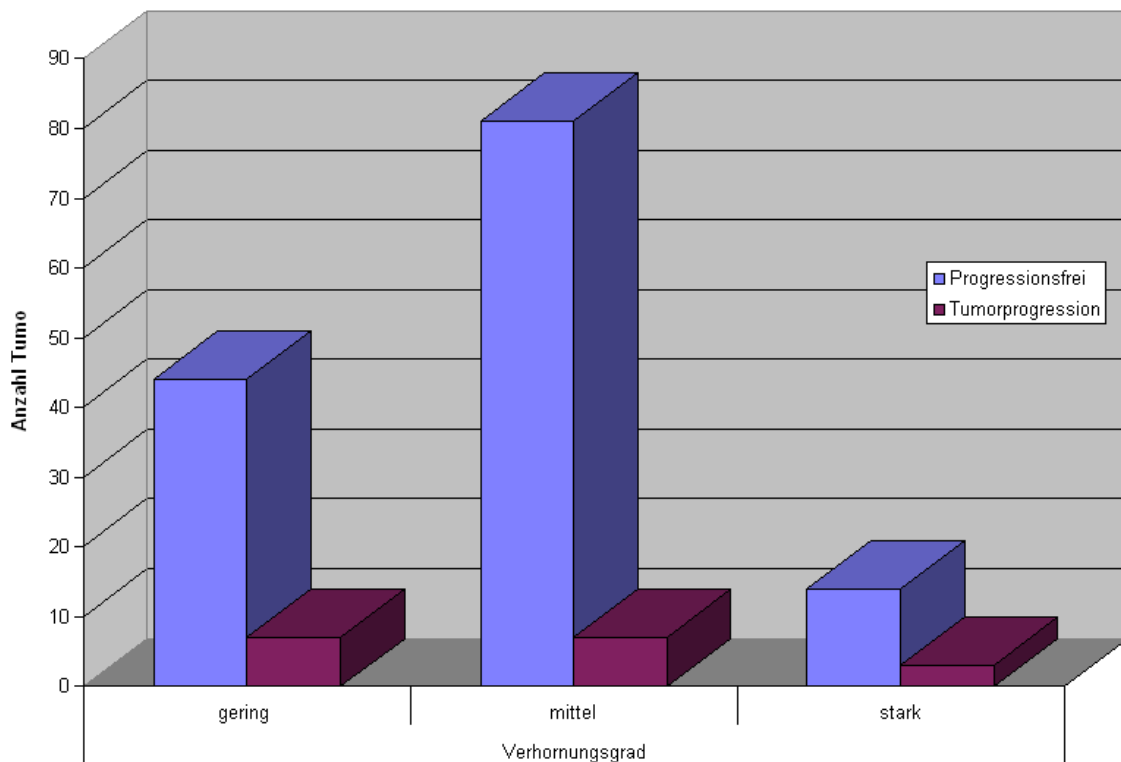
4.1.16 Analyse des Ausmaßes des Verhornungsgrades der Plattenepithelkarzinome

In diesem Zusammenhang wurde auch der Einfluss des Verhornungsgrades auf die Tumorprogression überprüft. Eingeteilt wurde wie folgt:

Verhornungsgrad	Gesamtanzahl	Progressionsfreier Verlauf	Tumorprogression	Tumorprogression %
keine Verhornung	29	22	7	24,1%
mäßige Verhornung	56	49	7	12,5%
starke Verhornung	13	10	3	23,1%
Summe	98	81	17	17,3%

Tabelle 4.1.16.1 Verteilung Verhornungsgrad nach Tumorprogression

Abbildung 4.1.16.1: Verhornungsgrad und Tumorprogression



Aus dieser Verteilung ist ersichtlich, dass hier kein Zusammenhang besteht. Dies bestätigt sich auch im Cox Regressionstest. Die Codierung ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Verhornungsgrad	Anzahl der Tumore	(1)	(2)
keine Verhornung 0	29	1,000	0,000
mäßige Verhornung 1	56	0,000	1,000
starke Verhornung 2	13	0,000	0,000

Tabelle 4.1.16.2 Indikatorvariablen Verhornungsgrad

Bei diesem Test war p insgesamt mit $p=0,4226$ nicht signifikant. Im ersten Schritt, der Vergleich von nicht verhornenden Tumoren mit denen mit mäßiger oder starker Verhornung zusammengefasst ergab $p=0,9688$. Der Vergleich mäßiger Verhornung versus keiner bzw. starker Verhornung war mit $p=0,363$ ebenfalls nicht signifikant.

4.1.17 Zusammenfassung der geprüften Prognoseparameter

Als signifikante Prognoseparameter erwiesen sich der Infiltrationslevel, T-Stadien, die vertikale Tumordicke, die Zellpolymorphie bzw. der Differenzierungsgrad, das Vorhandensein von Ulzerationen, die klinische Tumorgroße sowie eventuelle Vorbehandlungen und das Geschlecht der Patienten.

Nicht signifikant waren die Faktoren Alter, Lichtschaden der Haut, Hauttyp, Immunstatus, das Vorhandensein von anderen Tumoren, die Verhornungstendenz der Plattenepithelkarzinome sowie die Tumorlokalisation.

Die Auswertung hinsichtlich des histologischen Karzinomtyps war wegen zu geringer Fallzahl nicht möglich.

4.2 Analyse der Berufsgruppenzugehörigkeit unseres Patientenkollektivs

Die Reaktion auf die insgesamt 261 versandten Fragebögen setzte sich wie folgt zusammen: 113 blieben unbeantwortet, 57 Patienten waren inzwischen verstorben, in 18 Fällen waren die Patienten unbekannt verzogen. Ausgefüllte Fragebögen wurden von 73 Patienten zurückgesandt. Angaben über die berufliche Tätigkeit waren von weiteren 32 Patienten in den Krankenakten vermerkt. Uns lagen also Informationen zur beruflichen Tätigkeit von einer Gesamtzahl von 105 Patienten vor.

Es folgt die tabellarische Darstellung der von uns mittels Fragebogen erfassten Berufszusammensetzung unserer Patienten im Vergleich mit den bei der Volkszählung 1961 erhobenen Daten.

Berufsabteilung/Berufsgruppen	Anzahl insgesamt unsere Patienten	Prozent unserer Patienten	insgesamt % der Erwerbspersonen
1. Berufe des Pflanzenbaus und der Tierwirtschaft			8,6%
1.1 Ackerbau, Tierzüchter, Gartenbauer	19	18,10%	3,6%
1.2 Forst-, Jagd-, Fischereiberufe	0	0,00%	0,3%
1.3 Mithelfende Familienangehörige	4	3,81%	4,7%
2. Industrielle und handwerkliche Berufe			43,5%
2.1 Bergbau	6	5,71%	7,2%
2.2 Steinbearbeiter, Keramik, Glasmacher	2	1,90%	1,0%
2.3 Bauberufe	15	14,29%	4,9%
2.4 Metallherzeuger und Bearbeiter	5	4,76%	6,6%
2.5 Schmiede, Schlosser, Mechaniker und verwandte Berufe	5	4,76%	7,7%
2.6 Elektriker	1	0,95%	2,6%
2.7 Chemiewerker	0	0,00%	0,6%
2.8 Kunststoffverarbeiter	0	0,00%	0,0%
2.9 Holzverarbeiter und zugehörige Berufe	4	3,81%	1,8%
2.10 Papierhersteller und -verarbeiter	0	0,00%	0,1%
2.11 Lichtbildner, Drucker oder verwandte Berufe	0	0,00%	0,4%
2.12 Textilhersteller, -verarbeiter, Handschuhmacher	1	0,95%	1,8%
2.13 Lederhersteller, Leder- und Fellverarbeiter	3	2,86%	0,4%
2.14 Nahrungs- und Genussmittelhersteller	3	2,86%	1,9%
2.15 Warennachseher, Versandfertigmacher, Lagerverwalter	1	0,95%	1,7%
2.16 ungelernete Hilfskräfte, soweit an keiner anderen Stelle eingeordnet	4	3,81%	4,8%

Berufsabteilung/Berufsgruppen	Anzahl insgesamt unsere Patienten	Prozent unserer Patienten	insgesamt % der Erwerbspersonen
3. technische Berufe			6,0%
3.1 Ingenieure, Techniker und verwandte Berufe	7	6,67%	2,9%
3.2 Technische Sonderfachkräfte	1	0,95%	0,7%
3.3 Maschinisten und zugehörige Berufe	0	0,00%	2,4%
4. Handels- und Verkehrsberufe			15,6%
4.1 Handelsberufe	11	10,48%	9,7%
4.2 Verkehrsberufe	3	2,86%	5,9%
5. Berufe des Gaststättenwesens und private Dienstleistung			6,5%
5.1 Gaststättenberufe	1	0,95%	1,1%
5.2 Hauswirtschaftliche Berufe	0	0,00%	1,6%
5.3 Reinigungsberufe	1	0,95%	2,2%
5.4 Körperpfleger	1	0,95%	0,9%
5.5 Dienst- und Wachberufe	1	0,95%	0,7%
6. Berufe der Verwaltung, des Rechtswesens und der Sozialpflege			12,5%
6.1 Organisations-, Verwaltungs- und Büroberufe	3	2,86%	11,6%
6.2 Rechtswahrer	0	0,00%	0,2%
6.3 Ordnungs- und Sicherheitswahrer	0	0,00%	0,6%
6.4 Sozialpflegeberufe	0	0,00%	0,1%
7. Berufe des Gesundheitswesens, Geistes- und Kunstlebens			3,9%
7.1 Gesundheitsdienstberufe	0	0,00%	1,7%
7.2 Erziehungs- und Lehrberufe	3	2,86%	1,5%
7.3 Seelsorger	0	0,00%	0,3%
7.4 übrige Berufe der Wissenschaft und des Geisteslebens	0	0,00%	0,1%
7.5 Künstlerische Berufe	0	0,00%	0,3%
8. Arbeitskräfte mit unbestimmtem Beruf			3,4%
8.1 mithelfende Familienmitglieder außerhalb der Land- und Forstwirtschaft	0	0,00%	2,7%
8.2 Arbeitskräfte mit nicht bestimmten Beruf	0	0,00%	0,7%
Summe	105	100,00%	

Tabelle 4.2.1 Berufsverteilung unseres Patientenguts versus Bevölkerung des Saarlandes

Einige dieser Zahlen sollen noch einmal gesondert hervorgehoben werden. Die Differenz zwischen unseren und den Volkszählungsdaten ist im Bereich Ackerbau, Tierzüchter und Gartenbauer und in den Bauberufen hoch. Von unseren Patienten waren 21,9% (23/105) im landwirtschaftlichen Bereich tätig. In der als Vergleichskollektiv hinzugezogenen saarländischen Bevölkerung waren es lediglich 8,3%. Gleiches zeigt sich im Bereich der Bauberufe, der bei unseren Daten einen Prozentsatz von 14,29%, bei der Volkszählung 4,9%

ausmacht. Umgekehrt ist das Verhältnis bei den Organisations-, Verwaltungs- und Büroberufen mit 2,86% versus 11,6%.

4.3 Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen

Als Reaktion auf den Fragebogen erschienen insgesamt 19 Patienten zu einer Nachsorgeuntersuchung in der Klinik.

Bei 11 dieser 19 Patienten konnte bei der Untersuchung kein Rezidiv und auch kein anderer Hauttumor erkannt werden. In 8 Fällen wurden jedoch pathologische Befunde erhoben, die hier im Einzelnen dargestellt werden sollen. Ein Patient, der wegen früherer Arsenexposition im Rahmen einer Psoriasisbehandlung schon mehrere Hauttumore entwickelt hatte, wurde an einem erneuten Basaliom operiert. Bei zwei weiteren Patienten wurden ebenfalls jeweils zwei Basaliome exzidiert. Eine Patientin hatte ein drittes Rezidiv ihres Primärtumors an der Augenbraue und mehrere aktinische Keratosen entwickelt, bei einem Patienten war ein weiteres Plattenepithelkarzinom an neuer Lokalisation aufgetreten. Zwei Hautveränderungen, die einem Patienten operativ entfernt wurden, ergaben nach histologischer Aufarbeitung die Diagnose eines Morbus Bowen und einer aktinischen Keratose. Bei einem Patienten bestand zunächst Verdacht auf ein Lentigo maligna (Melanom), dieser bestätigte sich jedoch histologisch nicht. Ein Patient wurde stationär aufgenommen mit Verdacht auf Lymphknotenmetastasen und einem Lichen myxödematosus et amyloidosis, welche als vermutlich paraneoplastisch eingestuft wurde. Grundtumor war ein außerhalb diagnostiziertes Spinaliom im Bereich der Skrotalhaut gewesen mit einem primären Staging von T1 N0M0, G1.

Bemerkenswert ist, dass keiner der Patienten an sich selbst den abklärungsbedürftigen Befund erkannt hatte.

Patient	Geschlecht	Befund	Lokalisation	Maßnahme
Patient 1	weiblich	2 Basaliome	Nase	Exzision
Patient 2	männlich	2 Basaliome	Nase/ Ohr	Exzision
Patient 3	männlich	Akt. Keratose M. Bowen	Hand Capilitium	Exzision
Patient 4	männlich	Neues Plattenepithelkarzinom	Ohr	Exzision
Patient 5	männlich	Basaliom	Stirn	Exzision
Patient 6	weiblich	3. Rezidiv, 3 aktinische Keratosen	Augenbraue	Exzision
Patient 7	männlich	Paraneoplastischer Lichen myxödematosus et amyloidosus bei unklarem Lymphom nach Skrotaltumor	Unterschenk el	
Patient 8	männlich	V.a. Lentigo maligna Melanom (histologisch nicht bestätigt)	Leiste Oberlippe	Exzision

Tab. 4.3.1 Pathologische Befunde der Nachsorgeuntersuchungen

5. Diskussion

5.1.1 Patientengut und Metastasierung

Das Plattenepithelkarzinom der Haut ist der häufigste maligne Hauttumor mit Metastasierungspotenz. Die Inzidenz steigt stetig und liegt den Angaben des Saarländischen Krebsregisters 2004 bei 76-80/100000 Einwohnern pro Jahr. Die Angaben über die Metastasierungsrate von Spinaliomen variieren, sie sind jedoch mit 0,5-16% relativ gering. In ca. 85% der Fälle handelt es sich um Lymphknotenmetastasen, die übrigen 15% waren Fernmetastasen. Zur Prognoseeinschätzung wurde bisher das von der UICC entwickelte TNM-System verwendet. Die T-Stadien, eingeteilt nach dem klinischen Tumordurchmesser, ergänzt durch das Stadium T4 mit Infiltration extradermaler Strukturen, können allenfalls als grobe Einteilung verstanden werden. Tumoren, die mit einer Größe von bis zu 2 cm dem T1-Stadium zugeordnet sind, können durchaus bereits metastasiert sein (BREUNINGER, 1988/1990; LEE, 1996). Demgegenüber ist die Metastasierungsrate bei T3 Tumoren, also ab einer Größe von 5 cm, gering.

Bereits 1921 entwickelte BRODERS ein histologisches Grading mit feinerer Unterteilung zur Bestimmung des Malignitätsgrades, indem er Tumorzellen von Lippenkarzinomen in vier Differenzierungsgrade einteilte, wobei er Kriterien wie Kernatypien, Keratinisierung und Mitoserate heranzog. Diese Einteilung hat sich etabliert. Demnach sollen Tumorerkrankungen bei hochdifferenzierten Karzinomen einen günstigeren Verlauf nehmen als bei niedrig differenzierten (BRODERS, 1921). Seit längerem wird gefordert, zusätzliche klinische und histologische Parameter zu erfassen, um bei der Individualprognose zu besseren Ergebnissen zu gelangen (BARKESDALE et al., 1997). KATZ et al. gehen 1957 der Frage nach, ob ein Unterschied bezüglich der Metastasierungstendenz zwischen Karzinomen auf sonnenexponierter versus nicht sonnenexponierter Haut besteht. Nach ihren Daten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Einen erneuten Ansatz diesbezüglich machte LUND 1965. Er postulierte, dass sonnenevozierte Plattenepithelkarzinome als eher gutartig einzustufen sind. Die von ihm erfassten metastasierten Plattenepithelkarzinome waren folgendermaßen charakterisiert: 1. Ätiologie unabhängig von Sonnenexposition eher auf durch Arsen, Verbrennungen, Röntgenstrahlen oder durch chronische Dekubiti vorgeschädigter Haut, 2. großer Durchmesser und 3. extensive Zellinvasion. Anhand seines Materials ist bereits zu erkennen, worin die Schwierigkeit bei der Auswertung von Daten hinsichtlich dieser Fragestellung liegt. Bei nur 0,5% Metastasierungsrate erfordert es eine sehr

große Anzahl von Fällen, um überhaupt zu statistisch relevanten Ergebnissen zu kommen (LUND, 1965).

EPSTEIN et al. weisen darauf hin, dass ein bedeutender Anteil der von ihnen erfassten Metastasen von Karzinomen ausging, die auf sonnenexponierter Haut ihren Ursprung haben. Jedoch auch hier waren 39 der 142 metastasierten Spinaliome auf durch chronische Ulzera, Radiodermatitiden, Verbrennungen und andere Faktoren vorgeschädigter Haut entstanden. Dieser Anteil betrug 27,5%. Der Anteil der vorbestehenden Läsionen am Gesamtkollektiv der erfassten Plattenepithelkarzinome betrug 27,5% (EPSTEIN et al., 1968). MÖLLER et al. (1979) betonen den Unterschied in der Metastasierungsrate zwischen primär entstandenen und sekundär auf vorgeschädigter Haut aufgetretenen Plattenepithelkarzinome. Des Weiteren weisen sie darauf hin, dass primär an der Lippe aufgetretene Tumoren mit 11% häufiger metastasiert haben als auf der Haut lokalisierte Tumore mit 3,3%. Gleiches beschreiben WEINSTOCK et al. (1995) ebenso wie LEE et al. (1996) über Karzinome am Ohr. Nach Ausschluss dieser Hochrisikotumore errechneten FRIEDMAN et al. (1985) einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich einer Infiltrationstiefe von weniger und mehr als 4 mm vertikaler Tumordicke. Auch zeigten sie eine Korrelation zwischen Level der dermalen Invasion und Metastasierungspotenz auf. Als weiteren prognostisch relevanten, wenn auch nicht so aussagefähigen Faktor nennen sie den Differenzierungsgrad. Nach der Arbeit von FRIERSON et al. (1986) ergibt sich für Karzinome der Unterlippe folgendes Risikoprofil: bei gering und entdifferenzierten Karzinomen, ab einer Dicke von 6 mm, bei perineuraler Invasion und bei diffusem invasivem Wachstumsmuster ergibt sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, eine Metastasierung zu erleiden.

BREUNINGER et al. (1988) schlagen vor, die Tumordicke, die Eindringtiefe sowie den Grad der Differenzierung zur Prognoseeinschätzung heranzuziehen. Als risikofreie Spinaliome stufen sie intradermale Tumoren mit einer vertikalen Tumordicke von weniger als 2 mm ein. Dem widersprechen die Zahlen von DINEHART et al. (1989). Nach ihrer Auswertung ist der klinische Tumordurchmesser signifikant, nicht aber die Infiltrationstiefe. Diese Einschätzung revidieren die Autoren in ihrer Arbeit 1997. Darin wird die Signifikanz der Differenzierung für die Prognose der Patienten errechnet. Die Anwesenheit aktinischer Keratose sollte nicht in die Prognoseeinschätzung mithineingezogen werden. Nach NORTH et al. (1997) sind nach einer Multivariatanalyse das Stadium und die Größe der Tumore für die Prognose der Patienten signifikant, ebenso wie die Resektionsränder und die Art des chirurgischen Vorgehens. Nicht signifikant waren Differenzierung, Alter, Geschlecht, Lokalisation (nur Karzinome der Extremitäten und des Rumpfes wurden ausgewertet) und die Invasionschicht.

In einer Zusammenfassung von Studien seit 1940 errechnen ROWE et al. (1992) eine Korrelation folgender Faktoren mit dem Auftreten von Metastasen und Lokalrezidiven:

1. Behandlungsmodus
2. Vorbehandlung
3. Lokalisation
4. Größe
5. Tiefe
6. Differenzierungsgrad
7. histologisch nachgewiesene perineurale Infiltration
8. andere Ursachen als solare Exposition
9. Immunsuppression

Des Weiteren steigt die Metastasierungsrate bei zunehmender Nachbeobachtungszeit. Diese Auswertung von ROWE zeigt die Schwierigkeit auf, verschiedene Studien zusammenzufassend zu vergleichen, da oftmals unterschiedliche Tumore erfaßt oder ausgeschlossen werden.

5.1.2 Einfluss des Alters

Nach unseren Ergebnissen ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten einer Tumorprogression.

Dies findet eindeutig seine Bestätigung in den Angaben der Literatur. In keiner Arbeit wurde diesbezüglich ein signifikantes Ergebnis oder ein Zusammenhang angegeben (KATZ et al., 1957; SHIU et al., 1980; BYERS et al., 1983; DINEHART et al., 1989; LEE et al., 1996; NORTH et al., 1997; PETTER et al., 1999).

5.1.3 Einfluss des Patientengeschlechts

Die Geschlechtsverteilung (Männer zu Frauen) beträgt in unserem Patientengut 3:2. Dies deckt sich ungefähr mit den Angaben der Literatur.

GREEN (1990) berichtet über eine Inzidenz von nicht melanozytären Hauttumoren von 2,389/100000 bei Männern und 1,908/100000 bei Frauen. Laut GALLAGHER (1990) beträgt das Verhältnis zirka 2:1. Frauen erlitten nach unseren Zahlen signifikant ($p=0,026$) weniger Tumorprogressionen als Männer. 92,1% bleiben metastasen- und rezidivfrei, bei den Männern waren es lediglich 79,6%. In der Arbeit von DINEHART waren 81,5% der erfassten metastasierten Tumore bei Männern aufgetreten. Von den insgesamt erfassten 338 Patienten waren 78 (ungefähr ein Viertel) weiblichen Geschlechts. Über die Signifikanz dieser Zahlen wird keine Aussage gemacht.

NORTH (1997) und LEE (1980) konnten in ihren Arbeiten keine signifikanten Prognoseunterschiede zwischen an Plattenepithelkarzinom erkrankten Männern und Frauen sehen, genauso wie PETTER 1998 und 1999, BYERS 1983 und SHIU 1980. Das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt bei den von EPSTEIN et al. (1973) ausgewerteten am Spinaliom erkrankten Patienten 2:1. Bei der Gruppe der metastasierten Tumore verschiebt es sich zu Ungunsten der Männer auf 3:1. Es werden genauso wie von KATZ et al. keine Signifikanzangaben gemacht. Sie geben an, die Metastasierungsrate bei Frauen sei geringer als die mit 3,6% angegebene der Männer (KATZ 1957).

KRAUS et al. (1998) vergleichen die von ihnen erfassten metastasierten cutanen Plattenepithelkarzinome mit einem aus vorherigen Studien zusammengefassten Vergleichskollektiv nicht metastasierter Karzinome. Auch hier ist der Anteil männlicher Patienten in der Gruppe der metastasierten Karzinome größer als in der Vergleichsgruppe. FRANKEL et al. (1992), DZUBOW et al. (1982) und CZARNECKI et al. (1994) sehen übereinstimmend keinen geschlechtsspezifisch signifikanten Unterschied, ein weiteres Spinaliom bzw. einen weiteren nicht melanozytären Hauttumor zu entwickeln.

Es bleibt im Rahmen einer Multivariatanalyse zu prüfen, ob wirklich, wie unsere Daten implizieren, das Geschlecht ein signifikanter, entscheidender Prognosefaktor für die Langzeitprognose der Patienten mit Plattenepithelkarzinom ist. Aus der Literatur lassen sich allenfalls Trends erkennen, jedoch kein signifikanter Zusammenhang, der dieses Ergebnis bestätigt. Wir halten es für wahrscheinlicher, dass andere Faktoren das Geschlecht signifikant erscheinen lassen. Es wäre zum Beispiel zu prüfen, ob nicht Männer tendenziell erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium den Arzt aufsuchen und die Tumore damit bei Erstvorstellung größer und tiefer infiltriert sind. Des Weiteren können geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Ätiologie z.B. Art und Dauer der UV-Belastung, bestehen, die

dann ihrerseits eigentlich die Prognose beeinflussen. Entsprechende Korrelationen sind noch zu prüfen.

5.1.4 Einfluss des Tumordurchmessers

Die Größe des Tumors ist ein entscheidender Faktor im TNM System. Bei der Auswertung unserer Daten hat sich der klinische Tumordurchmesser als signifikanter Parameter bestätigt für die Prognose von Plattenepithelkarzinomen. Sowohl die Zusammenfassung der Tumore in Gruppen je Zentimeter als auch die im T-Stadium etablierte Einteilung (kleiner 2 cm, 2-5 cm, größer 5 cm) ergaben signifikante Ergebnisse. Die einfache Aufteilung kleiner/größer als 2 cm führte ebenfalls zu einem signifikanten Ergebnis mit $p=0,0014$.

JOHNSON et al. (1950) gehen von einem definitiven Einfluss der Größe der Neoplasmen auf die Prognose der Patienten aus. Sie weisen auf eine mögliche Korrelation zur Invasionstiefe hin. Auch die Arbeit von LUND (1965) führt zu dem Ergebnis, dass der Größe eine entscheidende Rolle bei der Vorhersage des weiteren Krankheitsverlaufs zukommt. Alle von ihm erfassten Metastasierungen gingen von Tumoren größer als 1,3 cm aus. 81% der von KRAUS (1998) erfassten Metastasen hatten ihren Ursprung in Primärläsionen von über 2 cm Durchmesser. 8 von 9 von BINDER et al. (1968) erfassten Metastasen gingen von einem Primärtumor größer als 3 cm aus. AFZELIUS et al. (1980) berichten über eine Streuungsrate von 44% bei Tumoren über 4 cm Größe am Ohr. Aggressive Spinaliome sind laut RUECKERT (1963) typischerweise größer als 1,5 cm. HONEYCUTT et al. (1973) meinen, dass Rezidive bei weniger als 2 cm durchmessenden Plattenepithelkarzinomen eigentlich nicht vorkommen. In der Arbeit von GRIFFITHS et al. (2002) waren die progressiven Plattenepithelkarzinome im Durchschnitt 2 cm groß, während die progressionsfreien nur 1,3 cm maßen. Dieser Unterschied wird als signifikant eingestuft. Von den von IMMERMAN et al. (1983) erfassten 13 Rezidiven waren 10 Karzinome größer als 1 cm im Durchmesser bei Ersttherapie. DZUBOW et al. (1982) sehen ebenfalls einen Trend zur Rezidivbildung bei größeren Läsionen. ROWE et al. (1992) ermittelten eine Korrelation zwischen schlechterer Prognose und einem Tumordurchmesser von über 2 cm, möchten dem jedoch keine große Bedeutung beimessen. BREUNINGER et al. (1989) und PETTER et al. (1998, 1999) errechneten eine signifikant unterschiedliche Prognose für Spinaliome größer/kleiner als 2 cm. Jedoch weisen BREUNINGER et al. darauf hin, dass alle Primärläsionen an der Lippe, die zu Metastasen führten, dem T1-Stadium zuzurechnen waren, also kleiner als 2 cm. Auch

DINEHART et al. (1989) heben hervor, dass bei signifikanter Größenabhängigkeit der Prognose doch 11 von 27 metastasierten Tumoren kleiner als 2 cm waren. Insbesondere Karzinome an Ohr und Lippe scheinen auch bei geringerer Größe zu streuen (BYERS, 1983; FRIERSON, 1986; BREUNINGER et al., 1989).

Die Tumorgöße hat sich als signifikanter Prognoseparameter des Plattenepithelkarzinoms der Haut bestätigt. Dieser Faktor ist von jedem problemlos erhebbar und auch in älteren Unterlagen fast immer dokumentiert. Es bleibt zu überlegen, ob die Größeneinteilung des TNM-Systems (kleiner als 2 cm, 2-5 cm, größer als 5 cm) sinnvoll oder ob die Unterscheidung kleiner/größer als 2 cm ausreichend ist. Karzinome des Ohrs und der Lippe müssen aufgrund ihrer Lokalisation als risikoreiche Tumoren eingestuft werden, unabhängig von ihrer Größe.

5.1.5 Einfluss der Einteilung nach T-Stadien/ TNM-System

Das T-Stadium ist, wenn auch umstritten, nach unseren Daten signifikant für die Prognose des Plattenepithelkarzinoms ($p=0,0017$). Jedoch, genau wie bei BREUNINGER et al. (1990) führte vor allem die Unterscheidung kleiner/größer 2 cm Tumordurchmesser, T1 versus T2-4 entsprechend, zu einem signifikanten Ergebnis. An unseren Zahlen ist zu bemängeln, dass die von der übrigen Haut differierende T-Klassifikation der Lippenkarzinome nicht adäquat berücksichtigt wurde.

Die Zahlen von WURMAN et al. (1975) für Lippenkarzinome sind ebenfalls deutlich. T1 Tumore führten in 5% der Fälle zu Metastasen, T2 in 50% und T3 in 73%. Die von HENDRICK et al. (1977) erfassten Tumore der Unterlippe, die mit Streuungen einhergingen, waren alle dem Stadium 3 zuzuordnen. Insbesondere für fortgeschrittene Tumore hat laut SHIU et al. (1980) und NORTH et al. (1997) das TNM-System seine Gültigkeit nicht verloren.

Im Rahmen einer Multivariatanalyse wird noch geklärt werden müssen, inwiefern sich die T-Klassifikation für Plattenepithelkarzinome der Haut bestätigen wird. Es ist zu erwarten, dass andere Parameter zur Prognosebestimmung signifikanter sind. Die Unterteilung T1-T3 scheint nicht sinnvoll, vielmehr wird eine Größenunterscheidung kleiner/größer als 2 cm zu vermutlich konkreteren Ergebnissen führen. Die Infiltration tiefer extradermaler Strukturen

(T4) ist prognostisch signifikant, aber auch hier wäre eine Ergänzung, etwa Infiltration über das Corium hinaus, denkbar.

5.1.6 Einfluss des Infiltrationslevels

Für die Prognosebestimmung des Melanoms war lange Zeit der Infiltrationslevel in Bezug auf die verschiedenen Hautschichten etabliert. Berücksichtigung findet dieser Faktor auch im TNM-System für Plattenepithelkarzinome der Haut und der Lippe mit dem Stadium T4, welches definiert ist als Infiltration tiefer extradermaler Strukturen (Knorpel, Knochen, Skelettmuskulatur). Dies findet Bestätigung in unseren Zahlen. Sowohl die Überprüfung des T4-Stadiums, Infiltration bis zur Subcutis versus Infiltration darüber hinaus in tiefere extradermale Strukturen als auch die von CLARK zur Beurteilung des Melanoms entwickelten Level 1-5, ergänzt durch Level 6-8 (extradermale Strukturen) ergaben signifikante Ergebnisse, ebenso wie die Unterteilung der Infiltration bis zur Grenze der Subcutis, Infiltration von Subcutis oder Skelettmuskulatur als eine Gruppe zusammengefasst und Infiltration von Knorpel oder Knochen.

JOHNSON et al. (1950) bemerken, dass keine Metastasen auftraten bei Tumoren, die nur bis zu der Grenze der geknäulten Endstücke der Schweißdrüsen im unteren Corium infiltrierte. Diese Invasionstiefe korrelierte mit der klinischen Tumorgroße. BREUNINGER et al. (1988) sehen in der Überschreitung des Coriums die Grenzüberletzung zur Metastasierungsfähigkeit. In einer späteren Arbeit 1990 weisen sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen CLARK-Leveln und Prognose nach. Hierbei wird auch auf einen Prognoseunterschied hingewiesen zwischen bis zur Subcutis infiltrierte Karzinomen, Subcutis oder Muskulatur bzw. Knorpel- oder Knocheninvasion. Dies bestätigt unsere Ergebnisse. Auch PETTER et al. (1998, 1999) sehen die Grenze Corium/Subcutis als signifikant. Erst ab einer Infiltration der Subcutis war es zu Metastasierungen gekommen. Bei einer Infiltration des Stratum reticulare kam es zu möglicher Rezidiventwicklung. Dies bestätigen IMMERMANN et al. (1983). Bis CLARK-Level III entstanden keine Rezidive. Diesen Unterschied sehen auch ROWE et al. (1992). FREELANDER et al. (1983) beschreiben für Plattenepithelkarzinome des Ohrs eine gegenüber 3% mit 12,5% deutlich erhöhte Metastasierungsrate, sobald Knorpel bzw. Perichondrium infiltrierte ist. Da jedoch nur ein Achtel der Karzinome, die Knorpel bzw. Perichondrium infiltrierte haben, auch metastasieren, wird dieser Faktor als geeigneter Prognoseparameter abgelehnt. Die von BINDER (1968) erfassten metastasierte Karzinome

der Nase hatten alle Knorpel oder Knochen infiltriert. AFZELIUS et al (1980) weisen ebenfalls die Signifikanz der CLARK-Level nach für Plattenepithelkarzinome des Ohrs. Die Spinaliome, die Knorpel oder Perichondrium infiltrierten, streuten in 50% der Fälle. FRIEDMAN et al. (1985) sahen ebenfalls einen deutlichen Einfluss, kamen jedoch zu keinem signifikanten Ergebnis. LEE et al. (1996) und DINEHART (1989) konnten keinen signifikanten Zusammenhang feststellen. Ein zusätzlicher, von uns nicht erfasster Faktor, der an dieser Stelle Erwähnung finden sollte, ist die perineurale Invasion. Sowohl BYERS (1983) als auch GOEPFERT et al. (1984), FRIERSON et al. (1986), ROWE et al. (1992) und DIGREGORIO et al. (1995) sind sich über die Signifikanz dieses Parameters einig.

Dem Infiltrationslevel scheint für die Prognosebestimmung eine entscheidende Rolle zuzukommen, jedoch nicht in den Einzelabstufungen wie für das Maligne Melanom. Als entscheidende Grenzlinie scheint sich der Übergang zur Subcutis zu etablieren, eine weitere Prognoseverschlechterung ergibt sich bei der Invasion von Perichondrium, Periost, Knorpel oder Knochen.

5.1.7 Einfluss der vertikalen Tumordicke

Es wird zunehmend darüber diskutiert, ob die vertikale Tumordicke, wie die nach BRESLOW für das maligne Melanom, auch ein geeigneter Prognosefaktor für Plattenepithelkarzinome der Haut sei. Nach unseren Berechnungen erwies sich die Unterscheidung der vertikale Tumordicke kleiner/größer als 2 mm als signifikanter Parameter ($p=0,0444$).

Dies bestätigt die Ergebnisse von PETTER et al. (1998, 1999). Alle von ihnen erfassten Tumore mit Metastasenbildung waren dicker als 2,4 mm. Die von ihnen vorgeschlagene nach ihren Daten signifikante Einteilung (dünner als 2 mm, 2-5 mm, dicker als 5 mm) führte bei unseren Berechnungen zu einem (grade) nicht signifikanten Ergebnis ($p=0,0515$). BREUNINGER et al. (1989) sehen die Unterteilung $<2/2-6/>6$ mm als signifikant, ausgehend von der Arbeit 1988 mit der Abstufung $<2/2-7/>7$ mm. 1997 favorisiert BREUNINGER die Einteilung $<> 5$ mm. FRIERSON et al. (1986) sehen eine signifikante Abstufung für die Tumordicke mit $<3/3-6/>6$ mm. KRAUS et al. (1998), FRIEDMAN et al. (1985) und ROWE et al. (1992) sehen eine Korrelation zwischen Prognose und vertikaler Tumordicke $<>4$ mm.

Der dünnste metastasierte Tumor in der Arbeit von GRIFFITHS et al. (2002) war 3,3 mm dick. Auch hier war die Tumordicke signifikant für die Prognose der Patienten.

Insgesamt wird deutlich, dass sich die vertikale Tumordicke in Millimetern als Prognoseparameter zunehmend bestätigt.

5.1.8 Einfluss der Lokalisation

Die Lokalisation der Tumore ist nach unserer Auswertung nicht signifikant. Ebenso wie vorherig dargestellter Sonnenschaden ergab die Aufteilung in typischerweise sonnenexponierte versus nicht sonnenexponierte Hautareale kein signifikantes Ergebnis.

Dies bestätigen KATZ et al. (1957). Ebenso wie HONEYCUTT et al. (1973) wurde keine Korrelation zwischen bestimmten Lokalisationen und dem Auftreten von Metastasen erkannt. Diesem Ergebnis schließen sich BREUNINGER et al. (1990) und PETTER et al. (1998, 1999) an. Es gibt Hinweise, dass Karzinome der Lippe eine schlechtere Prognose haben. DINEHART et al. (1989) beschreiben eine Metastasierungsrate von 15,8% bei Lippenkarzinomen gegenüber 7,4% des Gesamtkollektivs. Laut MÖLLER et al. (1979) liegen diese Zahlen bei 11% versus 3,3%. AFZELIUS et al. (1980) geben am Ohr die recht hohe Metastasierungsrate von 16,5% an. LEE et al. (1996) bestätigen die schlechte Prognose der Spinaliome am Ohr. Dies bleibt im Rahmen einer großen Studie zu prüfen. BREUNINGER et al. (1989) und TURK et al. (1980) versuchen, die erhöhte Metastasierungsrate an Ohr und Lippe durch eine an diesen Stellen dünnere Haut zu erklären. Bei der Arbeit von TAYLOR (1941) fällt auf, dass bei einer Gesamtmetastasierungsrate von 14% am Fuß lokalisierte Neoplasmen in 41%, am Bein lokalisierte in 36% der Fälle metastasieren. SAGE et al. (1976) beschreiben eine bessere Prognose von am Kopf lokalisierten Tumoren gegenüber solchen an den oberen Extremitäten. Sie stellen allerdings die Frage, ob nicht eher die Ätiologie als die Lokalisation hier entscheidender Faktor ist.

Es wird in zukünftigen Studien zu differenzieren bleiben, ob wie vorherig diskutiert, die Ätiologie ein geeigneter Prognosefaktor für das Plattenepithelkarzinom ist, und ob sich die in der Lokalisation widerspiegelt. Nach unseren Daten sind dies keine geeigneten Kriterien.

5.1.9 Einfluss vom Status Primär-/Rezidivtumor

Unsere Daten zeigen, dass die Langzeitprognose von Rezidivtumoren signifikant schlechter ist als die von Primärtumoren ($p=0,026$).

ROWE et al (1992) berichten in ihrer zusammenfassenden Arbeit über ebenfalls signifikant höhere Metastasierungsraten bei bereits behandelten Tumoren. Nach erneuter Therapie metastasieren nach ihren Angaben 25% der Hautplattenepithelkarzinome insgesamt, am Ohr bzw. an der Lippe liegt diese Zahl mit 45% bzw. 31,5% noch höher. Auch SAGE et al. (1976) sehen hier einen Zusammenhang. JOHNSON et al. (1950) geben für primäre Tumore eine Metastasierungsrate von 6,5%, für bereits vorbehandelte von 35% an. KRAUS et al. (1998) gehen ebenso wie TAYLOR et al. (1941), BINDER et al. (1986), HENDRICK et al. (1977) und GLASS et al. (1966) von einer deutlich schlechteren Prognose für Rezidivtumore aus. Signifikanzangaben zu dieser Frage finden sich in der Literatur selten.

Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass Patienten mit Rezidivtumoren engmaschiger in der Nachsorge betreut werden müssen.

5.1.10 Einfluss der Differenzierung

Häufiger wird die Frage nach dem Einfluss der Differenzierung auf die Prognose der Plattenepithelkarzinome gestellt. Bei unseren Berechnungen erwies sich die Differenzierung als signifikanter Parameter für die Prognose von Plattenepithelkarzinomen mit $p= 0,0226$. Insbesondere gut differenzierte Tumore haben ein signifikant bessere Langzeitprognose im Vergleich zu mäßig oder schlecht differenzierten. Dennoch kam es in 8% der gut differenzierten Karzinome zur Progression.

Zu ähnlichen, ebenfalls signifikanten Ergebnissen kommen PETTER et al. (1998, 1999). LUND (1965) meint, dass der Differenzierung eine Rolle bei der Prognoseeinschätzung zukommt, weist jedoch darauf hin, dass gut differenzierte Tumore durchaus metastasieren können. FUSENIG et al. (1995) kommen zu dem gleichen Ergebnis. ROWE et al. (1992) bestätigen dies und fordern, die Differenzierung nur zusammen mit anderen Faktoren in die Risikoeinschätzung mit einzubeziehen. Dieser Forderung schließen sich DINEHART et al. (1997) an. Auch BREUNINGER et al. (1988, 1990) und FRIERSON (1986) sehen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Differenzierung und Prognose der Spinaliome, ebenso

SAGE et al. (1976), TAYLOR et al. (1941), BINDER et al. (1986) und SHIU et al. (1980). Für Spinaliome des Ohrs konnte von BYERS et al. (1988) und AFZELIUS et al. (1980) keinen Zusammenhang zwischen Zellpolymorphie und Malignitätsverhalten nachgewiesen werden. GRIFFITHS et al. (2002) und JOHNSON et al. (1992) konnten ebenfalls keinen definitiven Einfluss der Differenzierung auf den weiteren Verlauf feststellen. Von den von JOHNSON et al. als gut differenziert eingestuften Karzinomen waren 12% metastasiert, bei den schlecht differenzierten lag diese Zahl bei 30%. Ähnliches zeigen die Zahlen von WURMAN et al. (1975). 31 von 206 erfasste gut differenzierte Karzinome hatten Metastasen gebildet, 5 von 9 schlecht differenzierten. Von diesen 5 waren 3 mit weniger als 1,5 cm Tumordurchmesser eher klein.

FREELANDER et al. (1983) lehnen die Hinzuziehung der Zellpolymorphie als zusätzlichen Prognoseparameter wegen zu starken subjektiven Schwankungen ab. Dieser Einstellung wollen wir uns nicht anschließen. Zu diskutieren bleibt die Abstufung der Differenzierung. Ist die Einstufung in drei Differenziertheitsgrade, wie von uns gewählt, sinnvoll oder erweist sich die Aufteilung in vier Differenziertheitsgrade als genauer? Oder ist lediglich die 2-stufige Unterteilung -„gut“ versus „mäßig oder schlecht“ als „nicht gut“ zusammengefasst- für die Risikoeinschätzung ausschlaggebend, wie unsere Daten implizieren?

In der Arbeit von BREUNINGER et al. (1990) besteht bei Verwendung einer vierstufigen Skala zwischen G1 und G2 kein signifikanter Unterschied, die übrigen Abstufungen haben sich als signifikant erwiesen. Auch BREUNINGER fordert eine Einteilung in 3 Differenzierungsgrade (1997). FRIERSON et al. (1986) sehen ebenfalls die signifikant unterschiedliche Prognose von G2, G3 und G4 Tumoren, wobei sie G3 und G4 Tumore als hochriskant eingestuft wissen möchten. Die Daten von IMMERMANN et al. (1983) decken sich weitestgehend mit den unsrigen. Bei gut differenzierten Tumoren kam es in nur 7% zu einem Rezidiv, bei mäßig differenzierten in 23%, bei schlecht differenzierten in 28% der Fälle. Auch hier ist der Unterschied zwischen mäßig und schlecht differenzierten kleiner als der zwischen gut und mäßig differenzierten. NORTH et al. (1997) ermitteln für fortgeschrittene Karzinome des Stamms und der Extremitäten keinen signifikanten Einfluss des Differenzierungsgrades.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der Differenzierungsgrad beim Plattenepithelkarzinom der Haut sehr wohl ein signifikanter Prognoseparameter ist, jedoch nur zusammen mit anderen Faktoren gewertet werden sollte.

5.1.11 Einfluss patientenassoziierter Faktoren.

Die von uns erfassten patientenassozierten Faktoren erwiesen sich alle als nicht signifikant für die Prognoseeinschätzung. Erfasst wurden Immunsuppression, Nikotinkonsum, vorbestehender Lichtschaden der Haut, das Vorhandensein anderer Hauttumoren sowie Tumore an anderen Organen. Einige dieser Aspekte sollen hier ausführlich besprochen werden.

Immunsuppression

Nach unseren Daten verschlechtert sich die Prognose bei bestehender Immunsuppression nicht. Jedoch wurden nur 12 Fälle ausgewertet, bei denen eine Immunsuppression vorlag. Bei nur einem dieser Patienten kam es zu einer Progression. Für eine definitive Signifikanzaussage wäre ein größeres Patientenkollektiv notwendig.

Längere Immunsuppression begünstigt das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Haut, wie in der Einleitung dargestellt (MAIZE, 1977; EUVRAD et al., 1995; STOCKFLETH, 2003). KRAUS et al. (1998) gehen von einer schlechteren Prognose bei Immunsuppression aus.

ROWE et al. (1992) kommen in ihrer Zusammenfassung mehrerer Studien zu dem Ergebnis, dass die Metastasierungsrate jedes Spinalioms bei Patienten unter Immunsuppression der Nicht-Immunsupprimierter entspricht. Da jedoch Immunsupprimierte häufiger mehrere Plattenepithelkarzinome entwickeln, erleiden sie pro Patient häufiger Metastasen.

Auch diese Frage wird an einem größeren Kollektiv zu prüfen bleiben. Wir fragen uns, ob die diskutierte schlechtere Prognose von Spinaliomen bei Immunsupprimierten nicht eher bedingt ist durch deren Grunderkrankungen oder daraus resultierenden Limitationen der Therapiemöglichkeiten bzw. einem Anstieg der therapieassozierten Morbidität.

Lichtschaden der Haut/Vorhandensein solarer Keratosen

Ein vorbestehender Lichtschaden hatte nach unseren Daten keinen Einfluss auf die Prognose der Plattenepithelkarzinome ($p=0,389$), spielt jedoch bei der Entstehung desselben eine große Rolle.

SAGE et al. (1976) und ROBSON et al. (1976) postulieren, dass Spinaliome, die auf dem Boden von solaren Keratosen entstanden sind, eine bessere Prognose haben als solche, die sich de novo oder auf durch chronische Entzündungen, Ulzera, Radiodermatitiden oder anderweitig vorgeschädigter Haut entwickeln. MÖLLER et al. (1979) bestätigen, dass Plattenepithelkarzinome auf chronisch vorgeschädigter Haut mit 10-30% eine deutlich höhere Metastasierungsrate haben als „normal“, durch chronischen Lichtschaden entstandene mit 3,3%. Nichtsdestoweniger waren die von ihnen erfassten Metastasen größtenteils von Karzinomen auf sonnenexponierter Haut ausgegangen. RUECKERT (1963) geht davon aus, dass die von ihm erfassten aggressiven Spinaliome alle auf solar geschädigter Haut entstanden sind. DINEHART et al. (1997) lehnen eine solare Genese als positiven, für eine gute Prognose sprechenden Faktor ab. In 89% der von ihnen erfassten Metastasierungsfälle zeigte sich in der Tumorumgebung eine solare Degeneration. KATZ et al. (1957) sehen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Prognose bei auf sonnenexponierten bzw. nicht sonnenexponierten Körperarealen entstandenen Karzinomen. SWANBECK et al. (1971) gehen in ihrer abschließenden Analyse ätiologischer Faktoren des Spinalioms unter Berücksichtigung unterschiedlicher Lokalisationen davon aus, dass sonnenevozierte Tumore eher eine bessere Prognose haben als anderweitig verursachte. In dieser Arbeit wird darauf hingewiesen, dass sich die Ätiologie in der Lokalisation widerspiegelt. LUND (1965) berichtet über häufiger auftretende Metastasen bei chronisch vorgeschädigter Haut durch seltenere Ursachen, die sich auch darin widerspiegelt, dass diese Karzinome an untypischen nicht sonnenexponierten Arealen auftreten. ROWE et al. (1992) schlagen vor, dass späteres Erkennen von Spinaliomen, in z.B. chronischen Ulzera und eine schlechtere Immunantwort wegen schlechterer Durchblutung ursächlich sein könnten für die schlechtere Prognose von Plattenepithelkarzinomen auf entsprechend vorgeschädigter Haut.

Abschließend ist zu sagen, dass die Auswertung der Literatur erschwert ist, da das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit solarer Keratosen nicht strikt getrennt wird von der Frage der Ätiologie: chronischer wie auch immer gearteter Hautschaden versus Sonnenexposition. Außerdem soll noch einmal darauf hingewiesen werden, dass solare Keratosen als Präkanzerosen bzw. Carcinoma in situ zu sehen sind (GUENTHER et al., 1999).

Andere Hauttumore

Das Vorhandensein anderer Hauttumore hatte nach unseren Daten keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten ($p=0,67$).

BYERS et al. (1983) gehen bei Karzinomen des Ohrs von einer eher besseren Prognose bei vorheriger Erkrankung an einem anderen Hauttumor aus. Insgesamt ein Viertel unserer Patienten (43/160) hatten zusätzlich zum Plattenepithelkarzinom noch entweder ein oder mehrere Basaliome (36/160) oder Melanome (7/160). Des Weiteren, wie im Abschnitt Ergebnisse, Tabelle 4.1.1.1 dargestellt, hatten unsere Patienten bis zu 6 Plattenepithelkarzinome. Diese Zahlen decken sich mit den Angaben der Literatur. Nach FRIEDMANN (1985) erlitten 57% seiner erfassten Patienten andere Primärtumore, größtenteils der Haut. In einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren berichten KATZ et al. (1957) über die Entstehung von mehreren Tumoren bei 19,8% der von ihnen gesehenen Patienten. GLASS et al. (1966) geben an, 12% der Patienten haben ein erneutes Plattenepithelkarzinom entwickelt, 43% Basaliome und 2% Melanome. Laut BARKESDALE et al. (1997) entwickeln 25% der Patienten innerhalb von 5 Jahren weitere nichtmelanozytäre Hauttumore. FRANKEL et al. (1992) errechnen bei steigender Anzahl von nichtmelanozytären Hauttumoren ein signifikant ansteigendes Risiko, einen weiteren Hauttumor zu entwickeln. Auch CZARNECKI et al. (1994) gehen ab einer Zahl von 3 nichtmelanozytären Hauttumoren von einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung eines weiteren solchen Tumors aus. KARAGAS et al. (1992) zeigen die Abhängigkeit dieser Tendenz von der Dauer der Nachbeobachtungszeit auf. Nach einem Jahr hatten 9% der an einem Spinaliom Erkrankten ein weiteres Plattenepithelkarzinom entwickelt, nach 5 Jahren hatte sich diese Zahl auf 31% gesteigert. 1994 wurden diese Zahlen nach oben korrigiert auf 17% nach 1 Jahr und 50% nach 5 Jahren. Nach 15 Jahren ist das relative Risiko für ein weiteres Spinaliome noch weiterhin signifikant erhöht (WASSBERG et al., 1999).

Auch wenn das Auftreten anderer Hauttumore keinen Einfluss auf die Prognose des einzelnen Plattenepithelkarzinoms hat, beeinflussen sie doch die Gesamtprognose des Patienten und sollten entsprechend bei der Planung der Nachsorge berücksichtigt werden.

5.1.12 Einfluss der makroskopischen Wachstumsart

Nach unseren Daten metastasieren ulzerierte Plattenepithelkarzinome signifikant häufiger als exophytische oder hyperkeratotische ($p=0,0031$).

Über die Frage, ob eine Ulzeration, exophytisches oder hyperkeratotisches Wachstum die Prognose des Plattenepithelkarzinoms beeinflussen, gibt es nur wenige Literaturangaben. SAGE (1976) postulieren, dass ulzerierte Karzinome eine schlechtere Prognose haben, während exophytisch wachsende Spinaliome riesig werden können bei fehlender Invasion und Metastasierung. RUECKERT (1963) beschreibt ebenfalls, dass aggressive Spinaliome typischerweise ulzerieren. In der Studie von BREUNINGER et al. (1988) und in der Arbeit von SWANBECK et al. (1969) über Spinaliome der unteren Extremitäten konnte kein Einfluss dieser Faktoren nachgewiesen werden. HILLSTRÖM et al. (1970) gehen bei Karzinomen des Rumpfes im Gegensatz dazu sogar von einer schlechteren Prognose exophytisch wachsender gegenüber ulzerierenden Tumore aus.

Auch dieser Aspekt wird an größerer Fallzahl zu prüfen sein. Wir fragen uns, ob eine Korrelation besteht zwischen Invasionstiefe und Ulzeration /exophytischem Wachstum. Wenn ja wäre die Zahl der zur Prognosebestimmung hinzugezogenen Faktoren so zu minimieren. Eine diesbezügliche Auswertung war wegen zu geringer Fallzahl mit unseren Daten nicht möglich.

In der Arbeit von PETTER et al. (1998, 1999) wurde ein unseren Berechnungen entsprechend signifikanter Einfluss von Ulzeration versus fehlender Ulzeration auf die Wahrscheinlichkeit einer Progression nachgewiesen. Hierbei konnte eine Tendenz der ulzerierten Plattenepithelkarzinome zu größerer Tumordicke, stärkerer Zellpolymorphie und erhöhter Mitoserate aufgezeigt werden.

5.1.13 Einfluss des Verhornungsgrades

Der von uns erfasste Parameter der histologischen Verhornungstendenz erwies sich als nicht signifikant ($p=0,4094$).

Die einzige Literaturangabe zur Auswertung dieses Parameters fand sich in der Arbeit von PETTER et al. (1999). Bei den von ihm ausgewerteten Tumoren kam es bei 6 von 98 stark verhornenden Tumoren zu einer Progression, bei mäßig verhornenden Spinaliomen 7 von 69. Bei geringer Verhornung kam es in 4 von 13 Fällen zur Progression. Im Gegensatz zu unseren Daten war hier der Grad der Verhornung signifikant für die Prognose. Jedoch wird schon auf eine mögliche Korrelation zwischen Verhornungsgrad und Zellpolymorphie hingewiesen. Sollte sich dies bestätigen, meinen wir, der Grad der Verhornung wäre gegenüber der etablierten Zellpolymorphie bzw. Differenzierung zu vernachlässigen.

5.2 Berufsverteilung des Patientenkollektivs im Vergleich mit der saarländischen Bevölkerung 1961

Die Daten über die berufliche Gliederung der Erwerbspersonen bei der Volkszählung vom 6. Juni 1961 wurden verglichen mit den von uns erhobenen Informationen über die Berufsverteilung unseres Patientenkollektivs. Das mittlere Alter unserer Patienten lag bei 73,38 Jahren. Vor 39 Jahren waren sie im Durchschnitt 34 Jahre alt, so dass wir davon ausgehen, dass sie sich zu diesem Zeitpunkt alle im Berufsleben befanden. Die Haut- und Poliklinik der Universitätskliniken des Saarlandes ist die einzige dermatologische Klinik im Saarland. Wir gehen daher davon aus, dass die im Rahmen der Volkszählung 1961 im Saarland erhobenen Daten als Vergleichskollektiv geeignet sind. Auf eine Aufteilung nach dem Geschlecht wurde wegen der geringen Fallzahl verzichtet.

Wie in der Darstellung der Ergebnisse schon hervorgehoben, ist der Anteil in der Landwirtschaft, im Gartenbau und im Baugewerbe Tätigen in unserem Kollektiv deutlich höher als in der saarländischen Bevölkerung. Wesentlich niedriger hingegen ist der Prozentsatz der Organisations-, Verwaltungs- und Büroberufen.

In der Literatur wird häufig auf ein (signifikant) erhöhtes Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom der Haut zu erkranken, für Personen, die ihre Arbeitszeit typischerweise im Freien verbringen, hingewiesen. Insbesondere genannt werden hierbei die Berufsbereiche Land- und Forstwirtschaft, Gärtner, Jagd- und Fischereiberufe sowie Hoch- und Tiefbau (SWANBECK et al., 1970; JOHNSON et al., 1970; WURMAN et al., 1975; BERAL et al., 1981; BYERS et al. 1983; HOGAN, 1990; KARAGAS et al. 1999).

Häufiger schon ist diskutiert worden, ob nicht Epitheliome, insbesondere Plattenepithelkarzinome, die im Rahmen erhöhter beruflicher UV-Belastung entstanden sind, von den Unfallversicherungsträgern als Berufskrankheit anerkannt werden sollten (WEHRMAN et al., 1992; WRBITZKY R. 1995; SCHINDERA I. 1996; DIEPGEN et al., 2004).

Es soll anhand der vorliegenden Daten diese Diskussion aufgenommen werden. Anhand der Richtlinien für die Aufnahme einer Krankheit in die Berufskrankheitenliste (VALENTIN, 1991) soll überprüft werden, inwieweit das sonnenevozierte Plattenepithelkarzinom diese Kriterien erfüllt.

In der Berufskrankheitenliste sind zwei Kriterien aufgeführt, die sich ausdrücklich auf den Komplex Hauterkrankungen beziehen:

Nr. 5101: Schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederauflegen der Krankheit ursächlich waren oder sein können.

Nr. 5102: Hautkrebs oder zu Krebsbildung neigende Hautveränderungen, durch Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthracen, Pech oder ähnliche Stoffe entstanden (Bundesgesetzblatt I, S. 3329 vom 8.12.1976).

Darüber hinaus können berufliche Hautkrebserkrankungen auch unter den nachfolgenden Berufskrankheiten ziffern erfaßt werden:

Nr. 2402: Erkrankungen durch ionisierende Strahlen

Nr. 1302: Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe

Nr. 1108: Erkrankungen durch Arsen oder seine Verbindungen

Nicht anerkannt ist die erhöhte berufliche UV-Exposition als Auslöser für eine solche Berufskrankheit. Von BERGNER et al. (1990) werden außer der Sonnenexposition auch eine Vielzahl technischer Geräte und Prozesse als UV-Quellen aufgeführt. Sie sollen an dieser Stelle unberücksichtigt bleiben.

Die Bezeichnung einer Krankheit als Berufskrankheit ist nach § 551, Absatz 1, Satz 3 der RVO bzw. nach § 9, Absatz 1 Sozialgesetzbuch VII gebunden an die folgenden Kriterien: Es muss sich handeln

1. um eine Krankheit
2. die nach neuen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft
3. durch besondere Einwirkung
4. verursacht ist
5. denen bestimmte Personengruppen
6. durch ihre Arbeit
7. in erheblich höheren Grad als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind.

Unserer Meinung nach können all diese Kriterien beim Plattenepithelkarzinom der Haut erfüllt sein.

Von der Wissenschaft unbestritten ist, dass das Plattenepithelkarzinom der Haut eine Krankheit ist, die von dem als komplettes Karzinogen eingestuften UV-Licht verursacht wird (WINKELMANN et al., 1963; WEELDEN VON et al., 1988; BROWN et al. 1995). Auch wenn dieser Tatbestand wissenschaftlich schon bekannt ist, ist er vom Versicherungsträger doch als „neu“ einzustufen, da das Bundessozialgericht auch solche Erkenntnisse als „neu“ bezeichnet, die trotz Vorhandenseins bei vorherigen Änderungen der Berufskrankheitenverordnung vom Verordnungsgeber nicht zur Kenntnis genommen oder nicht erkennbar geprüft worden sind.

Es gibt bestimmte Personengruppen, die diesem Risiko beruflich besonders ausgesetzt sind. Wie oben aufgeführt, handelt es sich hierbei um die Berufsgruppen Land- und Forstwirtschaft, das Fischereiwesen, Hoch-, Tief- und Gartenbau.

Die Gefährdung muss in eindeutigen Zusammenhang mit der Arbeit und in erheblich höherem Maß als in der übrigen Bevölkerung erfolgen. Diese zwei Kriterien sind sicherlich am schwierigsten zu erfüllen. Unsere Daten belegen jedoch, dass die erwähnten Berufszweige weitaus häufiger von der Krankheit Plattenepithelkarzinom betroffen sind als die übrige Bevölkerung. Der Zusammenhang zwischen (beruflicher) UV-Exposition und der Entwicklung von Hautmalignomen ist medizinisch wissenschaftlich bekannt und akzeptiert, jedoch fehlen methodisch unanfechtbare epidemiologische Studien mit exakter Expositionserfassung von beruflicher UV-Belastung im Vergleich mit UV-Belastung in der Freizeit. Dieser generelle Nachweis einer berufsgruppenspezifisch bzw. tätigkeitsspezifisch deutlich erhöhten UV-Exposition bzw. Erkrankungsrisikos ist eine unerlässliche

Voraussetzung für den individuellen Nachweis eines wahrscheinlichen Ursachenzusammenhangs (BRANDENBURG, 2002).

ROSSO et al. berichten 1995 über ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Spinaliomen und Basaliomen für Menschen, die ihre Arbeitszeit im Freien verbringen. Sie weisen in ihrer Arbeit eindeutig nach, dass diese Personengruppen einer immens hohen Anzahl kumulierter Sonnenexpositionsstunden ausgesetzt sind, die durch Freizeitaktivität im Freien im Prinzip nicht erreicht werden. Sie waren durchschnittlich 15 Mal höher als die durch Ferien oder Freizeitsport. Des Weiteren weisen sie auf eine konstante Sonnenexposition über die Jahreszeiten hinweg hin. Auch dies steht im Gegensatz zur restlichen Bevölkerung. Die Gefährdung hat in eindeutigem Zusammenhang mit der Arbeit zu erfolgen. Natürlich verbringen die diskutierten Personenkreise auch Freizeit draußen. Aber die von ROSSO et al. ermittelte Zahl zeigt den quantitativen Unterschied deutlich auf. Die zurzeit betroffenen Generationen haben nicht oder nur begrenzt die Möglichkeiten zu ausgeprägten Freizeitaktivitäten gehabt. Es kann durch eine genaue Anamnese geklärt werden, ob im Einzelfall dieses Kriterium hinreichend erfüllt ist. Dies ist, das sei an dieser Stelle aber auch gesagt, sehr umfangreich und zeitaufwendig. Problematisch ist auch die Tatsache, dass die Patienten zum Erkrankungszeitpunkt meist nicht mehr im Erwerbsleben stehen. In Dänemark besteht bei einem Verdacht auf eine berufliche Ursache für ein Spinaliom Meldepflicht, die einzelnen Fälle werden überprüft. Jedoch auch hier wurde im Zeitraum 1984-1994 kein Plattenepithelkarzinom als Berufskrankheit anerkannt, bei dem ursächlich eine vermehrte berufliche Sonnenexposition vermutet wurde (LEI U. et al., 2001).

Bei vielen der hier untersuchten Patienten scheinen die Kriterien für die Anerkennung einer Berufskrankheit vorzuliegen. Die von SCHINDERA (1996) dargestellte Möglichkeit der so genannten Öffnungsklausel nach §9, Absatz 2, SGB VII, bzw. § 551, Absatz 2, RVO, ist Grundlage für Verdachtmeldungen. Danach ist im Einzelfall auch eine Krankheit, die nicht in der Berufskrankheitenliste genannt ist, wie eine Berufskrankheit zu entschädigen ist, sofern nach neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen die Voraussetzungen nach der oben aufgeführten Definition gegeben sind. Solche Anerkennungen geben dem zuständigen Arbeitsminister Hinweise darauf, welche Krankheiten eventuell neu in die Liste aufzunehmen sind. Auf diese Grundlage wurden in den letzten Jahren insgesamt fünf Erkrankungsfälle von Plattenepithelkarzinomen anerkannt und entschädigt. Ihnen allen gemein war eine extreme

UV-Lichtbelastung durch mehrjährige berufliche Tätigkeit im Ausland (DIEPGEN et al., 2004).

Es muss Aufgabe der behandelnden Dermatologen sein, weitere Verdachtsfälle zu melden, um dem zuständigen Bundesarbeitsminister Hinweise zu geben, UV-bedingte Hauterkrankungen neu in die Berufskrankheitenliste aufzunehmen. Es bleibt die Forderung nach methodisch unanfechtbaren epidemiologischen Studien mit Bestimmung von UV-Expositionszeiten während der Arbeit und in der Freizeit. Die Resultate der Berufserhebung in der vorliegenden Arbeit sprechen für eine Anerkennung des Plattenepithelkarzinoms der Haut in diesen Berufsgruppen als Berufskrankheit.

Prävention (von Plattenepithelkarzinomen) gehört zum Leistungsspektrum der Unfallversicherungsträger. So gilt entsprechend dem Berufgenossenschaftlichem Grundsatz für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen G4: Personen, die Gefahrstoffen ausgesetzt sind, die Hautkrebs oder zur Krebsbildung neigende Hautveränderungen hervorrufen, sollen regelmäßig untersucht werden. Wegen der erheblichen Latenzzeit auch nach Expositionsende ist für berufliche Risikogruppen somit eine lebenslange Kontrolle durch Hautfachärzte sinnvoll.

5.3 Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchung

Die Nachsorgeuntersuchung von 19 Patienten ergab bei 8 von ihnen einen erneuten pathologischen Befund, also bei 42%. Zu einem Rezidiv war es in einem Fall gekommen, ein Patient hatte ein erneutes Spinaliom entwickelt, ein weiterer wurde mit Verdacht auf Lymphknotenmetastasen und einem vermutlich paraneoplastisch bedingten Lichen myxödematosus et amyloidosis stationär aufgenommen. Bei den übrigen hatten sich andere Hauttumoren gebildet.

An diesen Zahlen ist ersichtlich, dass Patienten, die einmal ein Plattenepithelkarzinom entwickelt hatten, Risikopatienten sind, bei denen mit weiteren malignen oder präkanzerösen Läsionen gerechnet werden muss. Diese Hypothese wird unterstützt von SOBER et al., die schon das Auftreten von solaren Keratosen als Marker sehen für ein hohes Risiko, einen nichtmelanozytären Hauttumor zu entwickeln (SOBER A.J. et al., 1995). Daraus leitet sich die Forderung nach einer lebenslangen Nach- bzw. Vorsorgeuntersuchung dieser Patienten in jährlichen Intervallen ab (EPSTEIN, 1973; ROBINSON, 1987; BREUNINGER, 1993).

5.4 Perspektiven

Das Ziel der Zukunft muss sein, Risikoprofile für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen zu erstellen, um das Nachsorgeschema individuell anpassen und optimieren zu können. Im Rahmen einer multizentrischen Multivariatanalyse mit entsprechend hoher Fallzahl wird zu klären versucht, welche Faktoren mit welcher Abstufung sich als signifikant erweisen. Diese durch BREUNINGER an der Universitätsklinik Tübingen initiierte Studie dauert zurzeit noch an, da die Datenerhebung einer ausreichend hohen Fallzahl sich als schwierig erweist. Die im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Daten werden mit in die Studie einfließen. Erste Ergebnisse dieser Studie des Tübinger Kollektivs wurden auf der VOD Tagung 2006 vorgestellt und bestätigen die von uns ermittelten Ergebnisse. Es ergab sich bei einer multivariaten Analyse Signifikanz für folgende Parameter: Tumordicke über 6 mm, Desmoplasie und bestehende Immunsuppression bei den betroffenen Patienten. Tumoren unter 2 mm haben kein Metastasierungsrisiko. (BRANSCH et al. 2006)

Eine lebenslange jährliche Nachsorge muss bei Patienten, die einmal an einem Plattenepithelkarzinom erkrankt sind, selbstverständlich sein, da man von einer deutlich geschädigten Haut ausgehen muss. Die Kosten sind entweder vom Versicherungsträger, also entweder der Krankenkasse oder der Berufsgenossenschaft, zu übernehmen.

Es ist Aufgabe der Dermatologen, bei dem Verdacht auf ein durch berufliche Sonnenexposition ausgelöstes Plattenepithelkarzinom dies dem Unfallversicherungsträger zu melden, um die Öffnungsklausel nach § 551, Absatz 2, RVO in Anspruch zu nehmen. Dies ist der erste Schritt, um die Aufnahme des Plattenepithelkarzinoms der Haut in die Liste der Berufskrankheiten zu initialisieren.

Die Zahlen belegen, dass es weiterhin dringliche Aufgabe sowohl der Ärzte als auch der Medien im weitesten Sinn bleibt, über die Folgen einer übermäßigen Sonnenexposition und die Anwendung von Lichtschutz aufzuklären.

6. Literaturverzeichnis

1. Afzelius L.E., Gunnarson M., Nordgren H. (1980) Guidelines for prophylactic radical lymphnode dissection in cases of carcinoma of the external ear. *Head Neck Surg.* 2: 361-365
2. Albright S.D. (1982) Treatment of skin cancer using multiple modalities. *J. Am. Acad. Dermatol.* 7: 143-171
3. Arons M.S., Synch J.B., Lewis S.R., Blocker T.G. (1963) Scar tissue carcinoma. *Ann. Surg.* 161: 170-188
4. Ashby M.A., Smith J., Ainslie J., McEwan L. (1989) Treatment of nonmelanoma skin cancer at a large Australian center. *Cancer.* 63: 1863-1871
5. Aubry F., MacGibbon B. (1985) Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study in the Montreal Region. *Cancer.* 55: 907-911
6. Barksdale S.K., O'Connor N., Barnhill R. (1997) Prognostic factors for cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 6: 625-638
7. Benedetto A.V., Griffin T.D., Benedetto E.A., Humeniuk H.M. (1992) Dermabrasion: therapy and prophylaxis of the photoaged face. *J. Am. Acad. Dermatol.* 27: 439-447
8. Beral V., Robinson N. (1981) The relationship of Malignant Melanoma, Basal and Squamous skin cancers to indoor and outdoor work. *Br. J. Cancer.* 44: 886-891
9. Bergner T., Przyilla B. (1990) UV-Exposition am Arbeitsplatz. *Hautarzt.* 41: 523
10. Bernstein S.C., Lim K.K., Brodland D.G., Heidelberg K.A. (1996) The many faces of squamous cell carcinoma. *Dermatol. Surg.* 22: 243
11. Binder S.C., Cady B., Catlin D. (1968) Epidermoid Carcinoma of the skin of the nose. *Am. J. Surg.* 116: 506-512
12. Bouwes Bavinck J.N., Boer de A., Vermeer B.J., Hartevelt M., Woude van der F.J., Claas, F.H.J., Wolterbeek R., Vandenbroucke J.P. (1993) Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Brit. J. Dermatol.* 129: 242-249
13. Bowers R.F., Young J.M. (1960) Carcinoma arising in scars, osteomyelitis and fistulae. *Arch Surg.* 80: 564-570
14. Boyle F., Pendlebury S., Bell D. (1995) Further insights into the natural history and management of primary cutaneous neuroendocrine (merkel cell) carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 31: 315-323

15. Brady L.W. (1990) External irradiation of epithelial skin cancer.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 19: 491-492
16. Brandenburger S. (2002) Rechtliche Rahmenbedingungen für berufbedingten Hautkrebs
Vortrag Landesverband Süd-Westdeutschland der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Universität Heidelberg am 26.6.2002
17. Brantsch K., Breuninger H.(2006) Prognosefaktoren des Plattenepithelkarzinoms der Haut- eine multivariate Analyse.
28. Jahrestagung der Vereinigung für operative Dermatologie 2006: Abstract 37-38
18. Breuninger H., Langer B., Rassner G. (1988) Untersuchungen zur Prognosebestimmung des spinzellulären Karzinoms der Haut und Unterlippe anhand des TNM-Systems und zusätzlicher Parameter.
Hautarzt. 39: 430-434
19. Breuninger H., Rassner G., Schaumburg-Lever G., Steitz A. (1989) Langzeiterfahrungen mit der Technik der histologischen Schnitttrandkontrolle (3-D-Histologie).
Hautarzt. 40: 14-18
20. Breuninger H., Black B., Rassner G. (1990) Microstaging of squamous cell carcinoma.
A.J.C.P. 94: 624-627
21. Breuninger H., Gutknecht M., Dietz K., Rassner G. (1991) Das lokale infiltrative Wachstum von Plattenepithelkarzinomen der Haut und daraus resultierende Behandlungsrichtlinien.
Hautarzt. 42: 559-563
22. Breuninger H. (1993) Tumornachsorge bei jüngeren Basaliompatienten.
Hautarzt. 44: 680
23. Breuninger H., Schaumburg-Lever G., Holzschuh J., Horny H.P. (1997) Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface.
Cancer. 79: 915-919
24. Breuninger H. (1997) Klassifizierung, Stadieneinteilung und Prognose des Plattenepithelkarzinoms der Haut. In: Garbe C., Dummer R., Kaufmann R., Tilgen W. (eds) Dermatologische Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 191-195
25. Breuninger H., Holzschuh J., Schaumburg Lever G., Schippert W., Horny H.P. (1998) Das desmoplastische Plattenepithelkarzinom der Haut und Unterlippe.
Hautarzt. 49: 104-108
26. Breuninger H., Konz B., Burg G. (2007) Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bei malignen Hauttumoren.
Deutsch. Arztebl 104: A427-432

27. Broders A.C. (1921) Squamous cell epithelioma of the skin. *Ann. Surg.* 73: 141-160
28. Brodland D.G., Roenigk R.K. (1988) Trichloroacetic acid chemexfoliation (chemical peel) for extensive premalignant actinic damage of the face and scalp. *Mayo Clin. Prac.* 63: 887-896
29. Brodland D.G., Zitelli J.A. (1992) Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 27: 241-248
30. Brown K., Balmain A. (1995) Transgenic mice and squamous multistage skin carcinogenesis. *Cancer Met. Rev.* 14: 113-124
31. Burgers J.K., Badalament R.A., Drago J.R. (1992) Penile cancer: Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urological clinics of North America.* 19: 247-256
32. Byers R.M. O'Brien J., Waxler J. (1978) The therapeutic and prognostic implications of nerve invasion in cancer of the lower lip. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 4: 215-217
33. Byers, R., Kesler D., Redmon B., Medina J., Schwarz B. (1983) Squamous carcinoma of the external ear. *Am. J. Surg.* 146: 447-450
34. Carson T.E. (1978) Verrucous carcinoma of the penis. *Arch. Dermatol.* 114: 1546-1547
35. Castiglione F.M., Selikowitz S.M., Dimond R.L. (1985) Mule Spinner's disease. *Arch. Dermatol.* 121: 370.
36. Clark J.R., Dreyfuss A.L. (1991) The role of cisplatin in treatment regimens for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Sem. Oncol.* 18: 34-48
37. Coebergh J.W.W., Neumann H.A.M., Vrints L.W., Van der Heijden L., Meijer W.J., Verhagen-Teulings M.T. (1991) Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in the SE Netherlands 1975-1988: a registry-based study. *Brit. J. Dermatol.* 125: 353-359
38. Council of Scientific Affairs (1989) Harmful effects of Ultraviolet radiation. *JAMA.* 262: 380-384
39. Cowen E.W., Billingsley E.M. (1999) Awareness of skin cancer by kidney transplant patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 40: 697-701
40. Czarnecki D., Mar A., Staples M., Giles G., Meehan C. (1994) The development of non-melanocytic skin cancers in people with a history of skin cancer. *Dermatology.* 189: 364-367
41. Czarnecki D., Staples M., Mar A., Giles G., Meehan C. (1994) Metastases from squamous cell carcinoma of the skin in southern Australia. *Dermatology.* 189: 52-54
42. Deutsche Krebsgesellschaft (2002) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002, 3. Auflage, 1-7

43. Deutsche Krebsgesellschaft (2004) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2004. Kutanes neuroendokrines Karzinom. W. Zuckschwerdt, München, pp 335-340
44. Deutsche Krebsgesellschaft (2004) Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2004. Plattenepithelkarzinom der Haut einschließlich des Unterlippenrotes und der Augenlider. W.Zuckschwerdt, München, pp 352-357
45. Diepgen T.L. (2004) Berufsbedingte Hauterkrankungen. *Hautarzt*. 55: 8-9
46. Diepgen T.L., Drexler H. (2004) Hautkrebs und Berufserkrankungen. *Hautarzt*. 55: 22-27
47. Diffey B.L. (1987) Analysis of the risk of skin cancer from sunlight and solarium in subjects living in northern Europe. *Photodermatology*. 4: 118-126
48. DiGregorio C., Gebbia V., Florena A.M., Franco V., Moschello F. (1995) Perineural infiltration by cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck. *Anticancer Research* 15: 1107-1155
49. Dinehart S.M., Pollack S.V. (1989) Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. *J. Am. Acad. Dermatol.* 21: 241-248
50. Dinehart S.M., Nelson-Adesokan P., Cockerell C., Russell S., Brown R. (1997) Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma derived from actinic keratosis. *Cancer*. 79: 920-923
51. Disdier P., Harle J.E., Grob J.J., Weiller-Merli C., Magalon G., Weiller P.J. (1991) Rapid development of multiple squamous cell carcinomas during chronic granulocytic leukemia. *Dermatologica*. 183: 47-48
52. Dougherty T.J. (1981) Photoradiation therapy for cutaneous and subcutaneous malignancies. *J. Invest. Dermatol.* 77: 122-124
53. Drake L.A., Ceilley R.I., Cornelison R.L., Dobes W.A., Dorner W., Goltz R.W., Lewis C.W., Salasche S.J., Chanco Turner M.L. (1993) Guidelines of care for cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 28: 628-631
54. Dreyfuss A.I., Clark J.R. (1991) Analysis of prognostic factors in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Oncol. Clin. Of North Am.* 5: 701
55. Duncan W.C., Tschien J.A. (1993) Spontaneous regression of the merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 92: 653-654
56. Dzubow L.M., Rigel D.S., Robins P. (1982) Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 118: 900-902
57. Edwards L., Berman B., Rapini R.P., Whiting D.A., Tying S., Greenway H.T.Jr., Eyre S.P., Tanner D.J., Taylor E.L., Peets E., Smiles K.A. (1992) Treatment of cutaneous squamous cell carcinomas by intralesional interferon alfa-2b therapy. *Arch. Dermatol.* 128: 1486-1489

58. English D.R., Armstrong B.K., Kricger A., Winter M.G., Heenan P.J., Randell P.L. (1998) Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study.
Int. J. Cancer. 76: 628-634
59. English D.R., Armstrong B.K., Kricger A., Winter M.G., Heenan P.J., Randell P.L. (1998) Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin.
Int. J. Cancer. 77: 347-353
60. Epstein E., Epstein N.N., Bragg K., Linden G. (1968) Metastases from squamous cell carcinoma of the skin.
Arch. Dermatol. 97: 245-251
61. Epstein E. (1973) Value of follow-up after treatment of basal cell carcinoma.
Arch. Dermatol. 108: 798-800
62. Essen von C.F. (1960) Roentgen therapy of skin and lip carcinoma: factors influencing success and failure.
Am. J. Roentgenol. 83: 556-570
63. Euvrard S., Kanitakis J., Pouteil-Noble C., Disant F., Dureau G., Finaz de Villaine J., Claudy A., Thivolet J. (1995) Aggressive squamous cell carcinomas in organ transplant recipients.
Transplant. Proc. 27: 1767-1768
64. Findlay G.M., Edin D. (1928) Ultra-violet light and skin cancer.
Lancet. 28: 1070
65. Finzio L., Calacione R., Beorchia A., Trevisan G. (2002) What is the current role of radiation therapy in the treatment of skin carcinomas?
Tumori 88: 48-52
66. Fitzpatrick R.E., Goldman M.P., Satur N.M., Tope W. (1996) Pulsed carbon dioxide laser resurfacing of photoaged facial skin.
Arch. Dermatol. 132: 395-402
67. Fitzpatrick T.B., Sober A.J. (1985) Sunlight and skin cancer.
N. Engl. J. Med. 313: 818-820
68. Fleming I.D., Amonette R., Monaghan T., Fleming M.C. (1995) Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin.
Cancer. 75: 699-704
69. Forastiere A.A., Metch B., Schuller D.E., Ensley J.F., Hutchins L.F., Triozzi P., Kish J.A., McClure S., VonFeldt E., Williamson S.K., von Hoff D.D. (1992) Randomized comparison of Cisplatin plus Fluorouracil and Carboplatin plus Fluorouracil versus Methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group Study.
J. Clin. Oncol. 8: 1245-1251
70. Forman H.B., Roenigk H.H. Jr., Caro W.A., Magid M.L. (1989) Long-term follow-up of skin cancer in the PUVA-48 Cooperative Study.
Arch. Dermatol. 125: 515-519
71. Frankel D.H., Hanusa B.H., Zitelli J.A. (1992) New primary nonmelanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin.
J. Am. Acad. Dermatol 26: 720-726
72. Freedlander E., Chung F.F. (1983) Squamous cell carcinoma of the pinna.
Brit. J. Plast. Surg. 36: 171-175

73. Freeman R.G., Knox J.M., Heaton C.L. (1964) The treatment of skin cancer. *Cancer*. 17: 535-538
74. Freeman R.G., Duncan W.C. (1973) Recurrent skin cancer. *Arch Dermatol*. 107: 395-399
75. Friedman H.I., Cooper P.H., Wanebo H.J. (1985) Prognostic and therapeutic use of Microstaging of cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and the extremities. *Cancer*. 56: 1099-1105
76. Frierson Jr. H.F., Cooper P.H. (1986) Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum. Pathol*. 17: 346-351
77. Fusenig N.E., Breitkreutz D., Boukamp P., Tomakidi P., Stark H.-J. (1995) Differentiation and Tumour Progression. *Recent Results in Cancer Research*. 139: 1-19
78. Gallagher R.P., Hill G.B., Bajadik C.D., Coldman A.J., Fincham S., McLean D.I., Threlfall W.J. (1995) Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. *Arch. Dermatol*. 131: 164-169
79. Gallagher R.P., Ma B., McLean D.I., Yang C.P., Ho V., Carruthers J.A., Warshawski L.M. (1990) Trends in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma of the skin from 1973 through 1987. *J. Am. Acad. Dermatol*. 23: 413-421
80. Garbe C. (1995) Basaliome und Plattenepithelkarzinome der Haut. *Forum DKG*. 10: 285
81. Geohas J., Roholt N.S., Robinson J.K. (1994) Adjuvant radiotherapy after excision of cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol*. 30: 633-636
82. Giles G.G., Marks R., Foley P. (1988) Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. *Brit. Med. J*. 296: 13-17
83. Glass A.G., Hoover R.N. (1989) The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA*. 262: 2097-2100
84. Glass R.L., Spratt J.S.Jr., Perey-Mesa C. (1966) The fate of inadequately excised epidermoid carcinoma of the skin. *Surg. Gyn. Obstet*. 122: 245-248
85. Goepfert H., Dichtel W.J., Medina J.E., Lindberg R.D., Luna M.D. (1984) Perineural Invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am. J. Surg*. 148: 542-547
86. Goette D.K. (1981) Topical chemotherapy with 5-Fluorouracil. *J. Am. Acad. Dermatol*. 4: 633-649
87. Grabb W.C., Dingman R.O., Josselson J., Seaton J.R., Oneal R.M. (1969) Statistical evaluation of the treatment of basal cell and squamous cell carcinoma. *U. Mich. Med. Ctr. J*. 35: 205-210
88. Green A., Battistutta D. (1990) Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int. J. Cancer*. 46: 356-361

89. Greenberg E.R., Baron J.A., Stukel T.A., Stevens M.M., Mandel J.S., Spencer S.K., Elias P.M., Lowe N., Nierenberg D.W., Bayrd G., Vance J.C., Freeman D.H., Clendenning W.E., Kwan T., and the Skin Cancer Prevention Study Group (1990) A clinical trial of Beta Carotene to prevent basal cell and squamous cell cancers of the skin. *N.Engl. J. Med.* 323: 789-795
90. Griep C., Davelaar J., Scholten A.N., Chin A., Leer J.-W.H. (1995) Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 32: 1347-1350
91. Griffith R.W., Feeley K., Suvarna S.K. (2002) Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. *Brit. J. Plast. Surg.* 55: 287-292
92. Groß C., Basten O., Langner C. (1999) Plattenepithelkarzinom auf dem Boden einer Epidermodysplasia verruciformis. *Pathologe.* 20: 120-124
93. Guenther S.T., Hurwitz R.M., Buckel L.J., Gray H.R. (1999) Cutaneous squamous cell carcinomas constantly show histologic evidence of in situ chances: a clinicopathologic correlation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 41: 443-448
94. Gupta A.K., Cardella C.J., Haberman H.F. (1986) Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch. Dermatol.* 122: 1288-1293
95. Guthrie T.H., McElveen L.J., Porubsky E.S., Harmon J.D. (1985) Cisplatin and Doxorubicin: an effective chemotherapy combination in the treatment of advanced basal cell and squamous carcinoma of the skin. *Cancer.* 55: 1632-1629
96. Guthrie T.H., Porubsky E.S., Luxenberg M.N., Shah K.J., Wurtz K.L., Watson P.R. (1990) Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: Results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J. Clin. Oncol.* 8: 342-346
97. Halder R.M., Bridgeman-Shah S. (1995) Skin cancer in African Americans. *Cancer.* 75: 667-673
98. Harwood C.A., McGregor J.M., Proby C.M. Breuer J. (1999) Human papilloma virus and the development of nonmelanoma skin cancer. *Clin. Pathol.* 52: 249-253
99. Hauschild A., Garbe C. (2005) Deutsche Leitlinie: Merkelzellkarzinom (Kutanes neuroendokrines Karzinom). ADO-Leitlinie Merkelzellkarzinom: Vers 11, 02/2005: 1-10
100. Hendrick J.L., Mendelson B.C., Woods J.E. (1977) Invasive Carcinoma of the lower lip. *Surg. Clin. North Am.* 57: 837-844

101. Henry S.A. (1947) Occupational cutaneous cancer attributable to certain chemicals in industry. *Brit. Med Bull.* 4: 389
102. Hillström L., Swanbeck G. (1970) Analysis of etiological factors of squamous cell skin cancer of different locations. *Acta. Dermatovener.* 50: 129-133
103. Hoff D.D. von, Casper J., Bradley E., Sandbach J., Jones D., Makuch R. (1981) Association between human tumour colony-forming assay results and response of an individual patient's tumour to chemotherapy. *Am. J. Med.* 70: 1027-1031
104. Hoffmann J.S. (1987) An assessment of the risk of stratospheric modification. US Environmental Protecting Agency. Washington D.C.
105. Hogan D.J., Lane P.R., Gran L., Wong D. (1990) Risk factors for squamous cell carcinoma of the skin in Saskatchewan, Canada. *J. Dermatol. Science.* 1: 97-101
106. Holt P.J.A. (1988) Cryotherapy for skin cancer results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery. *Brit. J. Dermatol.* 119: 231-240
107. Holzschuh J., Breuninger H. (1996) Eine histologische Aufarbeitungstechnik von Hauttumorexzidaten zur lückenlosen Schnitttrandkontrolle. *Pathologie.* 17: 127-129
108. Honeycutt W.M., Jansen T. (1973) Treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Arch. Dermatol.* 108: 670-672
109. Hong W.K., Lippman S.M., Itri L.M., Karp D.D., Lee J.S., Byers R.M., Schantz S.P., Kramer A.M., Lotan R., Peters L.J., Dimery I.W., Brown B.W., Goepfert H. (1990) Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 323: 795-801
110. Hubert A., Gheeraert P., Lateur N., Sass U., Andre J., Jortay A. Bisshop P., Coessens B. Song M. (1999) An unusual case of squamous cell carcinoma of the nose. *Dermatology.* 198: 192-194
111. Hurwitz S.K. (1995) Solar keratosis an evolving squamous cell carcinoma? Benign or malignant? *Dermatol. Surg.* 12: 184-186
112. Ilkay A.K., Chodak G.W., Vogelzang N.J., Gerber G.S. (1993) Buschke-Lowenstein tumour: therapeutic options including systemic chemotherapy. *Urology.* 42: 599-602
113. Immerman S.C., Scanlon F., Christ M., Knox K.L. (1983) Recurrent squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer.* 51: 1537-1540
114. Iversen T., Tretli S. (1999) Trends for invasive squamous cell neoplasia of the skin in Norway. *Brit. J. Cancer.* 81: 528-531
115. Jacobs C. (1991) Adjuvant and neoadjuvant treatment of head and neck cancers. *Sem. Oncol.* 18: 504-514

116. Jensen Pl, Hansen S., Möller B., Leivestad T., Pfeffer P., Geiran O., Fauchald P., Simonsen S. (1999) Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J. Am. Acad. Dermatol.* 40: 177-186
117. Johnson R.E., Ackerman L.V. (1950) Epidermoid carcinoma of the hand. *Cancer.* 657-666
118. Johnson T.M., Rowe D.E., Nelson B.R., Swanson N.A. (1992) Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J. Am. Acad. Dermatol.* 26: 467-484
119. Jung G.E.(1995) Xeroderma pigmentosum. In Jung G.E.: *Dermatologie, 3. Aufl., 336, Stuttgart: Hippokratesverlag*
120. Kabelitz D., Kremer B., Lode H., Meinertz T., Sauerbruch T., Sterry W. (1997) Der Merkel-Zell-Tumor der Haut. *Dtsch. Med. Wschr.,* 122: 753-756, 1997
121. Kamanabrou D. (1997) Systemische Chemotherapie in der Behandlung fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome der Haut. In: Garbe C., Dummer R., Kaufmann R., Tilgen W. (eds) *Dermatologische Onkologie.* Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 209-211
122. Karagas M.R., Stukel T.A., Greenberg E.R., Baron J.A., Mott L.A., Stern R.S. (1992) Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *JAMA.* 267: 3305-3310
123. Karagas M.R. (1994) Occurrence of cutaneous basal cell and squamous cell malignancies among those with a prior history of skin cancer. *J. Invest. Dermatol.* 102: 10S-13S
124. Karagas M.R., Greenberg E.R., Spencer S.K., Stukel T.A., Morr L.A.(1999) Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. *Int. J. Cancer.* 81: 555-559
125. Karrer S., Szeimies R.-M., Abels C., Landthaler M.(1998) The use of photodynamic therapy for skin cancer. *Onkologie,* 21: 20-27
126. Katz A.D., Urbach F., Lilienfeld A.M. (1957) The frequency and risk of metastases in squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer.* 10: 1162-1166
127. Katz K.A., Marcil I., Stern R.S. (2002) Incidence and risk factors associated with a second squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma in psoralen+ultraviolet a light-treated psoriasis patients. *J. Invest. Dermatol.* 118: 1038-1043
128. Kelfkens G., Weelden van der H., Gruijl De F.R., Leun van der J.C. (1991) The influence of dose rate on ultraviolet tumorigenesis. *J. Photochem. Photobiol.* 10: 41-50
129. Keller A.Z. (1970) Cellular types, survival, race, nativity, occupations, habits and associated diseases in the pathogenesis of lip cancers. *Am. J. Epidemiol.* 91: 486-499

130. Kelly J.W., Sabito J., Gurr F.W., Bruce F. (1991) Retinoids to prevent skin cancer in organ transplant recipients. *Lancet*. 338: 1407
131. Kerl H., Garbe C., Cervoni L., Wolff H. (eds) (2003) *Histopathologie der Haut*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 567-577
132. Khansur T., Kennedy A (1991) Cisplatin and 5-Fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 67: 2030-2032
133. Klein E., Stoll H.L., Milgrom H. (1971) Tumors of the skin. Topical 5-Fluorouracil for epidermal neoplasms. *J. Surg. Oncol.* 3: 331-349
134. Kligman L.H.(1987) Full spectrum solar radiation as a cause of dermal photodamage- UVB to infrared. *Acta Derm. Venereol. Stockholm. Suppl.* 134: 53-61
135. Knox J.M., Lyles T.W., Shapiro E.M., Martin R.D. (1960) Curretage and electrodesiccation in the treatment of skin cancer. *Arch. Dermatol.* 82: 197-204
136. Köhler L.C., Kautzky F., Vogt H.-J. (1995) Multiple kutane Neoplasien bei Cyclosporin-Therapie nach Nierentransplantation. *Hautarzt.* 46: 638
137. Kraemer K.H., DiGiovanna J.J., Moshell A.N., Tarone R.E., Peck G.L.(1988) Prevention of skin cancer in Xeroderma Pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N. Engl. J. Med.* 318: 1633-1637
138. Kraus D.H., Carew J.F., Harrison L.B.(1998) Regional Lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 124: 582-587
139. Kraus S., Miller B.H., Swinehart J.M., Shavin J.S., Georgouras K.E., Jenner D.A., Griffin E., Korey A., Orenberg E.K. (1998) Intratumoral chemotherapy with fluorouracil/epinephrine injectable gel: a nonsurgical treatment of cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 38: 438-442
140. Krebsregister des Saarlandes (2004) Inzidenz und Fallzahl nach Diagnosejahr, Alter und Geschlecht Plattenepithelkarzinome, Basaliome und sonstige bösartige Neubildungen der Haut (Online Veröffentlichung)
141. Krickler A., Armstrong B.K., English D.R., Heenan P.J. (1991) Pigmentary and cutaneous risk factors for nonmelanocytic skin cancer: a case - control study. *Int. J. Cancer.* 48: 650-662
142. Krickler A., Armstrong B.K., English D.R. (1994) Sun exposure and non-melanotic skin cancer. *Cancer Causes Control.* 5: 367-392
143. Kuflik E.G., Gage A.A. (1991) The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J. Am. Acad. Dermatol.* 24: 1002-1004

144. Kuflik E.G. (1997) Cryosurgery for cutaneous malignancy. *Dermatol. Surg.* 23: 1081-1087
145. Kulapaditharom B., Boonkitticharoen V. (1996) Photodynamic therapy in the treatment of head and neck cancer: A two-year experience. *J. Med. Assoc. Thai.* 79: 229
146. Kwa R.E., Campana K., Moy R.L. (1992) Biology of Cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 26:1-26
147. Landthaler M. (1992) Premalignant and malignant skin lesions. In: Achauer B.M., Vanderkam V.M., Berns M.W. (eds): *Lasers in plastic surgery and dermatology.* Stuttgart: Thieme: 34-44,
148. Landthaler M., Rück A., Szeimies R.M. (1993) Photodynamische Therapie von Tumoren der Haut. *Hautarzt.* 44: 69-74
149. Landthaler M., Szeimies R.-M., Hohenleutner U. (1995) Laser therapy of skin tumors. *Rec. Results in Cancer Res.* 139: 417-421
150. Lee D., Nash M., Har-El G. (1996) Regional spread of auricular and periauricular cutaneous malignancies. *Laryngoscope.* 106: 998-1001
151. Lee J.A.H., Issenberg H.J. (1972) A comparison between England and Wales and Sweden in the incidence and mortality of malignant skin tumours. *Brit. J. Cancer.* 26: 59-66
152. Lee J.A.H., Strickland D. (1980) Malignant Melanoma: Social status and outdoor work. *Br. J. Cancer.* 41: 757-717
153. Lei U., Masma T.N., Frentz G. (2001) Occupational non-melanoma skin cancer. *Acta. Derm. Venereol.* 81: 415-417, 2001
154. Lentz S.R., Raish R.J., Orlowski E.P., Marion J.M. (1990) Squamous cell carcinoma in Epidermolysis Bullosa- Treatment with systemic chemotherapy. *Cancer.* 66: 1276-1278
155. Lever L.R., Lawrence C.M.(1995) Non-melanoma skin cancer associated with use of a tanning bed. *N. Engl. J. Med.* 322: 1450-1451
156. Liddington M., Richardson A.J., Higgins R.M., Endre Z.H., Venning V.A., Murie J.A., Morris P.J. (1989) Skin cancer in renal transplant recipients. *Brit. J. Surg.* 76: 1002-1005
157. Liebau J., Pallua N. (1995) Narbenkarzinom als Spätkomplikation nach Verbrennung. *Langenbecks Arch. Chir.* 380: 158-161
158. Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Tegner E., Larkö O., Johannesson A., Berne B., Christensen O.B., Andersson T., Törngren M., Molin L., Nylander-Lundqvist E., Emtestam L. (1991) PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet.* 338: 91-93
159. Lindelöf B., Sigurgeirsson B.(1993) PUVA and cancer: a case-control study. *Brit. J. Dermatol.* 129: 39-41

160. Locke J., Karimpour S., Young G., Lockett M.A., Perez C.A. (2001) Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51: 748-755
161. Loescher L.J., Buller M.K., Buller D.B., Emerson J., Taylor A.M. (1995) Public Education projects in skin cancer. *Cancer*, 75: 651-656
162. Longstreth J.D., Gruijle DE F.R., Yakizawa F., Leun VanDer J.C. (1991) United Nations environment programme. Environmental effects of ozone depletion. Washington D.C. 15-24
163. Lovett R.D., Perez C.A., Shapiro S.J., Garcia D.M. (1990) External irradiation of epithelial skin cancer. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 19: 235-242
164. Luce E.A. (1995) Oncologic consideration in non-melanotic skin cancer. *Clin. Plast. Surg.* 22: 39-50
165. Lund H.Z. (1965) How often does squamous cell carcinoma of the skin metastasize? *Arch. Dermatol.* 92: 635-637
166. Maguire B., Smith N.P. (1995) Histopathology of cutaneous squamous cell carcinoma. *Clinics in Dermatology.* 13: 559
167. Maize J.C. (1977) Skin cancer in immunosupressed patients. *JAMA.* 237: 1857-1858
168. Marcil I., Stern R.S. (2001) Squamous cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporine: nested cohort crossover study. *Lancet.* 358: 1042-1045
169. Marks R., Renni G., Selwood T. (1988) The relationship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas to solar keratoses. *Arch Dermatol.* 124: 1039-1042
170. Marks R., Rennie G., Selwood T.S. (1988) Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1: 795-796
171. Marks R. (1996) Squamous cell carcinoma. *Lancet.* 347: 735-738
172. Martin H., Strong E., Spiro R.H. (1970) Radiation-induced skin cancer of the head and neck. *Cancer.* 25: 161-171
173. Mathews-Roth M.M., Krinsky N.I. (1987) Carotenoids affect development of UVB induced skin cancer. *Photochem. Photobiol.* 46: 507-509
174. Mäurer J., Carduck H.P., Busch M., Mazzorotto M., Bergholz M., Matthaei D., Dühmke E. (1993) Behandlungsstrategien beim Merkel-Zell-Tumor. *Röntgenpraxis.* 46: 196-199
175. Meeuwissen J.A., Bourne R.G., Kearsley J.H. (1995) The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of merkel cell carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 31: 325-331

176. Mehregan D.A., Roenigk R.K. (1990) Management of superficial squamous cell carcinoma of the lip with mohs micrographic surgery. *Cancer*. 66: 463-468
177. Mendenhall N.P., Million R.R., Cassisi N.J. (1985) Parotid area lymph node metastases from carcinoma of the skin. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 11: 707-714
178. Merlano M., Vitale V., Rosso R., Benasso M., Corvo R., Cavallari M., Sanguinetti G., Bacigalupo A., Badellino F., Margarino G., Brema F., Pastorino G., Marziano C., Grimaldi A., Scasso F., Sperati G., Pallestrini E., Garaventa G., Accomado E., Cordone G., Comella G., Daponte A., Rubagotti A., Bruzzi P., Santi L. (1992) Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N. Engl. J. Med.* 327: 1115-1121
179. Miller P.K., Rownigk R.K., Brodland D.G., Randle H.W. (1992) Cutaneous micrographic surgery: Mohs Procedure. *Mayo. Clin. Proc.* 67: 971-980
180. Mohs E.F. (1976) Chemosurgery for skin cancer: fixed tissue and fresh tissue techniques. *Arch Dermatol.* 112: 211-215
181. Mohs E.F., Zitelli J.A. (1981) Microscopically controlled surgery in the treatment of carcinoma of the scalp. *Arch. Dermatol.* 117: 764-769
182. Mohs F., Larson P., Iriondo M. (1988) Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of carcinoma of the external ear. *J. Am. Acad. Dermatol.* 19: 729-737
183. Moll I., Driesch P., Moll R. (2004) Merkelzell-Karzinom- Eine Differentialdiagnose der Lymphome der Haut. *Akt. Dermatol.* 30: 109-113
184. Moller R., Reymann F., Hou-Jensen K. (1979) Metastases in dermatological patients with squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 115: 703-705
185. Montgomery H., Dörffel J. (1932) Verruca senilis und Keratoma senile. *Arch Dermatol. Syph.* 166: 286-296
186. Mori O., Hachisuka H., Kasada M., Kaji H., Sasai Y. (1990) Acrodermatitis enteropathica with giant squamous cell carcinomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 23: 1174-1175
187. Morton C.A., Brown S.b., Collins S., Ibbotson S., Jenkinson H., Kurwa H., Langmack K., Mccenta K., Moseley H., Pearse A.D., Stringer M., Taylor D.K., Wong G., Rhodes L.E. (2002) Guidelines for topical photodynamic therapy: a report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Brit. J. Derm.*, 146: 552-567
188. Müller K.P., Zouboulis C.C., Garbe C., Metelmann H.R., Orfanos C.E. (1990) Antionkogramm orientierte Polychemotherapie bei metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Haut: eindrucksvolle partielle Remission. *Hautarzt.* 41: 566-568

189. Nelson E.W., Eichwald E.J., Shelby J. (1987) Increased ultraviolet radiation-induced skin cancers in cyclosporine-treated mice. *Transplant. Proc.* 19: 526-527
190. Netterville J.L., Sinard R.J., Bryant G.L., Burkey B.B. (1998) Delayed regional metastasis from midfacial squamous cell carcinomas. *Head Neck.* 20: 328-333
191. North J.H., Spellmann J.e., Driscoll D., Velez A., Kraybill W.G., Petrelli N.J. (1997) Advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremity: analysis of prognostic factors: *J. Surg. Oncol.* 64: 212-217
192. Olieman A.F.T., Lienard D., Eggermont A.M.M., Kroon B.B.R., Lejeune F.J., Hoeckstra H.J., Koops H.S. (1999) Hyperthermic isolated limb perfusion with tumour necrosis factor alpha, Interferon Gamma, and Melphalan for locally advanced nonmelanoma skin tumors of the extremities. *Arch Surg.* 134: 303-307
193. Ong C.S., Keogh A.M., Kossard S., Macdonald P.S., Spratt P.M. (1999) Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 40: 27-34
194. Otte H.-G., Stieler W., Anton-Lamprecht I. (1990) Spinozelluläres Karzinom bei Epidermolysis bullosa dystrophica recessiva Hallopeau-Siemens. *Hautarzt.* 41: 494-498
195. Panizzon R.G. (1997) Radiotherapie des Plattenepithelkarzinoms. In: Garbe C., Dummer R., Kaufmann R., Tilgen W. (eds) *Dermatologische Onkologie.* Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 207-208
196. Pearse A.D., Gaskell S.A., Marks R. (1987) Epidermal changes in human skin following irradiation with either UVB or UVA. *J. Invest. Dermatol.* 88: 83-87
197. Penn I., Brunson M.E. (1988) Cancers after Cyclosporine therapy. *Transplant. Proc.* 20: 885-892
198. Pennington D.G., Waner M., Knox A. (1988) Photodynamic therapy for multiple skin cancers. *Plast. Reconstr. Surg.* 82: 1067-1071
199. Petrovich Z., Kuisk H., Langholz B., Astrahan M., Luxton G., Chak L., Rice D. (1987) Treatment results and patterns of failure in 646 patients with carcinoma of the eyelids, pinna, and nose. *Am. J. Surg.* 154: 447-450
200. Petter G., Haustein U.F. (1998) Squamous cell carcinoma of the skin-histopathological features and their significance for the clinical outcome. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 11: 37-44
201. Petter G., Haustein U.W. (1999) Pathohistologische und klinische Prognosefaktoren beim Plattenepithelkarzinom der Haut. *Hautarzt.* 50: 412-417

202. Pierard-Franchimont C., Pierard G.E. Rates of epidermal carcinomas in the Mosan Region of Belgium. (1988) *Dermatologica*. 177: 76-81
203. Pinkus H. (1976) Actinic keratosis, actinic skin. In: Andrade R., Gumport S.L., Popkin G.L., Reers T.D.: *Cancer of the skin. Vol 2: W.B. Saunders*, 437-457
204. Pion I.A., Rigel D.S., Garfinkel L., Silverman M.K., Kopf A.W. (1995) Occupation and the risk of Malignant Melanoma. *Cancer*. 75: 637
205. Raaf J.H., Urmacher C., Knappe W.K., Shiu M.H., Cheng E.W.K. (1986) Trabecular (Merkel Cell) Carcinoma of the skin. *Cancer*, 57: 178-182
206. Ratner D., Nelson B.R., Brown M.D., Johnson T.M. (1993) Merkel cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 29: 143-156
207. Reeve V.E., Matherson M.J., Bosnic M., Boehm-Wilcox C. (1995) The protective effect of indomethacin on photocarcinogenesis in hairless mice. *Cancer Lett.* 95: 213-219
208. Reinhold U., Bruske T., Pauleit D., Schupp G., Uerlich M.(1996) Das metastasierte Merkelzell-Karzinom der Haut. *Akt. Dermatol.*, 22:173-176
209. Rhodes A.R. (1995) Public education and cancer of the skin - What do people need to know about Melanoma and nonmelanoma skin cancer? *Cancer*. 75: 613
210. Rice R.D., Chonkich G.D., Thompson K.S., Chase D.R. (1993) Merkel cell tumour of the head and neck. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 119: 782-786
211. Riede U.N., Wittekind C., Sterry W. (1995) Epidermodermales System: Plattenepithelkarzinom. In Riede U.N., Schäfer H.E.(Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 4. Aufl. 939, Stuttgart, New York: Thieme
212. Ro J.Y., Ayala A.G., Tetu B., Ordonez N.G., El-Naggar A., Grignon D.J., Mackay B. (1990) Merkel cell carcinoma metastatic to the testis. *A.J.C.P.* 94: 384-389
213. Roberts D.J.H., Cairnduff F. (1995) Photodynamic therapy of primary skin cancer: a review. *Brit. J. Plast. Surg.* 48: 360-370
214. Robinson J.K. (1987) Risk of developing another basal cell carcinoma. *Cancer*. 60: 118-120
215. Robson W., Grier N. (1976) Squamous cell carcinoma of the body and extremities. In Andrade R., Gumport S.L., Popkin G.L., Reers T.D. *Cancer of the skin. Vol.2. Philadelphia: W.B. Saunders*, 916-932

216. Rook A.H., Jaworsky C., Nguyen T., Grossman R.A., Wolfe J.T., Witmer W.K., Kligman A.M. (1995) Beneficial effect of low-dose systemic retinoid in combination with topical tretinoin for the treatment and prophylaxis of premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplant.* 59: 714-719
217. Rosso S., Zanetti R., Martinez C., Tormo MJ., Schraub S., Sancho-Garnier H., Franceschi S., Gafa L., Perea E., Navarro C., Laurent R., Schrameck C., Talamini R., Tumino R. Wechsler J. (1996) The multicentre south European study „Helios“ II: different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Brit. J. Cancer.* 73: 1447
218. Rowe D.E., Carroll R.J., Day Jr. C.L. (1992) Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J. Am. Acad. Dermatol.* 26: 976-990
219. Rueckert, F. (1963) The malignant potential of face cancer. *Plast. Reconstr. Surg.* 32: 21-29
220. Rundel R.D. (1983) Promotional effects of ultraviolet radiation on human basal and squamous cell carcinoma. *Photochem. Photobiol.* 38: 569-576
221. Rundel R.D., Nachtwey D.S. (1978) Skin cancer and ultraviolet radiation. *Photochem. Photobiol.* 28: 345-356
222. Rundel R.D., Nachtwey D.S. (1983) Projections of increased non-melanoma skin cancer incidence due to ozone depletion. *Photochem. Photobiol.* 38: 577-591
223. Sadek H., Azli N., Wendling J.S., Cvitkovic E., Rahal M., Mamelle G., Guillaume J.C., Armand J.P., Avril M.F. (1990) Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with Cisplatin, 5-Fluorouracil, and Beomycin. *Cancer.* 66: 1692-1696
224. Sage H.H., Casson P.R. (1976) Squamous cell carcinoma of the scalp, face and neck. In Andrade R., Gumpert S.L., Popkin G.L., Reers T.D.(eds) *Cancer of the skin.* Vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 899-915
225. Schaart F.-M., Garbe C., Orfanos C.E. (1993) Ozonabnahme und Hautkrebs: Versuch einer Risikoabschätzung. *Hautarzt.* 44: 63-68
226. Schindera I. (1996) Lichtinduzierte Hauttumoren als Berufskrankheit. *Zeitschrift für Dermatologie.* 182: 168
227. Schmitz S., Garbe C., Tebbe B., Orfanos C.E. (1994) Langwellige ultraviolette Strahlung (UVA) und Hautkrebs. *Hautarzt.* 45: 517-525
228. Schönberg. B., Hunziker T., Braathen L.R. (1993) Plattenepithelkarzinom der Haut. *Therapeutische Umschau.* 50: 817-821
229. Schrek R. (1941) Cutaneous Carcinoma: a statistical analysis with respect to site, sex, and pre-existing scars. *Arch. Path.* 31: 434

230. Schulze T., Bembenek A., Schlag P.M. (2004) Sentinel lymph node biopsy progress in surgical treatment of cancer. *Langenbecks Arch. Surg.* (Springer online publishing)
231. Schwartz R.A. (1990) Buschke-Lowenstein tumour: verrucous carcinoma of the penis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 23: 723-727
232. Schwartz R.A. (1995) Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 32: 1
233. Sedlin E.D., Fleming J.L. (1963) Epidermoid carcinoma arising in chronic osteomyelitic foci. *J. Bone Joint Surg.* 45: 827-838
234. Sheehan R.A., Cotterill J.A. (1993) Lasers in dermatology. *Brit. J. Dermatol.* 129: 1-8
235. Shimm D.S., Wilder R.B. (1991) Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the skin. *Am. J. Clin. Oncol.* 14: 383-386
236. Shiu M.H., Chu F., Fortner J.G. (1980) Treatment of regionally advanced epidermoid carcinoma of the extremity and trunk. *Surg. Gynec. Obst.* 150: 558-562
237. Silverstone H., Searle J.H.A. (1970) The epidemiology of skin cancer in Queensland: The influence of phenotype and environment. *Brit. J. Cancer.* 24: 235-252
238. Sober A.J., Burstein J.M. (1995) Precursors to skin cancer. *Cancer.* 75: 645-650
239. Soyer H.P. (1997) Das Plattenepithelkarzinom- Klinik und Histologie. In: Garbe C., Dummer R., Kaufmann R., Tilgen W. (eds) *Dermatologische Onkologie.* Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 185-190
240. Spencer J.M., Amonette R.A. (1995) Indoor tanning: Risks, benefits, and future trends. *J. Am. Acad. Dermatol.* 33: 288-298
241. Statistisches Amt des Saarlandes (1965) Statistische Berichte des Statistischen Amtes des Saarlandes: Berufliche Gliederung der Erwerbspersonen am 6. Juni 1961: 168-270
242. Stenbeck K.D., Balande K.P., Williams M.J., Ring I.T., MacLennan R., Chick J.E., Morton A.P. (1990) Patterns of treated non-melanoma skin cancer in Queensland - the region with the highest incidence rates in the world. *Med. J. Aust.* 153: 511-515
243. Stern R.S., Lange R., Members of the Photochemotherapy Follow-up Study (1988) Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J. Invest Dermatol.* 91: 120-124
244. Stern R.S. (1989) Risk assessment of PUVA and Cyclosporine. *Arch Dermatol.* 125: 545-547

245. Stockfleth E. (2002) A randomised double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% Imiquimod Cream for the treatment of multiple actinic keratosis. *Arch. Dermatol.* 138: 1498-1505
246. Stolarski R.S., Krueger A., Schoeberl M., Mcpeters R., Newman P., Alpert J. (1986) Nimbus 7 satellite measurements of the springtime antarctic ozone depletion. *Nature* 322: 808-811
247. Swanbeck G., Hillström L. (1969) Analysis of etiological factors of squamous cell skin cancer of different locations. *Acta. Dermatovener.* 49: 427-435
248. Swanbeck G., Hillström L. (1970) Analysis of etiological factors of squamous cell skin cancer of different locations: arm and hand. *Acta Dermatovenerol.* 50: 350-357
249. Swanbeck G., Hillström L. (1971) Analysis of etiological factors of squamous cell skin cancer of different locations. *Acta. Dermatol. Venerol. Stockh.* 51: 151-156
250. Szeimies R.-M., Landthaler M. (1995) Topische photodynamische Therapie in der Behandlung oberflächlicher Hauttumoren. *Hautarzt.* 46: 315-318
251. Takeda H., Mitsuhashi Y., Kondo S. (1998) Multiple squamous cell carcinomas in situ in vitiligo lesions after long-term PUVA therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 38: 268-270
252. Taylor G.W., Nathason I.T., Shaw D.T. (1941) Epidermoid carcinoma of the extremities with reference to lymph node involvement. *Ann. Surg.* 113: 268-275
253. Tsuruta D., Hamada T. Mochida K., Nakagawa K., Kobayashi H., Ishii M. (1998) Merkel cell carcinoma, Bowen's disease and chronic occupational arsenic poisoning. *Brit. J. Dermatol.* 139: 291-294
254. Turk L.L., Winder P.R. (1980) Carcinomas of the skin and their treatment. *Sem. Oncol.* 7: 376-384
255. Umabayashi Y., Uyeno K., Tsujii H., Otsuka F. (1994) Proton radiotherapy of skin carcinomas. *Brit. J. Dermatol.* 130: 88-91
256. Valentine H. (1991) Rechtliche Voraussetzungen für die Aufnahme einer Krankheit in die Berufskrankheitenliste. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 26: 237
257. Veness M.J., Quinn D.I., Ong C.S., Keogh A.M., Macdonald P.S., Cooper S.G., Morgan G.W. (1999) Aggressive cutaneous malignancies following cardiothoracic transplantation. *Cancer.* 85: 1758-1765
258. Vitaliano P.P., Urbach F. (1980) The relative importance of risk factors in nonmelanoma carcinoma. *Arch Dermatol.* 116: 454

259. Vitasa B.C., Taylor H.R., Strickland P.T., Rosenthal F.S., West S., Abbey H., See Ket Ng, Munoz B., Emmett E.A. (1990) Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland Watermen.
Cancer. 65 : 2811
260. Vries, de N.C.T. (1968) Metastases of squamous cell carcinoma of the skin and lip.
Dermatologica. 138: 333-339
261. Wagner J.D., Evdokimow D.Z., Weisberger E., Moore D., Chuang T., Wenck S., Coleman J.J. (2004) Sentinel nose biopsy for high-risk nonmelanoma cutaneous malignancy.
Arch. Dermatol. 140: 75-79
262. Wapenhans, A.U. (1994) Inzidenz und Mortalität des Malignen Melanoms, Plattenepithelkarzinoms und Basalioms von 1971 bis 1990 anhand der Daten des bevölkerungsbezogenen Krebsregisters des Saarlandes.
263. Wassberg C., Thörn M., Yuen J., Ringborg Ul, Hakulinen T. (1999) Second primary cancers in patients with squamous cell carcinoma of the skin: a population based study in Sweden.
Int. J. Cancer. 80: 511-515
264. Weelden van H., Gruijl de F.R., Putte van der S.C.J., Toonstra J., Leun van der J.C. (1988) The carcinogenic risks of modern tanning equipment: is UVA safer than UVB?
Arch. Dermatol. Res. 280: 300-307
265. Wehrmann W. (1992) Basaliome als beruflich bedingte Hautkrebse.
Dermatosen. 40: 58
266. Weinstock M.A., Bogaars H.A., Ashley M., Litle V., Bilodeau E., Kimmel S. (1991) Nonmelanoma skin cancer mortality.
Arch. Dermatol. 127: 1194-1197
267. Weinstock M.A., Coulter S., Bates J., Bagaars H.A., Larson P.,L., Burmer G.C. (1995) Human Papillomavirus and widespread cutaneous carcinoma after PUVA Photochemotherapy.
Arch. Dermatol. 131: 701-704
268. Winkelmann R.K., Zollman P.R., Baldes E.J. (1963) Squamous cell carcinoma produced by ultraviolet light in hairless mice.
J. Invest. Dermatol. 40: 217-224
269. Wolf J.E., Taylor J.R., Tschen E., Kang S. (2001) Topical 3,0% diclofenac in 2,5% hyaluranan gel in the treatment of actinic keratoses.
Int. J. Dermatol. 40: 709-713
270. Wolf P., Kerl H. (1991) Photodynamic therapy in patient with Xeroderma pigmentosum.
Lancet. 337: 1613-1614
271. Wolf P., Rieger E., Kerl H. (1993) Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolevulinic acid.
J. Am. Acad. Dermatol. 28: 17-21
272. Wong S.S., Tan K.C., Goh C.L. (1998) Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: a review of seventeen cases.
J. Am. Acad. Dermatol. 38: 179-185

273. Wrbitzky R. (1995) Sonnenschutz auch für Out-Door-Arbeiten. Das Umwelt- und berufsdermatologische Bulletin Nr. 44. ASCHE AG: 2-4
274. Wrbitzky R., Drexler H., Letzel S., Lehnert G. (1995) Arbeitsbedingte Ultraviolett-Exposition und Hautkrebs: Berufskrankheitenrechtlich relevant? Dermatosen. 43: 223
275. Wurman L.H., Adams G.L., Meyerhoff W.L. (1975) Carcinoma of the lip. Am. J. Surg. 130: 470-474
276. Zanetti R., Rosso S., Martinez C., Navarro C., Schraub S., Sancho-Garnier H., Franceschi S., Gafa L., Perea E., Tormo MJ., Laurent R., Schrameck C., Cristofolini M., Tumino R., Wechsler J. (1996) The multicentre south European study „Helios“: skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. Brit. J. Cancer. 73: 1440-1446
277. Zaun H. (1965) Iatrogene Arsenschäden unter Berücksichtigung von Hautkrebsen. Deutsch. Ärzteblatt. 22: 1217-1224

7.Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. Zaun, dem emeritierten Direktor der Universitäts-Hautklinik, für die Bereitstellung des Themas, Herrn Prof. Dr. med. W. Tilgen für die Ausbildungszeit im Praktischen Jahr, Frau Dr. med. Dorothee Dill-Müller für die ständige Aufmunterung und Betreuung bei der Durchführung der Arbeit, Herrn Dr. sc. hum. Jochem König vom Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsklinik Homburg/Saar für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten und meinem Schwager Matthias Lenk für seinen schnellen und unkomplizierten Rat bei allen Computerproblemen. Herrn Arnold Wagner danke ich für die Unterstützung bei der histologischen Auswertung der Präparate.

Meinen Eltern danke ich für ihre Unterstützung in allen Lebenslagen, und meinem Mann Uwe, meinem Sohn Hans und meiner Tochter Lisa dafür, dass sie so wunderbare Menschen sind.

8. Lebenslauf

Am 10. November 1971 wurde ich, Frauke Lenk, geb. Flaßhoff, geschiedene Moriße, in Hannover geboren.

Im Anschluss an die Ketteler Grundschule in Beckum besuchte ich das dortige Albertus-Magnus-Gymnasium, wo ich 1991 mein Abitur machte. Das Schuljahr 1988/89 verbrachte ich als Schülerin der dortigen Highschool in Abington, Virginia, USA.

Nach dem Abitur nahm ich an der Universität des Saarlandes in Homburg das Studium der Medizin auf. Dort legte ich 1998 nach dem Praktischen Jahr an der Caritasklinik St. Theresia in Saarbrücken (Innere/Chirurgie) und an der Haut- und Poliklinik der Universitätskliniken des Saarlandes die Ärztliche Prüfung ab.

Seit August 1998 arbeite ich am Klinikum (früher Kreiskrankenhaus) Landsberg in der chirurgischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. med. F. Ullrich.

Nach meiner Scheidung von Herrn Andreas Bernd Moriße heiratete ich 2001 Uwe Lenk. Im August 2001 wurde unser Sohn Hans Florian, im Oktober 2005 unsere Tochter Lisa Maria geboren.

Anlage I

In großes Feld Zahl oder Buchstaben eintragen, kleines Feld nur ankreuzen. Kombinationen sind möglich.

Multizentrische Studie Karzinom der Haut und Unterlippe der Vereinigung für operative und onkologische Dermatologie in Verbindung mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
Registrierstelle: Univ.-Hautklinik, D-72076 Tübingen

Ersterhebung: Blatt 1

Datum:
Mon. Jahr

Patientendaten:

1. Name (ohne v., d', O' etc.) 1. Vorname

Erste zwei Anfangsbuchstaben

Geschlecht m w

Geburtstag
Tag Mon. Jahr

Pat.-Postleitzahl Nr. der Klinik

Lichtschaden der Haut: nein mäßig stark Hauttyp (1-6):

Gesamtzahl der Hautkarzinome: Arsenexposition: nein mäßig stark

Immunsuppressive Therapie nein , ja welche: _____

Weitere maligne Tumoren (außer Karzinom) nein , Melanom , Basaliom , andere
welche: _____ Besonderheiten ja welche: _____

Nikotinaufnahme: nein mäßig stark Pfeife: Zigarette: Dauer(Jahre):

Tumordaten (bei mehreren Karzinomen pro Patient nur für jeden Tumor einen Bogen ausfüllen)

Primärtumor , Rezidivtumor

Lokalisation rechts , Mitte , links

Kopf: Stirn/Oberlid Ohr
Schläfe retroaurikulär
Nase behaarter Kopf
Wange/Unterlid Hals
Oberlippe
Unterlippe
Kinn

Obere Extremitäten: Arm/Schulter
Finger/Hand

Rumpf: Brust
Bauch
Rücken
Gesäß

Untere Extremitäten: Bein
Fuß/Zehen
Perianal

Genital

Tumorgöße (klinisch) in mm X

größter Durchmesser ggf. größter senkrecht darauf stehender Durchmesser

Histopathologische Untersuchung Histo-Nr. |

Karzinomtyp:

Nummer Jahr

Gewöhnliches Plattenepithelkarzinom

Desmoplastisches Karzinom (vgl. auch letzte Zeile)

Weitere seltene Karzinome:

Bowen Karzinom Verrucöses Karzinom Mikrozystisches Adnexkarzinom
Merkelzellkarzinom Abgrenzung vom Keratoakanthom nicht sicher
Sonstige (bitte Klartextdiagnose):

Besonderheiten ja , welche:

Tumordicke in mm , level 2-5 wie Melanom, Muskulatur 6, Knorpel 7, Knochen 8
 ulzerierend(1) , exophytisch(2) , hyperkeratotisch (4) Bei Kombination (entspr. Addition der Zahlen; zB:
 ex & hyp =6)
 Grad der Verhornung gering , mäßig , stark , Zellpolymorphie gering , mittel , stark
 Anzahl der Mitosen bei 3 Gesichtsfeldern (400 x) an der Wachstumszone
 desmoplastischer Typ auch nur in Tumorarealen

In großes Feld Zahl oder Buchstaben eintragen, kleines Feld nur ankreuzen. Kombinationen sind möglich.

Multizentrische Studie Karzinom der Haut und Unterlippe der Vereinigung für operative und onkologische Dermatologie in Verbindung mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Registrierstelle: Univ.-Hautklinik, D-72076 Tübingen

Ersterhebung: Blatt 2

Datum:
Mon. Jahr

Patientendaten:

Erste zwei Anfangsbuchstaben

1. Name (ohne v., d', O' etc.)

1. Vorname

Geschlecht m w

Geburtstag

Tag Mon. Jahr

Nr. der Klinik

Therapie des Tumors Datum
Mon. Jahr

Operation , Radiatio , Kryotherapie , Lasertherapie CO₂ , Nd: YAG

Mittl. Sicherheitsabst. (mm) 3-D-Histologie: Entf. i. Gesunden (ja) (nein) Paraffin fresh tissue

Prophylaktische therapeutische Maßnahmen: nein ja

suprahyoidale LK-Dissektion
funktionelle Neckdissektion

radikale Neckdissektion
radikale regionäre LK-Dissektion

Metastasierung festgestellt: nein ja

Nachweismethoden : klinisch , sonographisch , szintigraphisch , CT , histologisch

Falls keine Metastasierung, Erhebung hier beendet. Falls Metastasierung, siehe weiter unten

Metastasierung bei Ersttherapie

Satellitenmetastase(n)
Intransitmetastasen

Mikrometastasen

Therapie der Satelliten u. Intransit

Therapie ja nein
Operation
Kryotherapie

Metastasen

Radiatio lokal (Dosis) Dosis:
Lasertherapie CO₂ Nd:YAG

LK-Metastasen :

Lokalisation der LK Metastasen:

ipsilateral
kontralateral
juxtaregionär
Anzahl der metastat. LK

Therapie der LK-Metastasen

Therapie ja: nein
isolierte Metast.-Exstirpation
suprahyoidale LK-Dissektion
funktionelle Neck-Dissektion
radikale Neck-Dissektion
radikale regionäre LK-Dissektion

Radiatio regionäre LK (ggf. Dosis) , Dosis:
Immunmodulierende Th. ggf. welche , welche:
unspez. Immuntherapie ggf. welche , welche:
zytostatische Therapie ggf. welche , welche:
andere Therapieform , welche

Fernmetastasen **Therapie der Fernmetastasen**Therapie ja nein Operation Radiatio (Dosis) , Dosis:**Lokalisation:**Lunge , Leber Skelett , sonstige , woImmunmodulierende Th. ggf. welche , welche:zytostatische Therapie ggf. welche , welche:unspez. Therapieform u. welche , welche:

In großes Feld Zahl oder Buchstaben eintragen, kleines Feld nur ankreuzen. Kombinationen sind möglich.

Multizentrische Studie Karzinom der Haut und Unterlippe der Vereinigung für operative und onkologische Dermatologie in Verbindung mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Registrierstelle: Univ.-Hautklinik, D-72076 Tübingen

Folgerhebung:

(einmal/Jahr 3 Jahre lang)

Datum:
Mon. Jahr

Patientendaten:

Erste zwei Anfangsbuchstaben

1. Name (ohne v., d', O' etc.)

1. Vorname

Geschlecht m w

Geburtsdag

Tag Mon. Jahr

Nr. der Klinik

Datum der Ersterhebung:
Mon. Jahr

Tumorprogression ja nein

Nachweismethoden: klinisch , sonographisch , szintigraphisch , CT , histologisch

Falls keine Progression, Erhebung hier beendet.

Tumorprogression Datum der Progression (sehr wichtig!)
Mon. Jahr

Metastasierung im Verlauf

Lokalrezidiv

Satellitenmetastase(n)

Intransitmetastasen

Therapie des Lokalrezidives bzw. der

Therapie ja nein

Operation

Kryotherapie

Satelliten u. Intransit Metastasen

Radiatio lokal (Dosis) Dosis:

Lasertherapie CO₂ Nd:YAG

LK-Metastasen :

Lokalisation der LK Metastasen:

ipsilateral

kontralateral

juxtaregionär

Anzahl der metastat. LK

Therapie der LK-Metastasen

Therapie ja: nein

isolierte Metast.-Exstirpation

suprahyodiale LK-Dissektion

funktionelle Neck-Dissektion

radikale Neck-Dissektion

radikale regionäre LK-Dissektion

Radiatio regionäre LK (ggf. Dosis) , Dosis:

Immunmodulierende Th. ggf. welche , welche:

unspez. Immuntherapie ggf. welche , welche:

zytostatische Therapie ggf. welche , welche:

andere Therapieform , welche

Fernmetastasen

Lokalisation:

Lunge , Leber

Skelett , sonstige , wo

Therapie der Fernmetastasen

Therapie ja nein
Operation
Radiatio (Dosis) , Dosis:

Immunmodulierende Th. ggf. welche , welche:
zytostatische Therapie ggf. welche , welche:
unspez. Therapieform u. welche , welche:

Tod des Pat. , Datum

Am Karzinom , anderes Malignom

,

Mon. Jahr

andere Krankheit , nicht bekannt

Anlage II

Name:	
Geb.Datum:	
Geb.Ort:	
1. Nationalität der Eltern: Vater: _____ Mutter: _____	
2. Haarfarbe (falls geändert, kreuzen Sie bitte die Original-farbe an.) hellblond <input type="checkbox"/> dunkelblond <input type="checkbox"/> schwarz <input type="checkbox"/> mittelblond <input type="checkbox"/> braun <input type="checkbox"/> rot <input type="checkbox"/>	3. Augenfarbe: blau <input type="checkbox"/> braun <input type="checkbox"/> grün <input type="checkbox"/> grau <input type="checkbox"/>
4. Wie würden Sie Ihren Hauttypen beschreiben? hell <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> dunkel <input type="checkbox"/>	
5. Haben/Hatten Sie Sommersprossen? wenig <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Wie würden Sie Ihre Reaktion auf Sonne beschreiben?	
6. Ich habe immer einen Sonnenbrand, wenn ich in der <input type="checkbox"/> 7. Braun werde ich gar nicht <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Sonne war. etwas <input type="checkbox"/> Am Anfang des Sommers habe ich einen Sonnenbrand, danach nicht mehr. <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> Ich habe nur manchmal einen Sonnenbrand, wenn ich nicht aufpasse. <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> Ich habe nie einen Sonnenbrand. <input type="checkbox"/>	
8. Hatten Sie <u>noch einmal</u> einen Hauttumor, <u>nachdem</u> Sie bei uns in Behandlung waren?	
ja <input type="checkbox"/>	
nein <input type="checkbox"/>	
Wenn ja:	
a) Wann? _____ Monat _____ Jahr (Schätzen Sie! Eine ungenaue Antwort ist besser als keine!)	
b) Wo? (Bitte möglichst genaue Bezeichnung der Stelle, z.B. linker Arm, rechte Wange, Mitte Nase)	

War der erste Tumor an der gleichen Stelle? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
c) Wie wurde dieser zweite Tumor behandelt?	
Operation <input type="checkbox"/> Vereisung <input type="checkbox"/> Bestrahlung <input type="checkbox"/> Laser <input type="checkbox"/> sonstige Therapie _____ <input type="checkbox"/>	
d) Wissen Sie die genaue Bezeichnung für diesen zweiten Tumor? Basaliom <input type="checkbox"/>	
Plattenepithelkarzinom <input type="checkbox"/>	
Malignes Melanom <input type="checkbox"/>	
sonstiges _____ <input type="checkbox"/>	
Ich weiß es nicht. <input type="checkbox"/>	
9. Waren Sie regelmäßig bei Nachuntersuchungen ? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Wenn ja:	
a) in welchen Zeitabständen? (ungefähr) _____ Monate	
b) seit wie vielen Jahren? _____ Jahre	
c) Welcher Arzt machte diese Nachuntersuchungen?	
Uniklinik Homburg <input type="checkbox"/>	
Hautarzt <input type="checkbox"/> Name: _____	

anderer Facharzt	<input type="checkbox"/> Fachrichtung: _____
	Name: _____
10. Haben/Hatten Sie noch andere Hauterkrankungen ? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Wenn ja: Was? _____	
11. Haben/Hatten Sie speziell Schuppenflechte? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Wenn ja: Ist sie jemals mit Arsen behandelt worden? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
12. Welchen Beruf haben/hatten Sie? _____	
13. Wenn Sie speziell in einem der folgenden Berufe tätig waren, kreuzen Sie ihn bitte hier noch einmal zusätzlich an. Weinbau <input type="checkbox"/> Hochbau <input type="checkbox"/> Tiefbau <input type="checkbox"/> Gärtnerei <input type="checkbox"/> Seefahrt <input type="checkbox"/> Fischerei <input type="checkbox"/> Landwirtschaft <input type="checkbox"/> Försterei <input type="checkbox"/> Schornsteinfeger <input type="checkbox"/>	
14. Haben Sie während Ihrer Arbeitszeit an einem der folgenden Arbeitsprozessen teilgenommen?(Bitte kreuzen Sie eventuell zutreffendes an.) Lackhärtung <input type="checkbox"/> Farbtrocknung <input type="checkbox"/> Kunststoffhärtung (z.B. in der Zahnmedizin) <input type="checkbox"/> Labortätigkeit <input type="checkbox"/> Schweißarbeiten <input type="checkbox"/> Raumentkeimung (Medizin, Landwirtschaft) <input type="checkbox"/> Fotokopieren <input type="checkbox"/> UV-Bestrahlungsgeräte (Medizin, kosmetische Bräunung) <input type="checkbox"/>	
15. Wieviele Stunden pro Woche waren Sie während Ihrer Arbeitszeit im Freien tätig? <u>im Sommer</u> (April bis September) 0 <input type="checkbox"/> 40-50 Std./Woche <input type="checkbox"/> 1-14 Std./Woche <input type="checkbox"/> 50-60 Std./Woche <input type="checkbox"/> 15-28 Std./Woche <input type="checkbox"/> 60-70 Std./Woche <input type="checkbox"/> 29-40 Std./Woche <input type="checkbox"/> mehr, ca. _____ Std./Woche <input type="checkbox"/> <u>im Winter</u> (Oktober bis März) 0 <input type="checkbox"/> 40-50 Std./Woche <input type="checkbox"/> 1-14 Std./Woche <input type="checkbox"/> 50-60 Std./Woche <input type="checkbox"/> 15-28 Std./Woche <input type="checkbox"/> 60-70 Std./Woche <input type="checkbox"/> 29-40 Std./Woche <input type="checkbox"/> mehr, ca. _____ Std./Woche <input type="checkbox"/>	
16. Haben Sie während Ihrer Arbeit (im Freien) Sonnenschutzmittel benutzt? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
17. Wie waren Sie während der Arbeit (im Freien) bekleidet ? <u>im Sommer</u> : Kopfbedeckung ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Oberkörper bedeckt ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Arme bedeckt ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Schultern bedeckt ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Beine bedeckt ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> <u>im Winter</u> : Kopfbedeckung ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Oberkörper bedeckt ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Arme bedeckt ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Schultern bedeckt ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Beine bedeckt ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
18. Wieviele Stunden pro Woche verbringen Sie während Ihrer Freizeit im Freien? während des Arbeitslebens : <u>im Sommer</u> :(April bis März) 0 <input type="checkbox"/> 40-50 Std./Woche <input type="checkbox"/> 1-14 Std./Woche <input type="checkbox"/> 50-60 Std./Woche <input type="checkbox"/> 15-28 Std./Woche <input type="checkbox"/> 60-70 Std./Woche <input type="checkbox"/> 29-40 Std./Woche <input type="checkbox"/> mehr, ca. _____ Std./Woche <input type="checkbox"/>	

<u>im Winter</u> (Oktober bis März)			
0	<input type="checkbox"/>	40-50 Std./Woche	<input type="checkbox"/>
1-14 Std./Woche	<input type="checkbox"/>	50-60 Std./Woche	<input type="checkbox"/>
15-28 Std./Woche	<input type="checkbox"/>	60-70 Std./Woche	<input type="checkbox"/>
29-40 Std./Woche	<input type="checkbox"/>	mehr, ca. _____Std./Woche	<input type="checkbox"/>
nach der Berentung: (falls Sie jetzt in Rente sind und sich Ihr Verhalten geändert hat)			
<u>im Sommer:</u> (April bis März)			
0	<input type="checkbox"/>	40-50 Std./Woche	<input type="checkbox"/>
1-14 Std./Woche	<input type="checkbox"/>	50-60 Std./Woche	<input type="checkbox"/>
15-28 Std./Woche	<input type="checkbox"/>	60-70 Std./Woche	<input type="checkbox"/>
29-40 Std./Woche	<input type="checkbox"/>	mehr, ca. _____Std./Woche	<input type="checkbox"/>
<u>im Winter</u> (Oktober bis März)			
0	<input type="checkbox"/>	40-50 Std./Woche	<input type="checkbox"/>
1-14 Std./Woche	<input type="checkbox"/>	50-60 Std./Woche	<input type="checkbox"/>
15-28 Std./Woche	<input type="checkbox"/>	60-70 Std./Woche	<input type="checkbox"/>
29-40 Std./Woche	<input type="checkbox"/>	mehr, ca. _____Std./Woche	<input type="checkbox"/>
19. Wie waren Sie während Ihrer Freizeit (im Freien) bekleidet ?			
<u>im Sommer:</u>			
Kopfbedeckung	ja	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Oberkörper bedeckt	ja	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Arme bedeckt	ja	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Schultern bedeckt	ja	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Beine bedeckt	ja	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
<u>im Winter:</u>			
Kopfbedeckung	ja	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Oberkörper bedeckt	ja	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Arme bedeckt	ja	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Schultern bedeckt	ja	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Beine bedeckt	ja	<input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
20. Benutzen Sie während dieser Zeit Sonnenschutzmittel ? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>			
21. Wieviele Tage im Jahr fahren Sie durchschnittlich in Urlaub ? _____Tage pro Jahr			
Wo?	hauptsächlich in Deutschland <input type="checkbox"/>		
	eher im Süden <input type="checkbox"/>		
	eher im Norden <input type="checkbox"/>		
Was ist Ihre Haupturlaubsbeschäftigung ?			
	wandern <input type="checkbox"/>		
	Wassersport <input type="checkbox"/>		
	Sonnenbaden <input type="checkbox"/>		
	Kultur <input type="checkbox"/>		
	sonstiges _____		
22. Rauchen Sie oder haben Sie geraucht? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>			
Wenn ja: Wie viele Jahre? _____, und wie viele Zigaretten täglich? _____			
23. Haben Sie schon einmal eine Bestrahlungstherapie erhalten? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>			
24. Haben Sie UV-Lichttherapie erhalten?(beim Hautarzt) ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>			
Warum? _____			

25. Haben Sie **immunsupprimierende Medikamente** oder eine **Chemotherapie** erhalten oder erhalten sie zur Zeit? ja nein

Welche Medikamente erhielten/erhalten Sie, und was ist der Grund?(z.B. Imurek, Sandimmun hochdosiert Cortison) _____

26. Benutz(t)en Sie regelmäßig **Solarien**? ja nein

