

Aus der

Universitäts - Hautklinik Tübingen

Perineurale und perivasale Infiltration beim  
desmoplastischen Plattenepithelkarzinom

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Konrad Wilhelm Peter Haug

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Breuninger

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Kommos

3. Berichterstatter: Professor Dr. A. Yazdi

Tag der Disputation: 27.01.2022

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
1. Einleitung .....	1
1.1 Das Plattenepithelkarzinom .....	1
1.2 Pathogenese und Risikofaktoren .....	2
1.3 Präkanzerosen .....	3
1.4 Klinik und Differentialdiagnosen .....	4
1.5 Diagnostik .....	4
1.6 Stadieneinteilung .....	5
1.7 Therapie .....	7
1.7.1 Operative Therapie .....	7
1.7.2 Strahlentherapie .....	7
1.7.3 Lymphadenektomie .....	7
1.7.4 Lokale Therapie .....	7
1.7.5 Chemo- und Immuntherapie bei Tumoren mit Progress .....	8
1.8 Nachsorge .....	8
1.9 Prognose .....	8
2. Material und Methoden .....	9
2.1 Studienprotokoll .....	9
2.2 Datenerhebung .....	10
2.3 Die statistische Auswertung .....	12
2.3.1 Sicherheitsabstand .....	12
2.3.2 Zeitliche Abstände .....	12
3. Ergebnisse .....	13

3.1	Auftreten von perineuraler Infiltration (PNI) .....	13
3.1.1	PNI bei High-Risk Tumoren .....	13
3.1.2	PNI bei nicht progressiven Low-Risk Tumoren.....	17
3.1.3	PNI bei progressiven Low-Risk Tumoren.....	17
3.1.4	Zusammenfassung des Auftretens von PNI.....	19
3.2	Lokalisation des Primärtumors .....	20
3.2.1	Lokalisation des Primärtumors bei High-Risk Tumoren.....	20
3.2.2	Lokalisation des Primärtumors bei nicht progressiven Low-Risk Tumoren 26	
3.2.3	Lokalisation des Primärtumors bei progressiven Low-Risk Tumoren.....	26
3.2.4	Zusammenfassung der Lokalisation des Primärtumors.....	29
3.3	Altersverteilung .....	30
3.3.1	Altersverteilung bei High-Risk Tumoren .....	30
3.3.2	Altersverteilung bei nicht progressiven Low-Risk Tumoren .....	35
3.3.3	Altersverteilung bei progressiven Low-Risk Tumoren .....	36
3.3.4	Zusammenfassung der Altersverteilung .....	39
3.4	Geschlechtsverteilung .....	40
3.4.1	Geschlechtsverteilung bei High-Risk Tumoren .....	40
3.4.2	Geschlechtsverteilung bei Low-Risk Tumoren ohne Progress.....	44
3.4.3	Geschlechtsverteilung bei Low-Risk Tumoren mit Progress .....	44
3.4.4	Zusammenfassung der Geschlechtsverteilung.....	47
3.5	Immunsuppression .....	47
3.5.1	Immunsuppression bei High-Risk Tumoren .....	47
3.5.2	Immunsuppression bei Low-Risk Tumoren ohne Progress.....	51
3.5.3	Immunsuppression bei Low-Risk Tumoren mit Progress .....	51
3.5.4	Zusammenfassung der Immunsuppression.....	53

3.6	Lokalisation der PNI nach 3D Histologie (Mitte, Rand und Basis) .....	54
3.6.1	Lokalisation der PNI bei High-Risk Tumoren .....	54
3.6.2	Lokalisation der PNI bei Low-Risk Tumoren ohne Progress.....	57
3.6.3	Lokalisation der PNI bei Low-Risk Tumoren mit Progress .....	58
3.6.4	Zusammenfassung der Lokalisation der PNI nach 3D Histologie .....	61
3.7	Dokumentation in der klinischen Routine .....	61
3.7.1	Dokumentation in der klinischen Routine bei High-Risk Tumoren.....	61
3.7.2	Dokumentation in der klinischen Routine bei Low-Risk Tumoren ohne Progress66	
3.7.3	Dokumentation in der klinischen Routine bei Low-Risk Tumoren mit Progress66	
3.7.4	Zusammenfassung der Dokumentation in der klinischen Routine.....	69
3.8	Nerven nahe der Tumorzone bei High-Risk Tumoren .....	69
3.8.1	Gesamt .....	69
3.8.2	Progress .....	70
3.8.3	PNI.....	73
3.8.4	Zusammenfassung von Nerven nahe der Tumorzone bei High-Risk Tumoren .....	73
3.9	Auftreten von perivaskulärer Infiltration .....	73
3.10	Gefäße nahe der Tumorzone bei High-Risk Tumoren .....	73
3.10.1	Gesamt .....	74
3.10.2	Progress .....	75
3.10.3	PNI.....	76
3.10.4	Zusammenfassung von Gefäßen nahe der Tumorzone bei High-Risk Tumoren .....	77
3.11	Tumordicke .....	77
3.11.1	Tumordicke bei High-Risk Tumoren .....	77

3.11.2	Tumordicke bei Low-Risk Tumoren ohne Progress .....	83
3.11.3	Tumordicke bei Low-Risk Tumoren mit Progress .....	83
3.11.4	Zusammenfassung der Tumordicke .....	86
3.12	Sicherheitsabstand .....	87
3.12.1	Sicherheitsabstand bei High-Risk Tumoren .....	87
3.12.2	Sicherheitsabstand bei Low-Risk Tumoren ohne Progress .....	94
3.12.3	Sicherheitsabstand bei Low-Risk Tumoren mit Progress .....	95
3.12.4	Zusammenfassung des Sicherheitsabstandes .....	99
3.13	Progress .....	100
3.13.1	Progress bei High-Risk Tumoren .....	100
3.13.2	Progress bei Low-Risk Tumoren mit Progress .....	104
3.13.3	Zusammenfassung von Progress .....	107
3.14	Level .....	107
3.14.1	Level bei High-Risk Tumoren .....	108
3.14.2	Level bei Low-Risk Tumoren ohne Progress .....	112
3.14.3	Level bei Low-Risk Tumoren mit Progress .....	112
3.14.4	Zusammenfassung von Level .....	115
3.15	Grading .....	116
3.15.1	Grading bei High-Risk Tumoren .....	116
3.15.2	Grading bei Low-Risk Tumoren ohne Progress .....	120
3.15.3	Grading bei Low-Risk Tumoren mit Progress .....	121
3.15.4	Zusammenfassung von Grading .....	123
3.16	R1 Resektion .....	123
3.16.1	R1 Resektion bei High-Risk Tumoren .....	123
3.16.2	R1 Resektion bei Low-Risk Tumoren ohne Progress .....	126
3.16.3	R1 Resektion bei Low-Risk Tumoren mit Progress .....	127

3.16.4 Zusammenfassung von R1 Resektion .....	127
3.17    Tod am Tumor.....	127
3.17.1 Tod am Tumor bei High-Risk Tumoren.....	127
3.17.2 Tod am Tumor bei Low-Risk Tumoren ohne Progress.....	133
3.17.3 Tod am Tumor bei Low-Risk Tumoren mit Progress .....	133
3.17.4 Zusammenfassung von Tod am Tumor .....	138
4.    Diskussion .....	140
4.1    Die primären Endpunkte .....	140
4.1.1    Progress .....	140
4.1.2    Tod am Tumor .....	141
4.2    Patientenkollektiv .....	141
4.3    Histologische Merkmale .....	142
4.4    Zusammenfassende Beurteilung .....	143
5.    Zusammenfassung .....	146
Literaturverzeichnis .....	147
Anhang .....	149
Anhang 1: Primäre Datenerhebung .....	149
Anhang 2: Erklärung zum Eigenanteil .....	152
Anhang 3: Danksagungen.....	153

## **Abkürzungsverzeichnis**

Comprehensive Cancer Center	CCC
Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie	MKC
Plattenepithelkarzinom	PEK
Perineurale Infiltration	PNI
Perivaskuläre Infiltration	PVI

# 1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich im Rahmen einer Promotion an der Universitäts-Hautklinik Tübingen mit dem perineuralen Wachstumsmuster desmoplastischer Plattenepithelkarzinome der Haut.

Ziel dieser Arbeit ist eine genauere Aufschlüsselung des Risikoprofils hinsichtlich der Lokalrezidivierung und der Metastasierung desmoplastischer Plattenepithelkarzinome. Dabei könnte das perineurale Tumorwachstum als Kriterium einer neuen Höchst-Risiko-Gruppe in die prognostische Einschätzung einfließen.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in Einleitung, Vorstellung von Material und Methoden, Präsentation der Ergebnisse, Diskussion der Ergebnisse, sowie eine abschließende Zusammenfassung. Im Ergebnisteil werden grundsätzlich die drei Gruppen dieses Kollektivs unterschieden: High-Risk Patienten, Low-Risk Patienten ohne Progress und Low-Risk Patienten mit Progress. Innerhalb dieser drei Gruppen werden die Merkmale von Patientenkollektiv und Tumor dann weiter aufgeschlüsselt. Es wird zunächst die Gesamte Gruppe betrachtet, danach verschiedene Progressformen und zum Schluss das Vorhandensein oder Fehlen von PNI. Am Ende jedes Kapitels erfolgt eine kurze Zusammenfassung.

## 1.1 Das Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom (PEK) der Haut ist eine maligne Tumorentität, die überwiegend aus Vorstufen, aber auch de novo entsteht. Sie kann, wenn auch selten, metastasieren, und wächst infiltrativ-destruierend (Breuninger, 2013, Harwood, 2014, Stratigos et al., 2015). Das Plattenepithelkarzinom entsteht zu über 90% auf chronisch sonnenexponierter Haut und hat die aktinische Keratose als Vorstufe. (AWMF, 2018)

Das Plattenepithelkarzinom kann in verschiedene Subtypen unterteilt werden: Das aggressive spindelzellige PEK, das akantholytische PEK, das verruköse PEK, das PEK mit Hornbildung, das lymphoepitheliomartige PEK und schließlich das desmoplastische Plattenepithelkarzinom. (Breuninger, 2013)

Da in dieser Arbeit nur das desmoplastische PEK eine Rolle spielt, soll auch nur dieses kurz erläutert werden.

Die desmoplastische Wachstumsform "zeichnet sich aus durch teils kleinknotige, teils in schmalen Strängen wachsende Tumornester atypischer Keratinozyten mit Verhornungszeichen, die manchmal an Nerven und Gefäßen entlang infiltrieren, umgeben von einer desmoplastischen Stromareaktion." (Breuninger; H.; Holzschuh, 1998)

Das desmoplastische Plattenepithelkarzinom tritt vor allem bei höhergradigen Tumoren auf und steht mit einer sehr hohen Rezidiv- (ca. 25%) und Metastasierungsrate (ca. 10%) in Verbindung. (Breuninger, 2013) Desmoplasie und perineurale Infiltration scheinen eng miteinander assoziiert zu sein. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, June 2014, Dunn et al., 2009, Roozeboom et al., 2013)

## 1.2 Pathogenese und Risikofaktoren

Das Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom das zweithäufigste Karzinom der Haut (Fritsch and Schwarz, 2018). Wichtigster Risikofaktor ist UV-A, bzw. UV-B Licht. UV-A Strahlung mit einer Wellenlänge von 315-400 nm und UV-B Strahlung mit einer Wellenlänge von 200-315 nm können direkt und indirekt kanzerogen wirken.

Direkt kanzerogen wirkt vor allem die Absorption von UV-B Strahlung durch DNA-Moleküle, was zur Bildung von Pyrimidin-Dimeren führt. Indirekt kanzerogen wirkt die Absorption von UV-A und -B Strahlung durch photosensible Zellmoleküle, welche reaktive Sauerstoffspezies bilden, die ihrerseits zu DNA-Schäden führen können. Werden diese Schäden nicht durch zelluläre Reparatursysteme entfernt, können Mutationen im Genom das Wachstum eines Malignen Melanoms, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms initiieren. (AWMF, 2018)

Besonders gefährdet sind Menschen mit Fitzpatrick Hauttyp I und II. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen (Lippen- und Schleimhautkarzinome), chronische Wunden, Verbrennungen, Immunsuppression (z.B. im Zuge einer Organtransplantation, aber auch HIV oder Leukämie), Morbus Bowen, Xeroderma pigmentosum und weitere Erkrankungen, die mit einer erhöhten UV-Empfindlichkeit einhergehen. (Harwood, 2014) Speziell genitoanale Karzinome weisen eine Infektion mit „High-Risk“-HPV als Karzinogen auf. (Fritsch and Schwarz, 2018)

### 1.3 Präkanzerosen

In den meisten Fällen entstehen Plattenepithelkarzinome nicht de novo, sondern aus Präkanzerosen. Es werden obligate (präinvasive Plattenepithelneoplasien) und fakultative (nicht-neoplastische Reizzustände der Haut) Präkanzerosen unterschieden, im Folgenden wird vor allem auf die wichtigsten obligaten Präkanzerosen eingegangen.

Allen obligaten Präkanzerosen gemein sind eine klinisch und histologisch scharfe Abgrenzung von der gesunden Haut, ein – je nach karzinogenem Faktor – gehäuftes Auftreten in einer Region, Differenzierungsstörungen (vor allem Hyperkeratose, auch Atrophie), typische Zellatypien (erhöhte Kern-Plasma-Relation, vermehrte Mitosen), unterschiedlich ausgeprägtes peripheres Wachstum und Entzündungsreaktionen. (Fritsch and Schwarz, 2018)

#### **Aktinische Keratose**

Aktinische Keratosen sind die häufigsten Präkanzerosen. Sie treten vor allem ab dem 50. Lebensjahr auf chronisch sonnenexponierter Haut auf. Risikofaktoren sind neben kumulativer UV-Belastung ein heller Hauttyp, Albinismus (hier auch bei jüngeren Menschen) und Immundefizienz (hier besonders häufig und aggressiv).

Aktinische Keratosen beginnen als wenige Millimeter durchmessende, vor allem tastbare, hautfarbene bis rötlichbraune Unebenheiten der Haut (flache Keratosen). Die Keratosen werden über Monate bis Jahre größer, erhabener, rauer und zu weißlich-beigefarbenen warzigen Läsionen (hypertrophe Keratosen). Bei weiterem Fortschreiten bildet sich ein dornartiges Cornu cutaneum, das basal bereits infiltrieren kann.

Bei konsequentem Lichtschutz und regelmäßiger Therapie kann das Risiko der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms allerdings sehr niedrig gehalten werden. (Fritsch and Schwarz, 2018)

#### **M. Bowen**

Diese relativ häufige Präkanzerose tritt ab dem 60. Lebensjahr an nicht-lichtexponierten Regionen auf (vor allem Rumpf und distale Extremitäten).

Diese Präkanzerose imponiert zunächst als erythematös-papillärer Herd mit unterschiedlich starker Schuppung, der über Jahre langsam peripher wächst und plötzlich

invasiv infiltriert. Damit besteht ein Bowen Karzinom als eigenständige Entität mit Metastasierungspotential.

Beim jungen Erwachsenen können durch „High-Risk“-HPV genitoanale Viruswarzen und Erythroplasien entstehen. Nach jahrelanger Latenz ohne subjektive Beschwerden ist der Übergang in Genital- oder Analkarzinome möglich. (Fritsch and Schwarz, 2018)

### **Fakultative Präkanzerosen**

Zu den fakultativen Präkanzerosen zählen typischerweise Verbrennungsnarben, infektiöse oder chronisch eiternde Prozesse, chronisch entzündliche Erkrankungen und über Jahre bestehende Ulcera cruris. Aus diesen Präkanzerosen entstehende Plattenepithelkarzinome sind selten.(Fritsch and Schwarz, 2018)

## **1.4 Klinik und Differentialdiagnosen**

Die über Monate bis Jahre wachsenden Präkanzerosen, die dem Plattenepithelkarzinom in der Regel vorausgehen, können je nach Entwicklung unterschiedlich in Erscheinung treten. Es gibt „flächige, knotig-exophytische (mit oder ohne Exulzeration), flach diffus infiltrierende, oberflächlich oder tief exulzerierte (und an den Akren mutilierende) Verlaufsformen“ bei starker bis teilweise völliger subjektiver Beschwerdefreiheit. Eine mehr oder weniger ausgeprägte Hyperkeratose gilt als pathognomonisch, kann aber auch fehlen. (Fritsch and Schwarz, 2018)

Als Differentialdiagnosen des Plattenepithelkarzinoms kommen neben den typischen Präkanzerosen auch andere Tumoren wie das Basaliom, das amelanotische Melanom, das Keratoakanthom oder Hautmetastasen in Frage.

Allein die Klinik liefert häufig nicht genügend Hinweise für die Unterscheidung des Plattenepithelkarzinoms und der Differentialdiagnosen, eine histologische Abklärung sollte unbedingt erfolgen. (Breuninger, 2013)

## **1.5 Diagnostik**

Nach meist klinischem Verdacht erfolgt die Bestätigung eines Plattenepithelkarzinoms per Biopsie und histologischer Beurteilung im H/E-Schnitt. Zuvor sollte ein vollständiger Hautbefund erhoben und besonders der maximale Längsdurchmesser bestimmt werden.

Darüber hinaus gilt es, ab einer vertikalen Tumordicke > 2mm, die regionären Lymphknotenstationen sonographisch abzuklären.

## 1.6 Stadieneinteilung

Das Plattenepithelkarzinom der Haut kann gemäß der TNM-Klassifikation der UICC oder der AJCC erfolgen, die sich in den einzelnen Kategorien leicht unterscheiden: (Breuninger, 2013)

*Tabelle 1: TNM, UICC und AJCC Stadieneinteilung*

TNM	UICC	AJCC	
T1	Tumor $\leq$ 2cm ighA*	Zusätzlich 0-1 „High-risk-feature“***	
T2	Tumor > 2cm ighA*	Zusätzlich 2-5 „High-risk-features“***	
T3	Tiefe Infiltration (Skelettmuskel, Knorpel, Knochen)	Infiltration der Gesichts- und Schädelknochen	
T4	Infiltration d. Schädelbasis bzw. Wirbelsäule	Infiltration der Skelettknochen oder Schädelbasis	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen (LKM)		
N1	Solitäre LKM, < 3cm Durchmesser	Solitäre LKM, $\leq$ 3cm Durchmesser	
N2	Solitäre LKM, $\geq$ 3cm bis max. 6cm Multiple LKM, alle Durchmesser $\leq$ 6cm	N2a	solitäre, ipsilaterale LKM, Durchmesser < 3cm bis max. 6cm
		N2b	multiple, ipsilaterale LKM, alle Durchmesser $\leq$ 6cm
		N2c	multiple, ipsilaterale oder kontralaterale LKM, alle Durchmesser $\leq$ 6cm
N3	LKM, Durchmesser > 6cm		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		

\* in größter horizontaler Ausdehnung

\*\* „High-risk-features“ sind: > 2mm Tumordicke, perineurale Invasion, periorale Region / Ohr, schlecht- oder undifferenziert

Darüber hinaus lässt sich das PEK nach vertikaler Tumordicke und damit assoziierter Metastasierungsrate in No-, Low- und High-Risk Gruppen unterteilen: (Brantsch et al., 2008)

*Tabelle 2: Einteilung der Risikogruppen*

	Vertikale Tumordicke	Metastasierungsrate
No-Risk	$\leq 2\text{mm}$	0%
Low-Risk	2 – 6mm	4%
High-Risk	$> 6\text{mm}$	16%

Postoperativ wird das PEK histologisch in 4 Differenzierungsgrade eingeteilt: (Breuninger et al., 2005)

*Tabelle 3: Einteilung in 4 Differenzierungsgrade nach Broders*

Grad nach Broders	Merkmale	Anteil undifferenzierter Tumorzellen
Grad I	Gut differenziert	$< 25\%$
Grad II	Mäßig differenziert	$< 50\%$
Grad III	Schlecht differenziert	$\leq 75\%$
Grad IV	Undifferenziert	$> 75\%$

Diese 4 Differenzierungsgrade gelten allerdings als veraltet. In der Praxis gebräuchlich ist eine einfachere, dreistufige Einteilung: (Bonerandi et al., 2011)

*Tabelle 4: Einteilung in 3 Differenzierungsgrade*

Grad	Merkmal
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Undifferenziert

## 1.7 Therapie

Die Therapie des Plattenepithelkarzinoms richtet sich nach den Charakteristika des Tumors. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Möglichkeiten beschrieben.

### 1.7.1 Operative Therapie

Erste Wahl bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen ist die operative Entfernung. Unter lückenloser histopathologischer Schnitttrandkontrolle können Heilungsraten von ca. 95% erzielt werden. (Breuninger, 2013, Stratigos et al., 2015)

Auf die Exzision des Tumors folgt eine umfassende histologische Aufarbeitung aller Randabschnitte und der Tumorbasis (mikroskopisch kontrollierte Chirurgie, MKC). Bei einem tumorpositiven Schnitt muss eine Nachexzision vorgenommen werden – dies erfolgt so lange, bis sich alle Rand- und Basisschnitte tumorfrei präsentieren. (Breuninger, 2013)

### 1.7.2 Strahlentherapie

Ist eine vollständige Exzision des Tumors nicht zu erwarten, kann die Strahlentherapie der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie vorgezogen werden.

Eine Indikation für die Strahlentherapie stellen Inoperabilität, ein zu erwartendes schlechtes ästhetisches Ergebnis, keine Möglichkeit der Nachresektion, Resektion non in sano oder zu erwartende R1, R2 Resektion dar. (Breuninger, 2013, Breuninger et al., 2005)

### 1.7.3 Lymphadenektomie

Aufgrund der generell niedrigen Metastasierungsrate sind prophylaktische Lymphadenektomien nicht indiziert. Bei Tumoren mit erhöhtem Metastasierungsrisiko, klinischem Verdacht oder manifesten Lymphknotenmetastasen, ist bei operativ behandeltem Primärtumor eine therapeutische Lymphadenektomie indiziert. (Breuninger et al., 2005, Breuninger, 2013) Auch wird die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie in der Literatur für High-Risk Tumoren diskutiert (Allen and Stolle, 2015).

### 1.7.4 Lokale Therapie

In besonderen Situationen kann eine lokale Therapie mit Imiquimod oder Photodynamischer Therapie indiziert sein (Feldkanzerisierung, zahlreich frühinvasive

Tumoren, Immunsupprimierung). (Breuninger, 2013, Breuninger et al., 2005) Zur Prävention invasiver Tumoren hat sich diese Therapieoption allerdings als obsolet herausgestellt. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, June 2014, AWMF, 2018)

#### 1.7.5 Chemo- und Immuntherapie bei Tumoren mit Progress

Eine medikamentöse Therapie ist nicht etabliert und zeigte bisher nur in Einzelfällen eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit. (Breuninger, 2013, Breuninger et al., 2005) Aktuell werden verschiedene Biologicals in Studien untersucht und könnten sich als eine vielversprechende Therapiemöglichkeit herausstellen. (Migden et al., 2018, Saba et al., 2019)

### 1.8 Nachsorge

Die risikoadaptierte Nachsorge sollte das Alter des Patienten und den Risikostatus berücksichtigen. Über 90% aller primär behandelten Plattenepithelkarzinomen rezidivieren lokal oder lymphogen innerhalb von 2 Jahren. Daher sind für die Nachsorge diese ersten zwei Jahre am wichtigsten. Eine Nachbeobachtung über 5 Jahre hinweg ist nicht notwendig. Es handelt sich um eine vorwiegend klinische Untersuchung von Primärexzisionsstelle, Intransitstrecke und regionärer Lymphknotenstationen mit evtl. ergänzender Sonographie. (Breuninger et al., 2005, Breuninger, 2013, AWMF, 2018)

Bei Immunsuppression, Mehrfachtumoren und hohem Metastasierungsrisiko erfolgt die Nachsorge in dreimonatigem Abstand. Bei Tumoren mit niedrigem Metastasierungsrisiko erfolgt die Nachsorge halbjährlich. (Breuninger et al., 2005, Breuninger, 2013, AWMF, 2018)

Schlüsselemente der Nachsorge sind die umfassende Aufklärung des Patienten und die ausführliche Anleitung zur Selbstuntersuchung. (Breuninger et al., 2005, Breuninger, 2013, AWMF, 2018)

### 1.9 Prognose

Es gibt verschiedene Faktoren, die Einfluss auf die Prognose von Plattenepithelkarzinomen haben. Dazu zählen unter anderem die Immunsuppression von organtransplantierten oder chemotherapierten Patienten, die Lokalisation, der Tumordurchmesser, die vertikale Tumordicke und Desmoplasie. (Breuninger, 2013, AWMF, 2018)

Insgesamt ist die Metastasierungsrate sehr niedrig (3-6%). (Breuninger, 2013, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, June 2014) Kommt es jedoch insbesondere zu Fernmetastasen, so ist mit einem deutlich schlechteren 5-Jahres-Überleben zu rechnen (ca. 25-40%). (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, June 2014)

Gerade aufgrund der exzellenten Prognose ist es von großer Bedeutung, die wenigen Hoch-Risiko-Patienten frühzeitig zu identifizieren und risikoadaptiert zu therapieren. Die Aufnahme von vertikaler Tumordicke und Desmoplasie in die Staging-Kategorien hat ein besseres Abschätzen des Metastasierungsrisikos und damit der langfristigen Prognose ermöglicht. (Brantsch et al., 2008, Eigentler et al., 2017)

Es gibt starke Hinweise, dass das Vorliegen perineuraler Infiltration ein weiteres aussagekräftiges Kriterium zur Prognosestellung sein könnte. (Stratigos et al., 2015, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, June 2014) Dies soll in dieser Arbeit dargelegt werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studienprotokoll**

Diese Studie über das perineurale Wachstumsmuster desmoplastischer Plattenepithelkarzinome der Haut wurde nach folgendem Studienprotokoll durchgeführt:

Die Daten wurden aus einem Kollektiv von 2150 Patienten entnommen, die ein oder mehrere Plattenepithelkarzinome (PEK) in den Jahren 2006-2014 entwickelten. Aus diesem Kollektiv wurden alle Altersgruppen, beide Geschlechter, jedoch ausschließlich Patienten mit desmoplastischem PEK untersucht. Unter Verwendung des JMP Statistikprogramm 11.2.0 wurde eine Fallzahl von 75 High-Risk PEK (verteilt auf 68 Patienten, 7 davon haben 2 High-Risk PEK, die aufgrund der Beschreibung in Arztbriefen und Histologie-Berichten als getrennte Entitäten behandelt werden), 23 Patienten mit Low-Risk PEK, die einen Progress aufweisen, und 22 Patienten mit Low-Risk PEK, die keinen Progress aufweisen, generiert.

Die Patientendaten wurden aus Gründen des Datenschutzes anonymisiert. Das Aktenzeichen des entsprechenden Ethikvotums lautet 600/2016 B02. Die Patienten

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

## 2.2 Datenerhebung

Die Auswahl und statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der freundlichen Beratung und Unterstützung durch das epidemiologische Institut der Universität Tübingen.

Bei den Patientendaten bereits vorhanden waren Name, Vorname, Geburtsdatum, Diagnosedatum, Alter bei Diagnose, Tumorart, Risiko, Datum der 1. Metastase und Datum des 1. Rezidivs angegeben. Die Daten der ausgewählten Patienten wurden in einer Excel Tabelle zusammengefasst und anschließend mit dem Statistikprogramm JMP ausgewertet. Bei einem der High-Risk Patienten ließen sich leider keinerlei histologischen Daten erheben. Bei entsprechenden Auswertungen wird dieser Patient dementsprechend zensiert.

Im Zuge einer HiWi-Stelle an der Universitäts-Hautklinik Tübingen wurden im Zeitraum von Februar 2015 bis Oktober 2015 die in Anhang 1 beschriebenen Daten erhoben.

Im Zuge der Dissertation selbst wurde diese Liste ein weiteres Mal überprüft und sämtliche histologischen Schnittpräparate aus dem Archiv herausgesucht. Diese wurden auf das Vorhandensein perineuralen und -vaskulären Wachstums mikroskopisch untersucht. Dies geschah unter der Betreuung von Herrn Prof. Breuninger und regelmäßiger Rücksprache und Kontrolle durch ihn und Frau Dr. med. Metzler. Um eine hohe Qualität der Auswertung sicherzustellen, wurden anschließend sämtliche Präparate ein zweites Mal überprüft.

Im Zuge dieser mikroskopischen Betrachtungen wurden folgende Parameter zusätzlich erhoben:

- Vorliegen von PNI insgesamt

- 0 = nein
- 1 = ja
- Vorliegen von PNI nach histologischer Schnitt-Art
  - Keine PNI
  - Rand
  - Tumor
  - Basis
  - Mögliche Kombinationen der letzten 3 Punkte
- Vorliegen von perivaskulärer Infiltration (PVI)
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Vorliegen von PVI nach histologischer Schnitt-Art
  - Keine PVI
  - Rand
  - Tumor
  - Basis
  - Mögliche Kombinationen der letzten 3 Punkte
- Nerven nahe Tumorzone je Operationsart (Totalexzision, Nachexzision, Rezidiv-OP)
  - Positiv gewertet wurden Nerven, die sich innerhalb der für das desmoplastische PEK typischen Stroma-Reaktion, oder unmittelbar daran angrenzend, befinden, jedoch nicht die Charakteristika einer PNI erfüllen.
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Gefäße nahe Tumorzone je Operationsart (Totalexzision, Nachexzision, Rezidiv-OP)
  - Positiv gewertet wurden Gefäße, die sich innerhalb der für das desmoplastische PEK typischen Stroma-Reaktion, oder unmittelbar daran angrenzend, befinden, jedoch nicht die Charakteristika einer PVI erfüllen.
  - 0 = nein
  - 1 = ja

## 2.3 Die statistische Auswertung

Neben den Primären Endpunkten Progress und tumorspezifischem Tod sollen in dieser Arbeit auch alle Merkmale von Patientenkollektiv und Tumor dargestellt und ausgewertet werden. Die Ergebnisse dessen werden im Diskussionsteil in den Kontext der internationalen Literatur gestellt.

Im Folgenden werden vorgenommene Klassifizierungen und Berechnungen erläutert:

### 2.3.1 Sicherheitsabstand

Der Sicherheitsabstand der Totalexzision des Tumors wurde in folgende Gruppen unterteilt:

- 1 = < 3 mm
- 2 = 3-6 mm
- 3 = > 6 mm

### 2.3.2 Zeitliche Abstände

Zeitliche Abstände wurden in Jahren berechnet. Die berechneten Zeiträume sind:

- Abstand Diagnose - Satellit
- Abstand Diagnose - Intransit
- Abstand Diagnose - 1. Lokalrezidiv
- Abstand Diagnose - Inoperabilität
- Abstand Diagnose - 1. Lymphknotenmetastase
- Abstand Diagnose - 1. Fernmetastase
- Abstand Diagnose - Todesdatum

Die jeweilige Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Datum 1. Lokalrezidiv} - \text{Diagnosedatum}}{31557600 *}$$

\* 60 Sekunden × 60 Minuten × 24 Stunden × 365,25 Tage

### 3. Ergebnisse

In dieser Untersuchung auf Perineurale Infiltration (PNI) wurde das Phänomen PNI nur beim desmoplastischen Typ des Plattenepithelkarzinoms gefunden. Dabei galt auch als desmoplastischer Typ ein Tumor, der nur in Anteilen Desmoplasie aufwies. Deshalb wird im Folgenden der Begriff „desmoplastisch“ als Zusatz weg gelassen. Im Folgenden werden in der Auswertung der Studie 75 High-Risk Karzinome mit 23 Low-Risk Karzinomen mit Progress und 22 Low-Risk Karzinomen ohne Progress verglichen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Untersuchung dargelegt. Die Struktur bleibt dabei immer dieselbe. Zuerst werden High-Risk Tumoren dargestellt, dann Low-Risk Tumoren ohne Progress und am Schluss Low-Risk Tumoren mit Progress. Innerhalb der ersten und letzten Gruppe wird zunächst die gesamte Gruppe untersucht und danach getrennt - nach verschiedenen Progressformen und dem Vorhandensein von PNI. Jeder Abschnitt beginnt mit einer Beobachtung, die danach mit einem Diagramm oder einer Tabelle belegt wird. Am Ende jedes Abschnitts erfolgt eine Zusammenfassung der entsprechenden Ergebnisse.

#### 3.1 Auftreten von perineuraler Infiltration (PNI)

##### 3.1.1 PNI bei High-Risk Tumoren

###### 3.1.1.1 Gesamt

Bei 16 der 74 Tumoren (22%) tritt perineurale Infiltration auf.

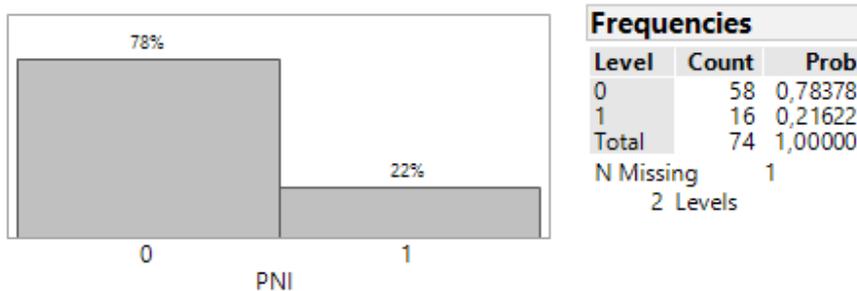


Abbildung 1: Auftreten von PNI, High-Risk

### 3.1.1.2 Progress

Unterscheidet man Tumoren mit und ohne Progress in Bezug auf PNI, so weisen 9 von 29 (31%) Tumoren mit und 7 von 45 (15,5%) Tumoren ohne Progress perineurale Infiltration auf.

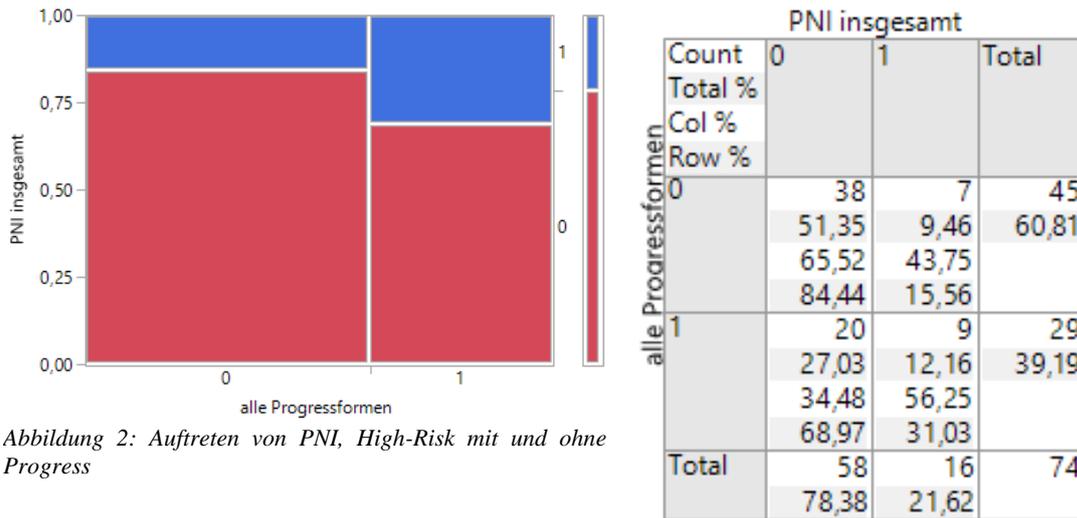


Abbildung 2: Auftreten von PNI, High-Risk mit und ohne Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten- & Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

	PNI insgesamt			
	0		1	
	Column %	N	Column %	N
<b>1. Lokalrezidiv</b>				
0	75,86%	44	56,25%	9
1	24,14%	14	43,75%	7
<b>Satelliten-/Intransit-Metastase</b>				
0	94,83%	55	87,50%	14
1	5,17%	3	12,50%	2
<b>1. Lymphknoten-Metastase</b>				
0	86,21%	50	62,50%	10
1	13,79%	8	37,50%	6
<b>Fernmetastase</b>				
0	100,00%	58	87,50%	14
1	0,00%	0	12,50%	2

Abbildung 3: Auftreten von PNI, High-Risk je Progress-Form

7 der 21 (33,3%) Tumoren mit und 9 der 53 (17%) Tumoren ohne Lokalrezidiv weisen perineurale Infiltration auf.

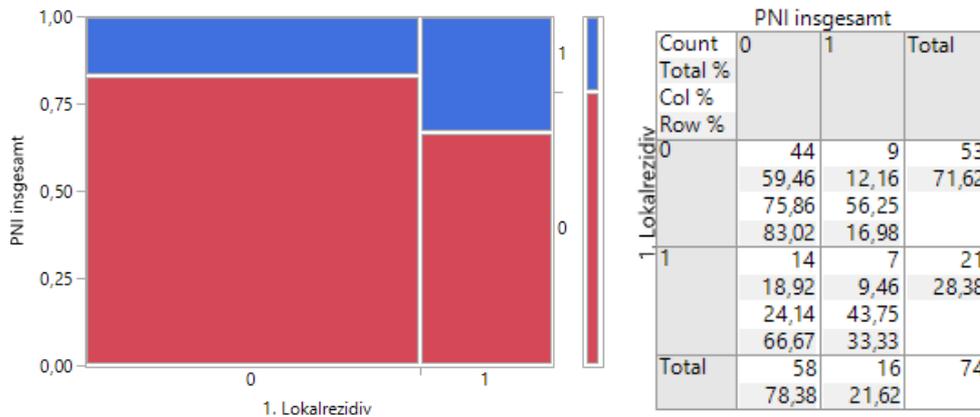


Abbildung 4: Auftreten von PNI, High-Risk mit und ohne Lokalrezidiv

2 der 5 (40%) Tumoren mit und 14 der 55 (20,3%) Tumoren ohne Satelliten- oder Intransit-Metastasen weisen perineurale Infiltration auf.

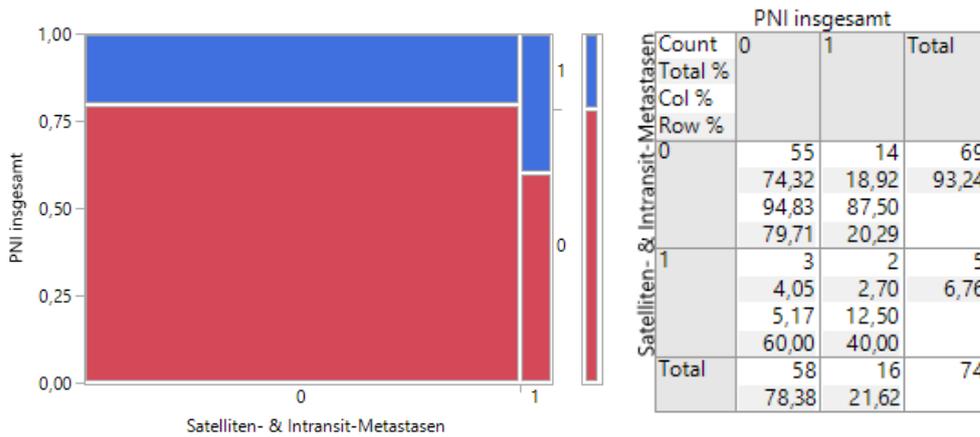


Abbildung 5: Auftreten von PNI, High-Risk mit und ohne Satelliten- oder Intransit-Metastasen

6 der 14 (42,9%) Tumoren mit und 10 der 60 (16,7%) Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase weisen perineurale Infiltration auf. Dieser Unterschied erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.

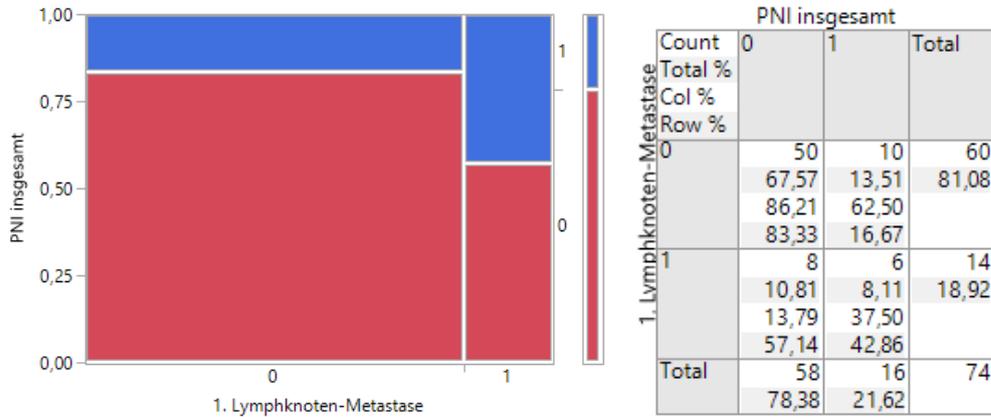


Abbildung 6: Auftreten von PNI, High-Risk mit und ohne Lymphknoten-Metastase

Tests			
N	DF	-LogLike	RSquare (U)
74	1	2,0393167	0,0528

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	4,079	0,0434*
Pearson	4,595	0,0321*

Fisher's		
Exact Test	Prob	Alternative Hypothesis
Left	0,9912	Prob(PNI insgesamt=1) is greater for 1. Lymphknoten-Metastase=0 than 1
Right	0,0425*	Prob(PNI insgesamt=1) is greater for 1. Lymphknoten-Metastase=1 than 0
2-Tail	0,0647	Prob(PNI insgesamt=1) is different across 1. Lymphknoten-Metastase

2 der 2 (100%) Tumoren mit und 14 der 72 (19,4%) Tumoren ohne Fernmetastase weisen perineurale Infiltration auf. Dieser Unterschied erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.

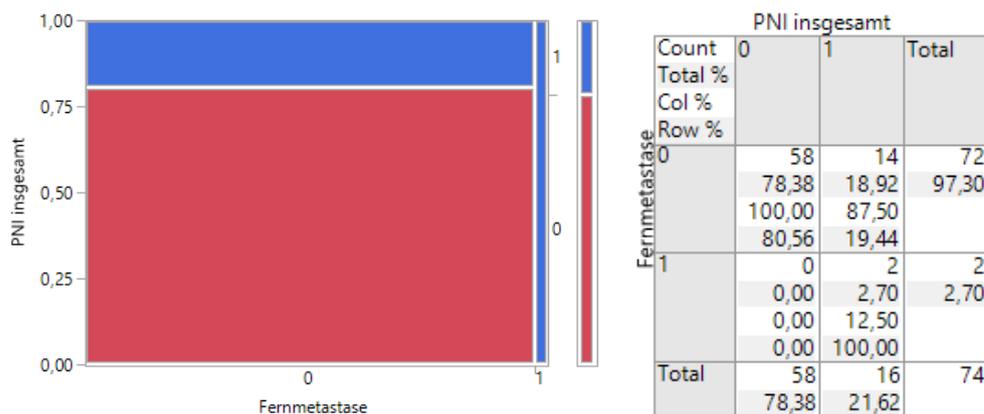


Abbildung 7: Auftreten von PNI, High-Risk mit und ohne Fernmetastase

Tests				
	N	DF	-LogLike	RSquare (U)
	74	1	3,1662394	0,0820
Test	ChiSquare	Prob>ChiSq		
Likelihood Ratio	6,332	0,0119*		
Pearson	7,451	0,0063*		
Fisher's Exact Test	Prob	Alternative Hypothesis		
Left	1,0000	Prob(PNI insgesamt=1) is greater for Fernmetastase=0 than 1		
Right	0,0444*	Prob(PNI insgesamt=1) is greater for Fernmetastase=1 than 0		
2-Tail	0,0444*	Prob(PNI insgesamt=1) is different across Fernmetastase		

### 3.1.2 PNI bei nicht progressiven Low-Risk Tumoren

In der Gruppe der Patienten mit Low-Risk Tumoren ohne Progress tritt perineurales Wachstum nicht auf.

### 3.1.3 PNI bei progressiven Low-Risk Tumoren

#### 3.1.3.1 Gesamt

In der Gruppe der Patienten mit Low-Risk Tumoren mit Progress konnte bei 7 von 23 (30,4%) Tumoren perineurale Infiltration festgestellt werden.

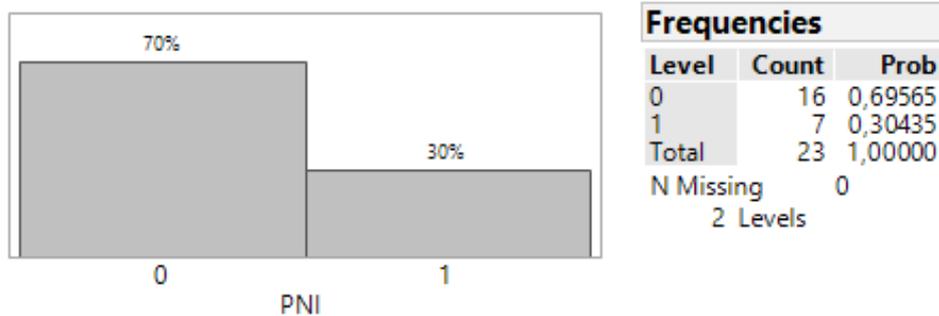


Abbildung 8: Auftreten von PNI, Low-Risk mit Progress

### 3.1.3.2 Progress

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten- & Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

	PNI insgesamt			
	0		1	
<b>1. Lokalrezidiv</b>	Column %	N	Column %	N
0	25,00%	4	14,29%	1
1	75,00%	12	85,71%	6
<b>Satelliten-/Intransit-Metastase</b>				
0	100,00%	16	100,00%	7
<b>1. Lymphknoten-Metastase</b>				
0	56,25%	9	85,71%	6
1	43,75%	7	14,29%	1
<b>Fernmetastase</b>				
0	93,75%	15	100,00%	7
1	6,25%	1	0,00%	0

Abbildung 9: Auftreten von PNI, Low-Risk mit Progress je Progress-Form

6 der 18 (33,3%) Tumoren mit und 1 der 5 (20%) Tumoren ohne Lokalrezidiv weisen perineurale Infiltration auf.

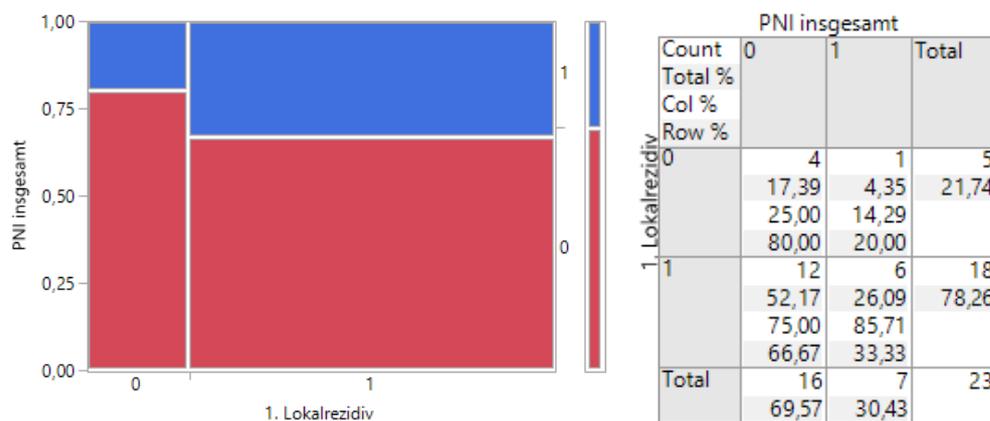


Abbildung 10: Auftreten von PNI, Low-Risk mit Progress, mit und ohne Lokalrezidiv

Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in der Gruppe der Low-Risk Tumoren mit Progress nicht vor.

1 der 8 (12,5%) Tumoren mit und 6 der 15 (40%) Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase weisen perineurale Infiltration auf.

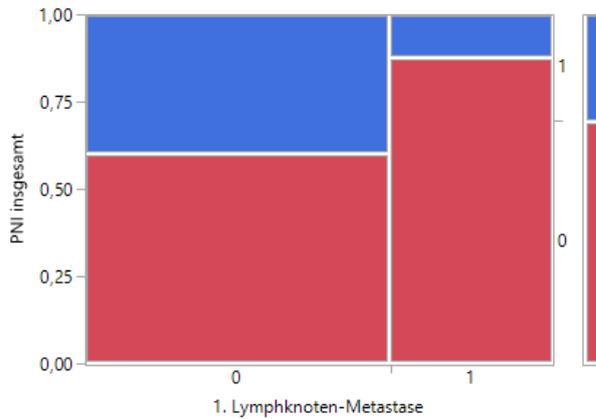


Abbildung 11: Auftreten von PNI, Low-Risk mit Progress, mit und ohne Lymphknoten-Metastase

		PNI insgesamt		
		0	1	Total
1. Lymphknoten-Metastase	Count	9	6	15
	Total %	39,13	26,09	65,22
0	Col %	56,25	85,71	
	Row %	60,00	40,00	
1	Count	7	1	8
	Total %	30,43	4,35	34,78
1	Col %	43,75	14,29	
	Row %	87,50	12,50	
Total	Count	16	7	23
Total	Total %	69,57	30,43	

Der einzige Tumor mit Fernmetastase weist keine, 7 der 22 (31,8%) Tumoren ohne Fernmetastase weisen perineurale Infiltration auf.

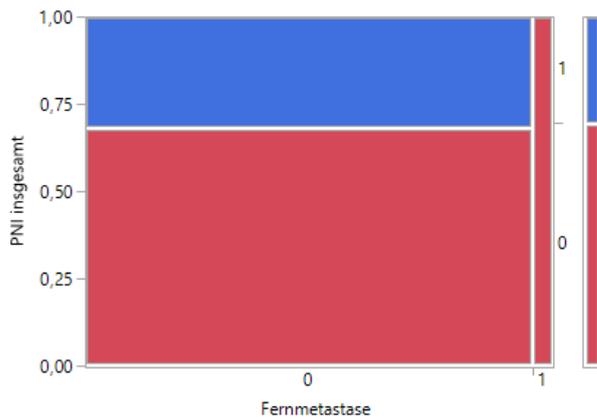


Abbildung 12: Auftreten von PNI, Low-Risk mit Progress, mit und ohne Fernmetastase

		PNI insgesamt		
		0	1	Total
Fernmetastase	Count	15	7	22
	Total %	65,22	30,43	95,65
0	Col %	93,75	100,00	
	Row %	68,18	31,82	
1	Count	1	0	1
	Total %	4,35	0,00	4,35
1	Col %	6,25	0,00	
	Row %	100,00	0,00	
Total	Count	16	7	23
Total	Total %	69,57	30,43	

### 3.1.4 Zusammenfassung des Auftretens von PNI

PNI ist bei 1/5 aller High-Risk Tumoren zu finden. In der Gruppe der Low-Risk Tumoren findet sie sich nur bei solchen mit Progress. Bei High-Risk Tumoren besteht ein signifikant häufigeres Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasen, sowie ein positiver Trend bei allen anderen Progressformen.

## 3.2 Lokalisation des Primärtumors

### 3.2.1 Lokalisation des Primärtumors bei High-Risk Tumoren

#### 3.2.1.1 Gesamt

Die für das PEK typische Lokalisation (entsprechend der Sonnterrassen des Körpers, also vor allem Kopf, Gesicht, Dekolleté, Handrücken) findet sich auch im hier untersuchten Kollektiv wieder.

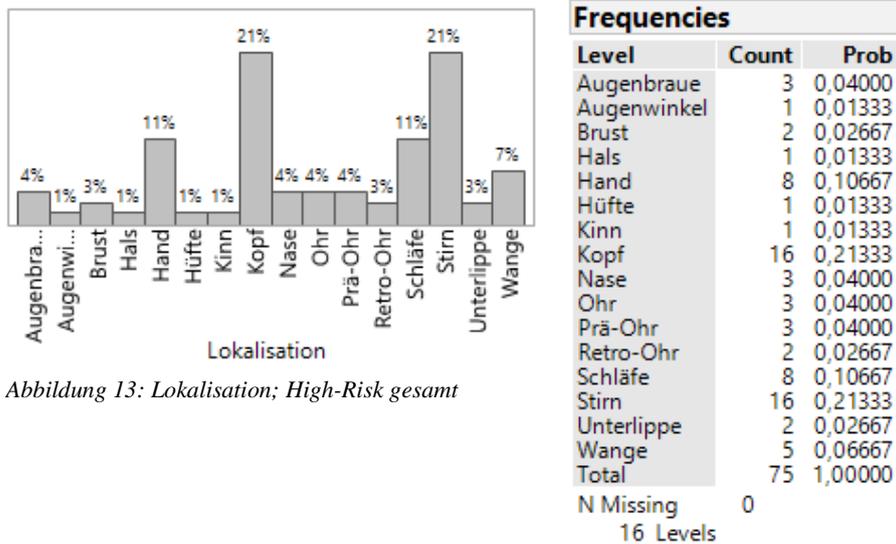


Abbildung 13: Lokalisation; High-Risk gesamt

### 3.2.1.2 Progress

In der Gruppe der Tumoren ohne Progress bleibt diese Verteilung weitgehend gleich. Nur bei der Wange erhöht sich die Häufigkeit. Auch in der Gruppe der Tumoren mit Progress bleibt die Verteilung weitgehend gleich.

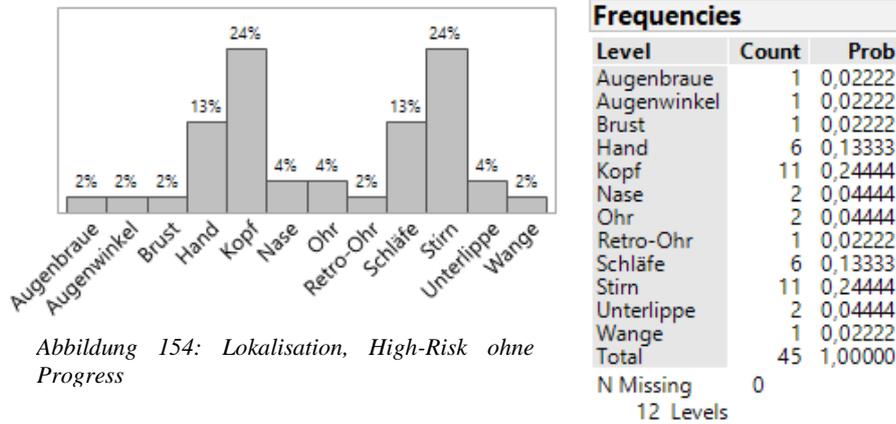


Abbildung 154: Lokalisation, High-Risk ohne Progress

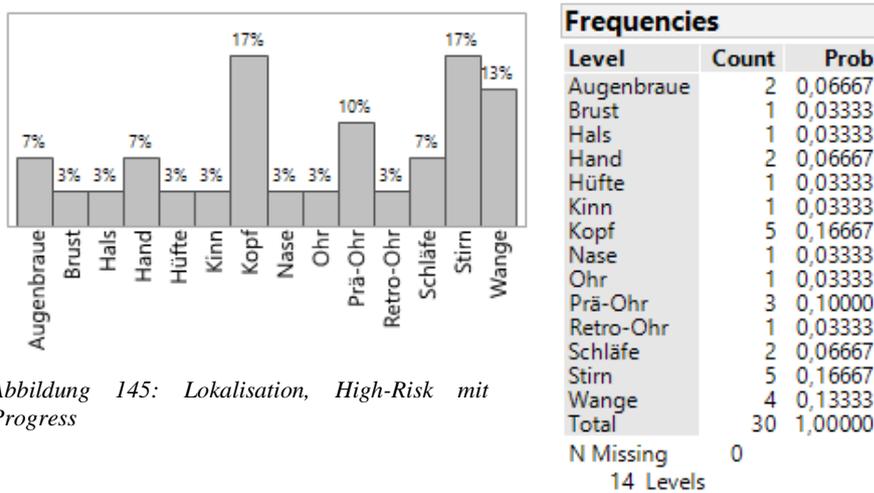


Abbildung 145: Lokalisation, High-Risk mit Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten- & Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Die Lokalisation von Tumoren mit und ohne Lokalrezidiv unterscheidet sich kaum. Wange und Ohr kommen bei Tumoren mit Lokalrezidiv deutlich häufiger vor, während Kopf und Schläfe seltener sind.

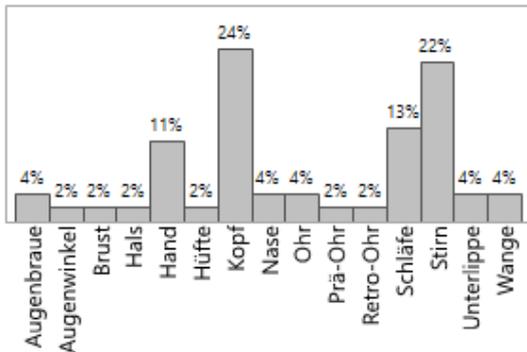


Abbildung 176: Lokalisation, High-Risk ohne Lokalrezidiv

Frequencies		
Level	Count	Prob
Augenbraue	2	0,03704
Augenwinkel	1	0,01852
Brust	1	0,01852
Hals	1	0,01852
Hand	6	0,11111
Hüfte	1	0,01852
Kopf	13	0,24074
Nase	2	0,03704
Ohr	2	0,03704
Prä-Ohr	1	0,01852
Retro-Ohr	1	0,01852
Schläfe	7	0,12963
Stirn	12	0,22222
Unterlippe	2	0,03704
Wange	2	0,03704
Total	54	1,00000

N Missing 0  
15 Levels

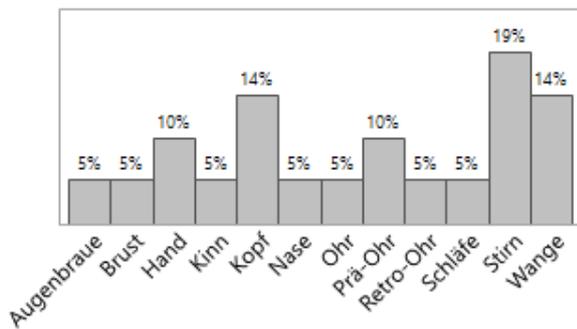
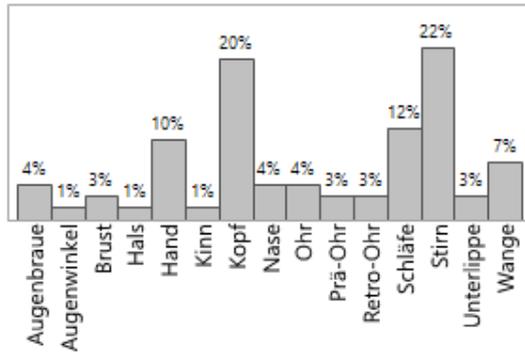


Abbildung 167: Lokalisation, High-Risk mit Lokalrezidiv

Frequencies		
Level	Count	Prob
Augenbraue	1	0,04762
Brust	1	0,04762
Hand	2	0,09524
Kinn	1	0,04762
Kopf	3	0,14286
Nase	1	0,04762
Ohr	1	0,04762
Prä-Ohr	2	0,09524
Retro-Ohr	1	0,04762
Schläfe	1	0,04762
Stirn	4	0,19048
Wange	3	0,14286
Total	21	1,00000

N Missing 0  
12 Levels

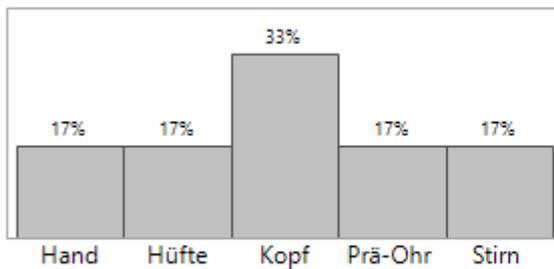
Aufgrund der geringen Anzahl Tumoren mit Satelliten- oder Intransit-Metastase lässt sich hier kaum ein Vergleich ziehen. Während die Hüfte als Lokalisation nur bei Tumoren mit Satelliten- oder Intransit-Metastase findet, kommt die Stirn dort eher seltener vor.



Frequencies		
Level	Count	Prob
Augenbraue	3	0,04348
Augenwinkel	1	0,01449
Brust	2	0,02899
Hals	1	0,01449
Hand	7	0,10145
Kinn	1	0,01449
Kopf	14	0,20290
Nase	3	0,04348
Ohr	3	0,04348
Prä-Ohr	2	0,02899
Retro-Ohr	2	0,02899
Schläfe	8	0,11594
Stirn	15	0,21739
Unterlippe	2	0,02899
Wange	5	0,07246
Total	69	1,00000

N Missing 0  
15 Levels

Abbildung 19: Lokalisation, High-Risk ohne Satelliten-/Intransit-Metastase

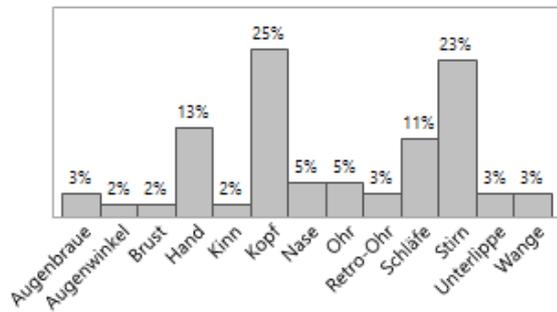


Frequencies		
Level	Count	Prob
Hand	1	0,16667
Hüfte	1	0,16667
Kopf	2	0,33333
Prä-Ohr	1	0,16667
Stirn	1	0,16667
Total	6	1,00000

N Missing 0  
5 Levels

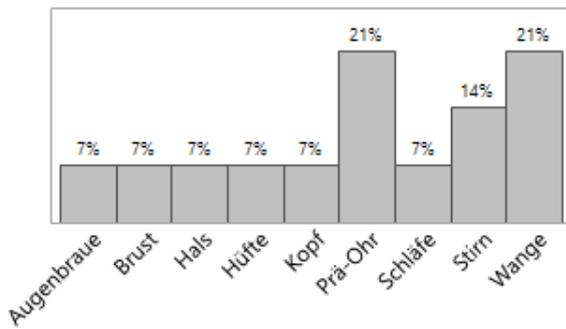
Abbildung 18: Lokalisation, High-Risk mit Satelliten-/Intransit-Metastase

Auch zwischen Tumoren mit und ohne Lymphknoten-Metastase ist die Verteilung sehr ähnlich. Wange und Ohr kommen in der Gruppe mit Lymphknoten-Metastase häufiger vor, während Stirn und Kopf seltener sind.



Frequencies		
Level	Count	Prob
Augenbraue	2	0,03279
Augenwinkel	1	0,01639
Brust	1	0,01639
Hand	8	0,13115
Kinn	1	0,01639
Kopf	15	0,24590
Nase	3	0,04918
Ohr	3	0,04918
Retro-Ohr	2	0,03279
Schläfe	7	0,11475
Stirn	14	0,22951
Unterlippe	2	0,03279
Wange	2	0,03279
Total	61	1,00000
N Missing	0	
13 Levels		

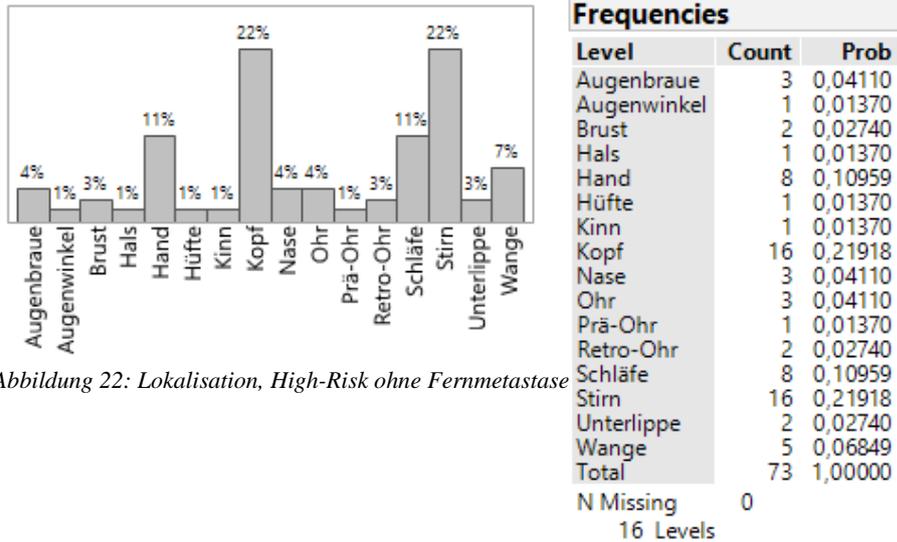
Abbildung 210: Lokalisation, High-Risk ohne Lymphknoten-Metastase



Frequencies		
Level	Count	Prob
Augenbraue	1	0,07143
Brust	1	0,07143
Hals	1	0,07143
Hüfte	1	0,07143
Kopf	1	0,07143
Prä-Ohr	3	0,21429
Schläfe	1	0,07143
Stirn	2	0,14286
Wange	3	0,21429
Total	14	1,00000
N Missing	0	
9 Levels		

Abbildung 201: Lokalisation, High-Risk mit Lymphknoten-Metastase

Es gibt nur 2 High-Risk Tumoren mit Fernmetastase, die beide die Lokalisation Prä-Ohr aufweisen. Diese Lokalisation kommt lediglich bei 1 von 73 (1%) Tumoren ohne Fernmetastase vor.



### 3.2.1.3 PNI

Lokalisationen außerhalb des Kopf- und Gesichtsbereiches kommen nur bei Tumoren ohne perineurale Infiltration vor. Die Lokalisationen des Ohres (Prä- und Retro-Ohr) kommen bei Tumoren mit perineuraler Infiltration deutlich häufiger vor.

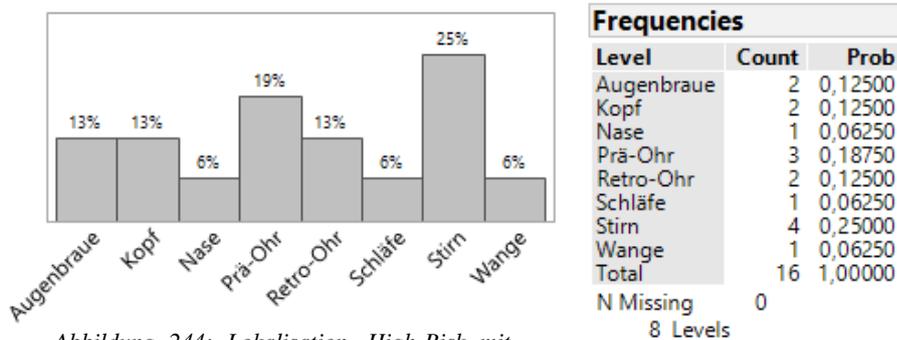
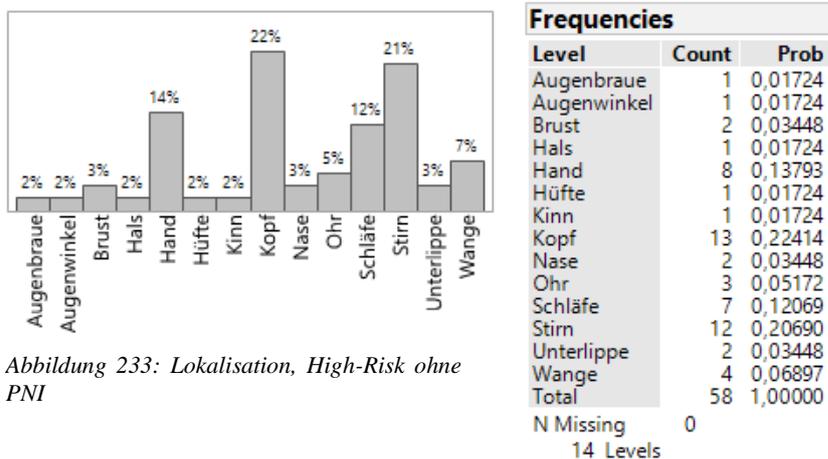


Abbildung 244: Lokalisation, High-Risk mit PNI

### 3.2.2 Lokalisation des Primärtumors bei nicht progressiven Low-Risk Tumoren

Die für das PEK typische Lokalisation (entsprechend der Sonnterrassen des Körpers, also vor allem Kopf, Gesicht, Dekolleté, Handrücken) findet sich auch im hier untersuchten Kollektiv wieder.

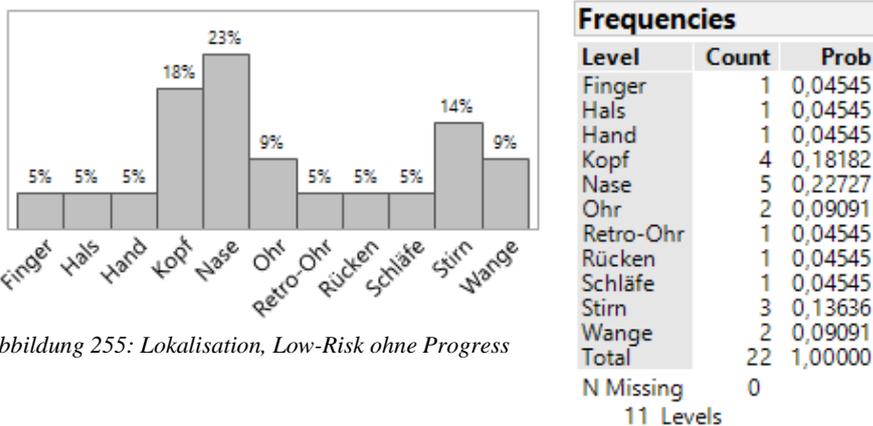


Abbildung 255: Lokalisation, Low-Risk ohne Progress

Perineurale Infiltration kommt in dieser Gruppe nicht vor.

### 3.2.3 Lokalisation des Primärtumors bei progressiven Low-Risk Tumoren

#### 3.2.3.1 Gesamt

Low-Risk Tumoren mit Progress kommen ausschließlich an Kopf und Gesicht vor. Am häufigsten an Ohr (30% insg.), Stirn (26%) und Nase (22%).

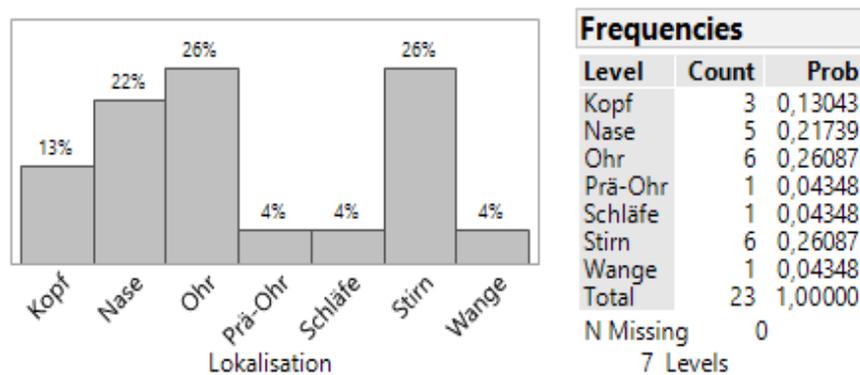


Abbildung 26: Lokalisation; Low-Risk mit Progress

### 3.2.3.2 Progress

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Tumoren ohne Lokalrezidiv kommen am häufigsten am Ohr vor (60%), während diese Lokalisation bei solchen mit erst an dritter Stelle kommt (17%).

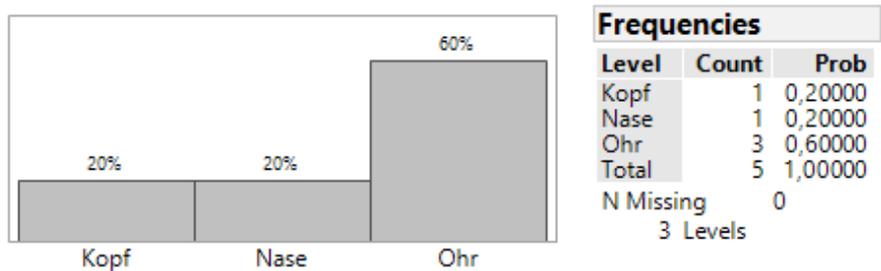


Abbildung 2728: Lokalisation, Low-Risk mit Progress, ohne Lokalrezidiv

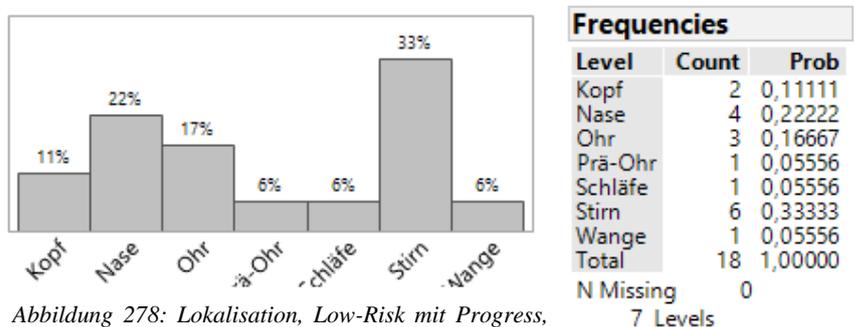


Abbildung 278: Lokalisation, Low-Risk mit Progress, mit Lokalrezidiv

Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in der Gruppe der Low-Risk Tumoren mit Progress nicht vor.

Tumoren mit Lymphknoten-Metastase kommen am häufigsten am Ohr vor (50%), während diese Lokalisation bei solchen ohne erst an dritter Stelle kommt (13%).

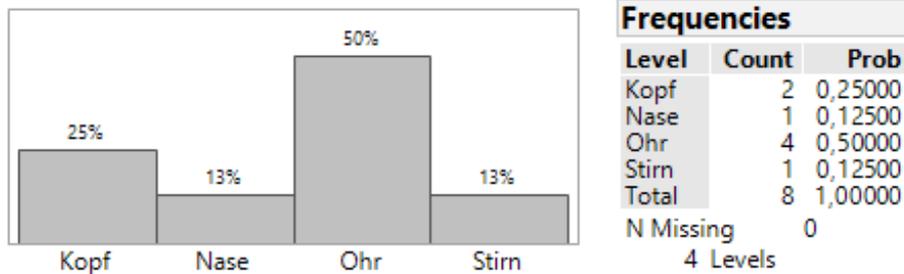


Abbildung 309: Lokalisation, Low-Risk mit Progress, mit Lymphknoten-Metastase

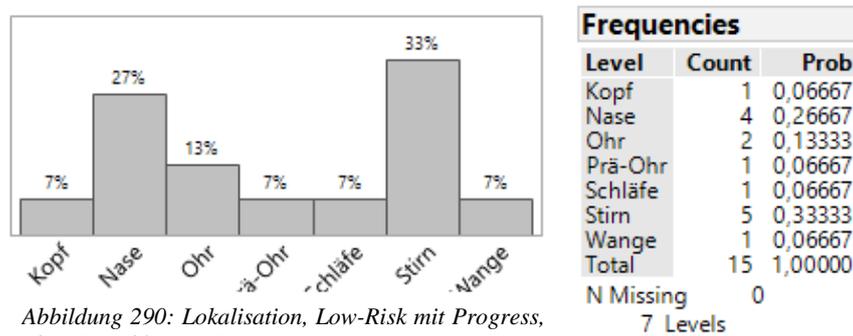


Abbildung 290: Lokalisation, Low-Risk mit Progress, ohne Lymphknoten-Metastase

Der Tumor des einzigen Patienten mit Fernmetastase weist die Lokalisation Ohr auf.

### 3.2.3.3 PNI

Tumoren mit perineuraler Infiltration kommen nur an Stirn (43%), Nase (29%) und Bereichen des Ohres (28% insg.) vor. Solche ohne kommen am häufigsten am Ohr vor (31%).

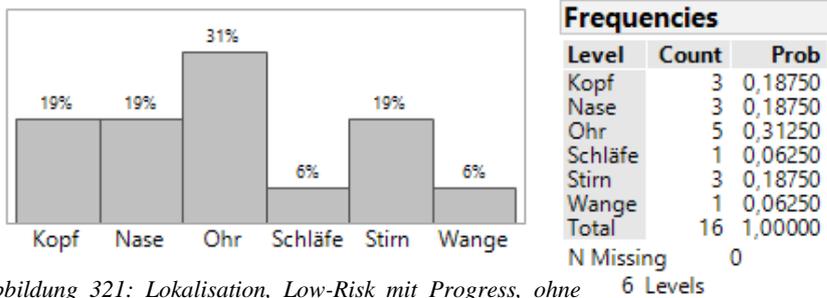


Abbildung 321: Lokalisation, Low-Risk mit Progress, ohne PNI

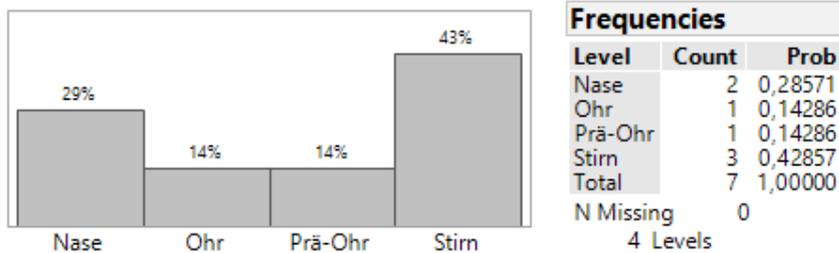


Abbildung 312: Lokalisation, Low-Risk mit Progress, mit PNI

### 3.2.4 Zusammenfassung der Lokalisation des Primärtumors

Die Verteilung der Tumoren folgt klar den bekannten Sonnenterrassen des Körpers. Auffällig ist hierbei, dass PNI ausschließlich am Kopf vorkommt, während PNI-negative Tumoren vereinzelt auch an anderen Lokalisationen zu finden waren. Dasselbe gilt für Low-Risk Tumoren mit Progress.

### 3.3 Altersverteilung

#### 3.3.1 Altersverteilung bei High-Risk Tumoren

##### 3.3.1.1 Gesamt

In der Gruppe der High-Risk Tumoren beträgt das durchschnittliche Diagnosealter 79 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,5 Jahren.

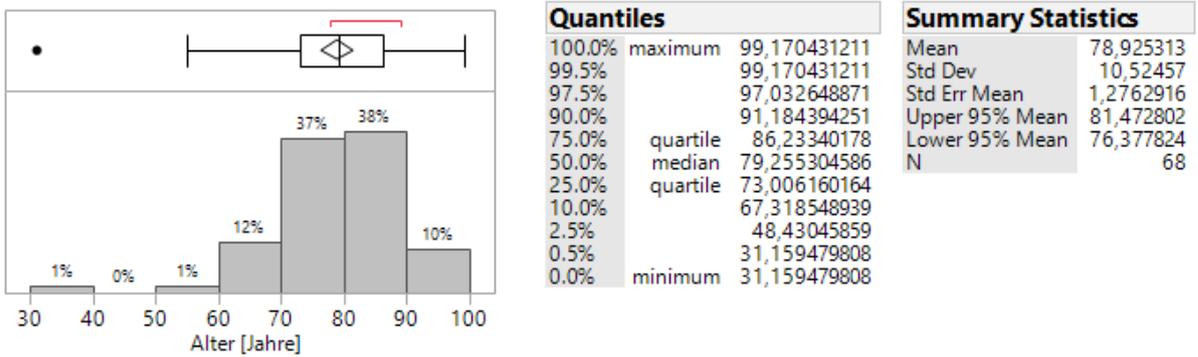


Abbildung 33: Alter bei Diagnose; High-Risk gesamt

### 3.3.1.2 Progress

Bei Patienten mit Progress beträgt das durchschnittliche Diagnosealter 75,2 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,5 Jahren. Bei solchen ohne beträgt es 81,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,1 Jahren. Dieser Unterschied erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.

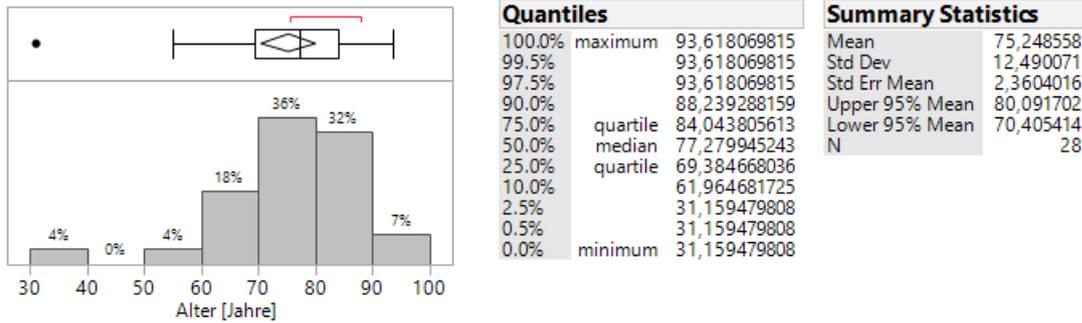


Abbildung 354: Alter bei Diagnose, High-Risk mit Progress

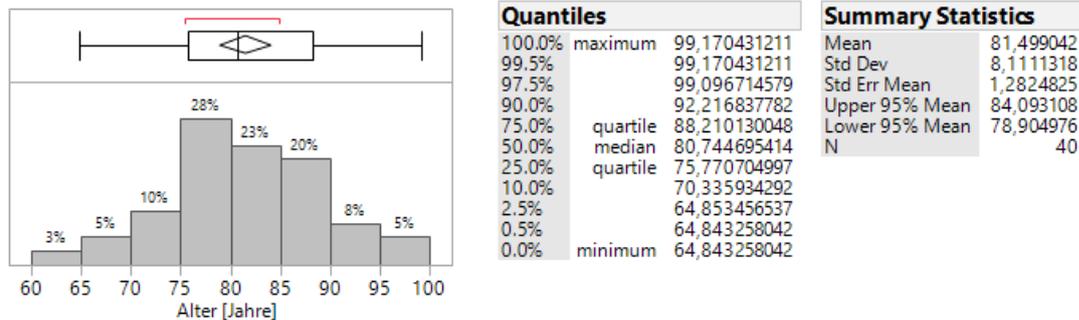


Abbildung 365: Alter bei Diagnose, High-Risk ohne Progress

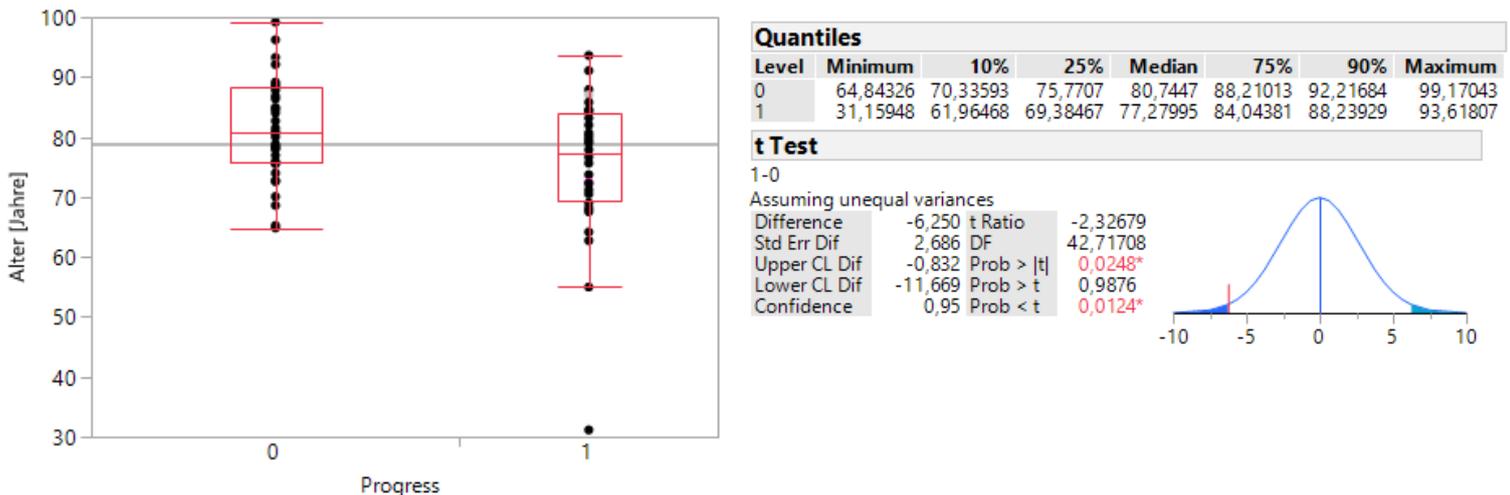
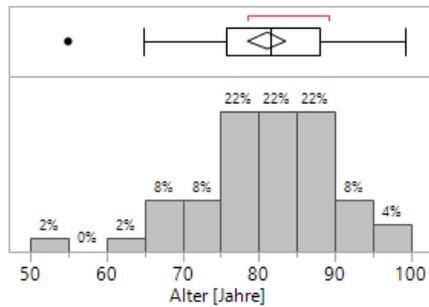


Abbildung 34: Alter bei Diagnose, High-Risk ohne vs. mit Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

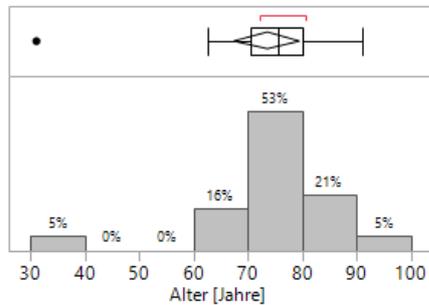
Bei Patienten ohne Lokalrezidiv beträgt das durchschnittliche Diagnosealter 81 Jahre mit einer Standardabweichung von 9 Jahren. Bei solchen mit beträgt es 73,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,4 Jahren. Dieser Unterschied erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.



Quantiles	
100.0%	maximum 99,170431211
99.5%	99,170431211
97.5%	98,433264887
90.0%	92,229979466
75.0%	quartile 87,86036961
50.0%	median 81,505817933
25.0%	quartile 75,613963039
10.0%	68,607802875
2.5%	57,446954141
0.5%	54,981519507
0.0%	minimum 54,981519507

Summary Statistics	
Mean	81,042171
Std Dev	8,9554318
Std Err Mean	1,2793474
Upper 95% Mean	83,614472
Lower 95% Mean	78,469871
N	49

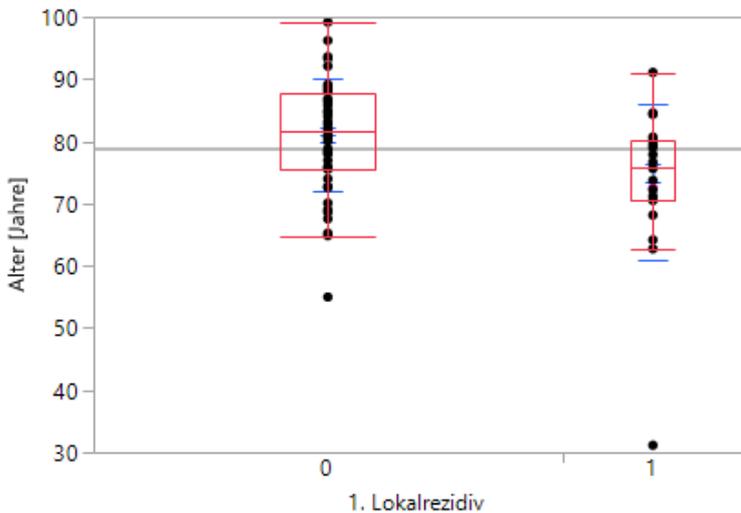
Abbildung 3739: Alter bei Diagnose, High-Risk ohne Lokalrezidiv



Quantiles	
100.0%	maximum 91,082819986
99.5%	91,082819986
97.5%	91,082819986
90.0%	84,558521561
75.0%	quartile 80,134154689
50.0%	median 75,646817248
25.0%	quartile 70,491444216
10.0%	62,740588638
2.5%	31,159479808
0.5%	31,159479808
0.0%	minimum 31,159479808

Summary Statistics	
Mean	73,466047
Std Dev	12,440817
Std Err Mean	2,8541192
Upper 95% Mean	79,462329
Lower 95% Mean	67,469765
N	19

Abbildung 3838: Alter bei Diagnose, High-Risk mit Lokalrezidiv



Quantiles							
Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
0	54,98152	68,6078	75,61396	81,50582	87,86037	92,22998	99,17043
1	31,15948	62,74059	70,49144	75,64682	80,13415	84,55852	91,08282

t Test			
1-0			
Assuming unequal variances			
Difference	-7,576	t Ratio	-2,42224
Std Err Dif	3,128	DF	25,5728
Upper CL Dif	-1,142	Prob >  t	0,0228*
Lower CL Dif	-14,011	Prob > t	0,9886
Confidence	0,95	Prob < t	0,0114*

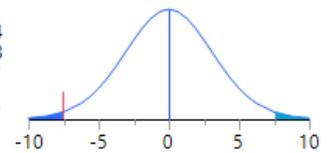
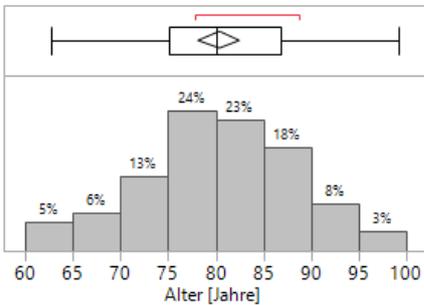


Abbildung 37: Alter bei Diagnose, High-Risk mit und ohne Lokalrezidiv

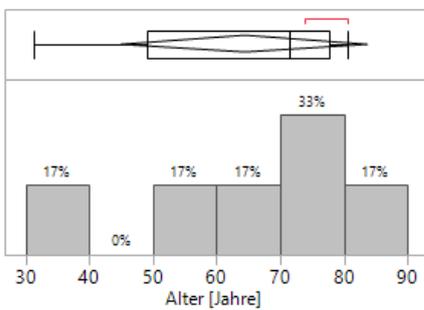
Bei Patienten ohne Satelliten- oder Intransit-Metastasen beträgt das durchschnittliche Diagnosealter 80,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,4 Jahren. Bei solchen mit beträgt es 64,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 18,5 Jahren.



Quantiles		
100.0%	maximum	99,170431211
99.5%		99,170431211
97.5%		97,474948665
90.0%		91,793839836
75.0%	quartile	86,865845311
50.0%	median	80,07118412
25.0%	quartile	75,080082136
10.0%		68,291581109
2.5%		63,562354552
0.5%		62,740588638
0.0%	minimum	62,740588638

Summary Statistics	
Mean	80,333355
Std Dev	8,4058867
Std Err Mean	1,0675487
Upper 95% Mean	82,468051
Lower 95% Mean	78,19866
N	62

Abbildung 410: Alter bei Diagnose, High-Risk ohne Satelliten- oder Intransit-Metastase



Quantiles		
100.0%	maximum	80,692676249
99.5%		80,692676249
97.5%		80,692676249
90.0%		80,692676249
75.0%	quartile	77,676249144
50.0%	median	71,374401095
25.0%	quartile	49,026009582
10.0%		31,159479808
2.5%		31,159479808
0.5%		31,159479808
0.0%	minimum	31,159479808

Summary Statistics	
Mean	64,375542
Std Dev	18,536832
Std Err Mean	7,5676298
Upper 95% Mean	83,828754
Lower 95% Mean	44,92233
N	6

Abbildung 401: Alter bei Diagnose, High-Risk mit Satelliten- oder Intransit-Metastase

Bei Patienten ohne Lymphknoten-Metastase beträgt das durchschnittliche Diagnosealter 80,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,3 Jahren. Bei solchen mit beträgt es 74 Jahre mit einer Standardabweichung von 16,7 Jahren.

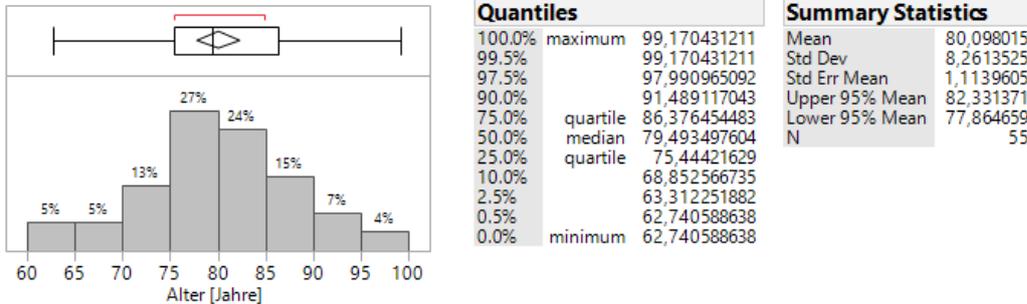


Abbildung 432: Alter bei Diagnose, High-Risk ohne Lymphknoten-Metastase

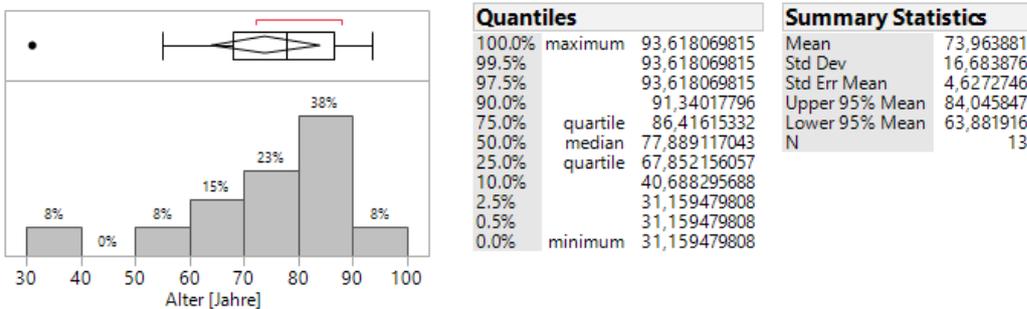


Abbildung 423: Alter bei Diagnose, High-Risk mit Lymphknoten-Metastase

Bei Patienten ohne Fernmetastase beträgt das durchschnittliche Diagnosealter 79,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,8 Jahren. Die beiden Patienten mit Fernmetastase sind 31,2 Jahre und 85,8 Jahre alt.

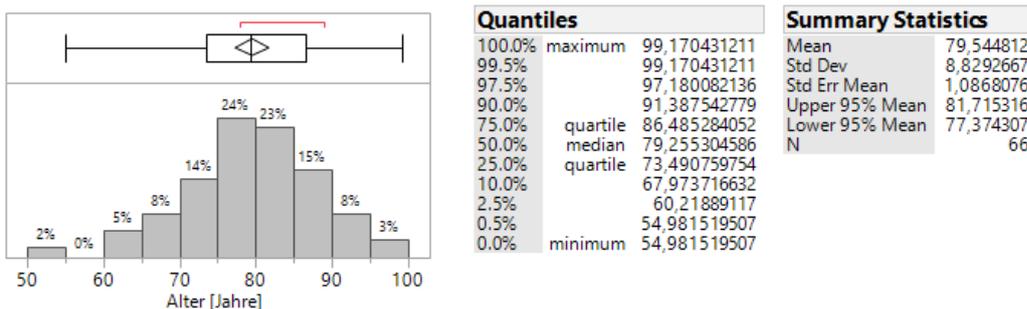


Abbildung 44: Alter bei Diagnose, High-Risk ohne Fernmetastase

### 3.3.1.3 PNI

Bei Patienten mit perineuraler Infiltration beträgt das durchschnittliche Diagnosealter 72,9 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,8 Jahren. Bei solchen ohne beträgt es

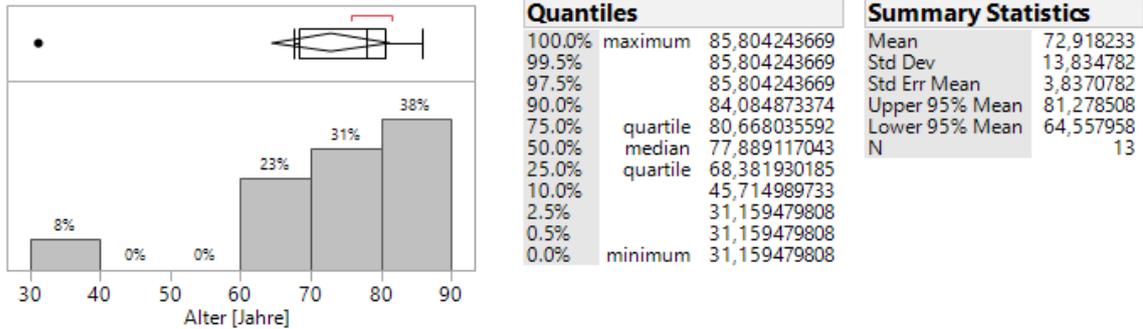


Abbildung 45: Alter bei Diagnose, High-Risk mit PNI

80,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 9,1 Jahren.

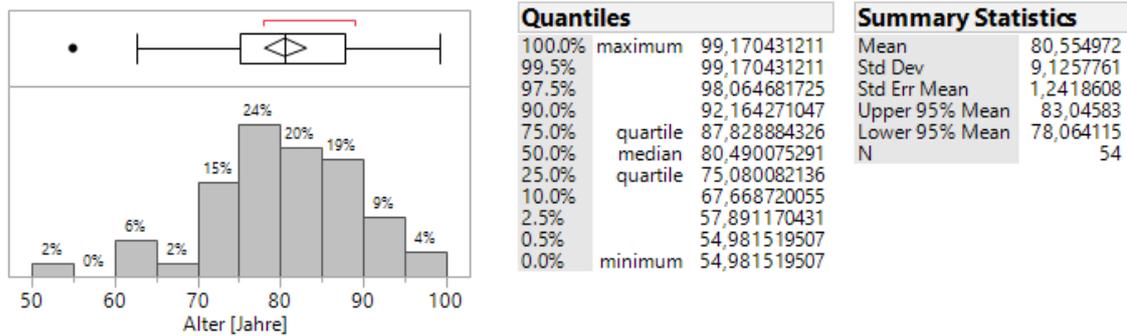


Abbildung 46: Alter bei Diagnose, High-Risk ohne PNI

### 3.3.2 Altersverteilung bei nicht progressiven Low-Risk Tumoren

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren ohne Progress beträgt das durchschnittliche Diagnosealter 81 Jahre mit einer Standardabweichung von 7 Jahren.

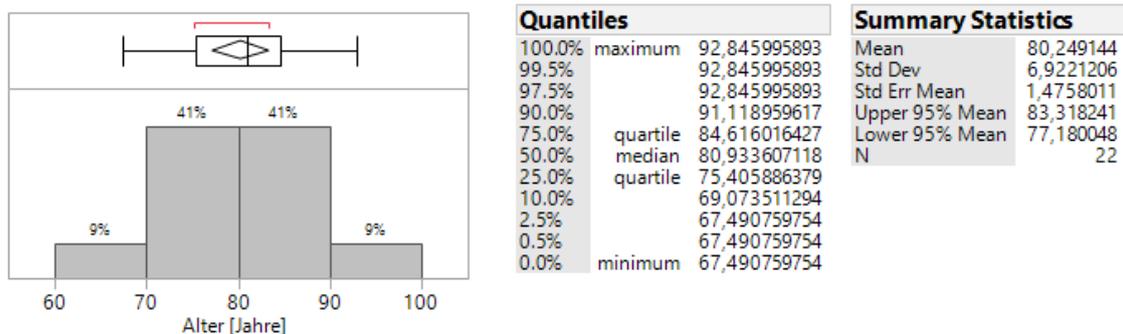


Abbildung 47: Alter bei Diagnose; Low-Risk ohne Progress

### 3.3.3 Altersverteilung bei progressiven Low-Risk Tumoren

#### 3.3.3.1 Gesamt

In der Gruppe der desmoplastischen Low-Risk Tumoren mit Progress beträgt das

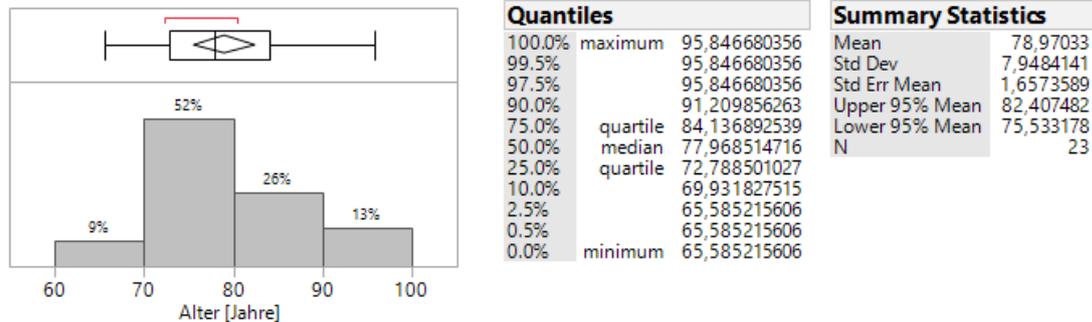


Abbildung 48: Alter bei Diagnose; Low-Risk mit Progress

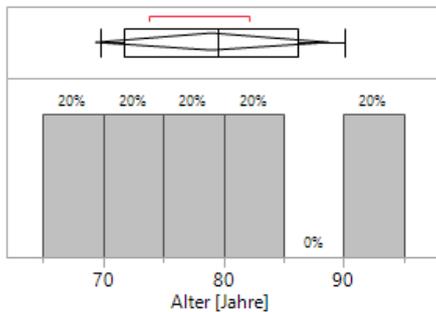
durchschnittliche Diagnosealter 78 Jahre mit einer Standardabweichung von 8 Jahren.

#### 3.3.3.2 Progress

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

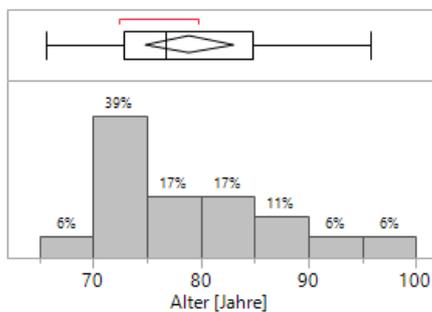
Bei Patienten ohne Lokalrezidiv beträgt das durchschnittliche Diagnosealter 79,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 7,8 Jahren. Bei solchen mit beträgt es 78,9 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,2 Jahren.



Quantiles	
100.0%	maximum 90,045174538
99.5%	90,045174538
97.5%	90,045174538
90.0%	90,045174538
75.0%	quartile 86,119096509
50.0%	median 79,589322382
25.0%	quartile 71,778234086
10.0%	69,752224504
2.5%	69,752224504
0.5%	69,752224504
0.0%	minimum 69,752224504

Summary Statistics	
Mean	79,076797
Std Dev	7,8266579
Std Err Mean	3,5001878
Upper 95% Mean	88,794876
Lower 95% Mean	69,358717
N	5

Abbildung 49: Alter bei Diagnose, Low-Risk mit Progress, ohne Lokalrezidiv



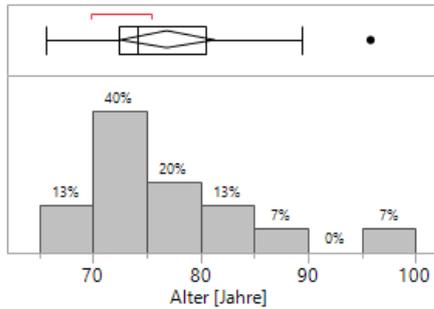
Quantiles	
100.0%	maximum 95,846680356
99.5%	95,846680356
97.5%	95,846680356
90.0%	92,372347707
75.0%	quartile 84,864476386
50.0%	median 76,678986995
25.0%	quartile 72,776865161
10.0%	69,73963039
2.5%	65,585215606
0.5%	65,585215606
0.0%	minimum 65,585215606

Summary Statistics	
Mean	78,940756
Std Dev	8,2061726
Std Err Mean	1,9342134
Upper 95% Mean	83,02159
Lower 95% Mean	74,859922
N	18

Abbildung 5049: Alter bei Diagnose, Low-Risk mit Progress, mit Lokalrezidiv

Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in der Gruppe der Low-Risk Tumoren mit Progress nicht vor.

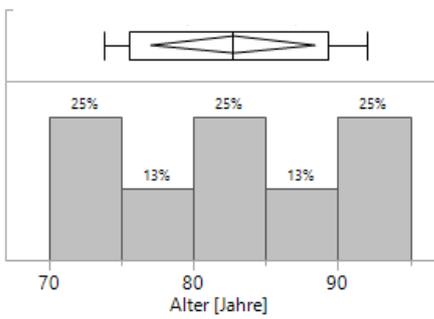
Bei Patienten ohne Lymphknotenmetastase beträgt das durchschnittliche Diagnosealter 76,9 Jahre mit einer Standardabweichung von 8 Jahren. Bei solchen mit beträgt es 82,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,8 Jahren.



Quantiles	
100.0%	maximum 95,846680356
99.5%	95,846680356
97.5%	95,846680356
90.0%	92,038877481
75.0%	quartile 80,52019165
50.0%	median 74,116358658
25.0%	quartile 72,342231348
10.0%	68,085420945
2.5%	65,585215606
0.5%	65,585215606
0.0%	minimum 65,585215606

Summary Statistics	
Mean	76,944011
Std Dev	7,9880425
Std Err Mean	2,0625037
Upper 95% Mean	81,367641
Lower 95% Mean	72,52038
N	15

Abbildung 501: Alter bei Diagnose, Low-Risk mit Progress, ohne Lymphknoten-Metastase



Quantiles	
100.0%	maximum 91,986310746
99.5%	91,986310746
97.5%	91,986310746
90.0%	91,986310746
75.0%	quartile 89,295687885
50.0%	median 82,709103354
25.0%	quartile 75,597535934
10.0%	73,804243669
2.5%	73,804243669
0.5%	73,804243669
0.0%	minimum 73,804243669

Summary Statistics	
Mean	82,769678
Std Dev	6,7560222
Std Err Mean	2,3886145
Upper 95% Mean	88,417854
Lower 95% Mean	77,121502
N	8

Abbildung 512: Alter bei Diagnose, Low-Risk mit Progress, mit Lymphknoten-Metastase

Der einzige Patient mit Fernmetastase ist 87 Jahre alt.

### 3.3.3.3 PNI

Der Vergleich von Tumoren mit, bzw. ohne perineuraler Infiltration zeigt hier einen signifikanten Unterschied: Das durchschnittliche Diagnosealter beträgt 72 Jahre mit und 81 Jahre ohne PNI.

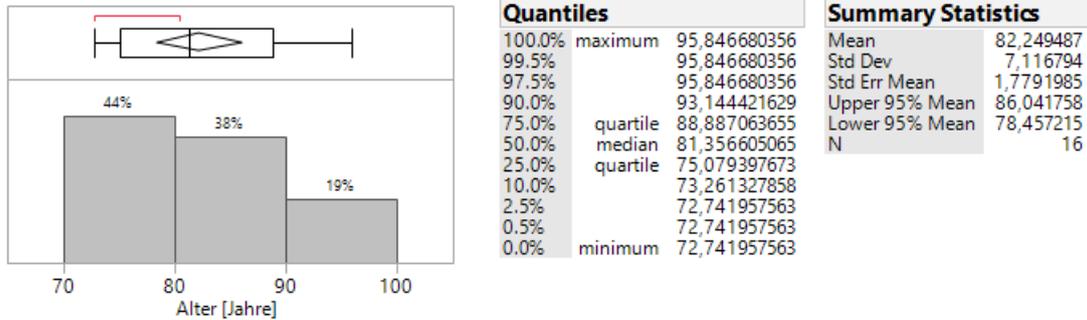


Abbildung 543: Alter bei Diagnose; Low-Risk mit Progress, ohne PNI

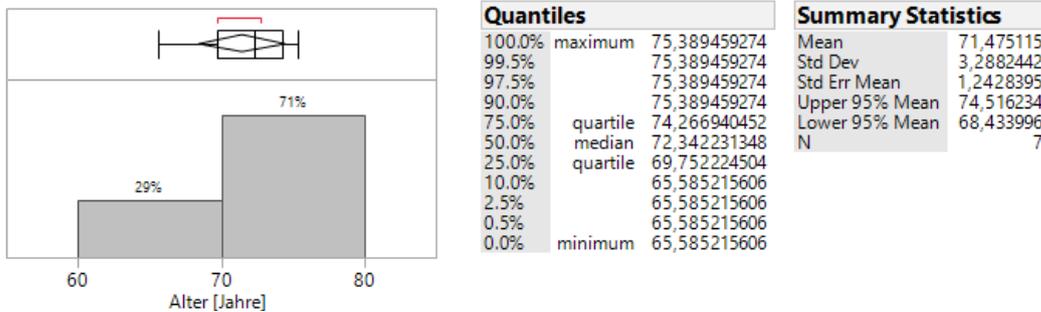


Abbildung 534: Alter bei Diagnose; Low-Risk mit Progress, mit PNI

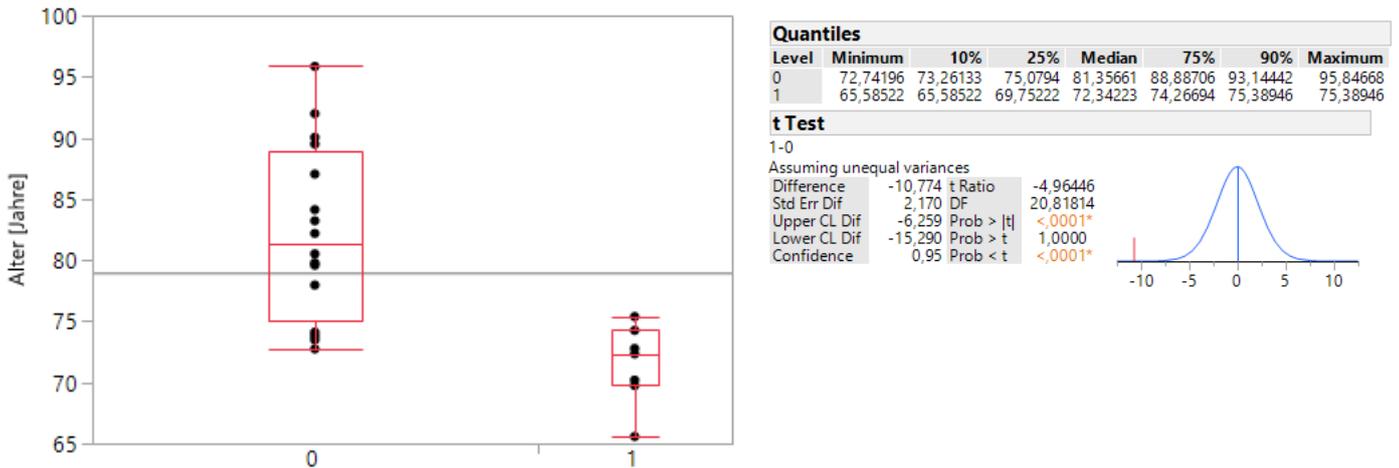


Abbildung 525: Alter bei Diagnose, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit PNI

### 3.3.4 Zusammenfassung der Altersverteilung

Das PEK zeigt sich als Tumor des höheren Lebensalters. High-Risk Tumoren mit Progress, insbesondere einem Lokalrezidiv, zeigen ein signifikant jüngeres Alter bei Diagnose. PNI ist lediglich bei den Low-Risk Tumoren mit Progress mit einem jüngeren Diagnosealter assoziiert.

### 3.4 Geschlechtsverteilung

Die Verteilung auf die Geschlechter ist in allen Gruppen ähnlich in einer Relation von ungefähr m:w = 2:1.

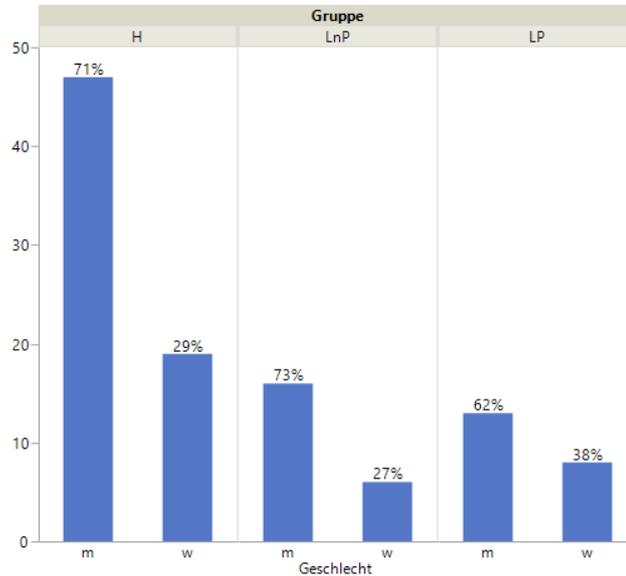


Abbildung 55: Geschlechtsverteilung nach Gruppe

#### 3.4.1 Geschlechtsverteilung bei High-Risk Tumoren

##### 3.4.1.1 Gesamt

In der Gruppe der High-Risk Patienten sind 49 der 68 (72%) Patienten männlich und 19 der 68 (28%) Patienten weiblich.

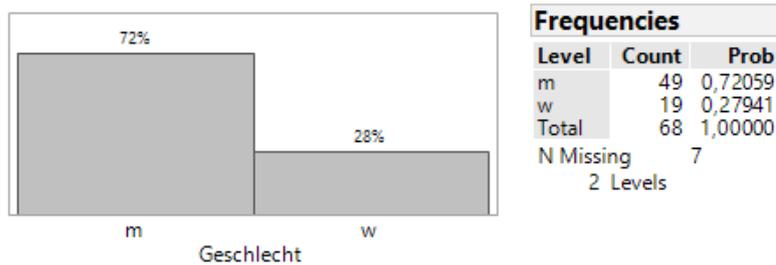


Abbildung 56: Geschlechtsverteilung, High-Risk

Es lässt sich kein deutlicher Unterschied in der Progress-freien Zeit zwischen den beiden Geschlechtern feststellen. Bei Männern beträgt die durchschnittliche Progress-freie Zeit 1,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,15 Jahren, bei Frauen beträgt sie 1,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,14 Jahren.

### 3.4.1.2 Progress

Es sind 30 von 40 (75%) Patienten ohne und 19 von 28 (68%) Patienten mit Progress männlich.

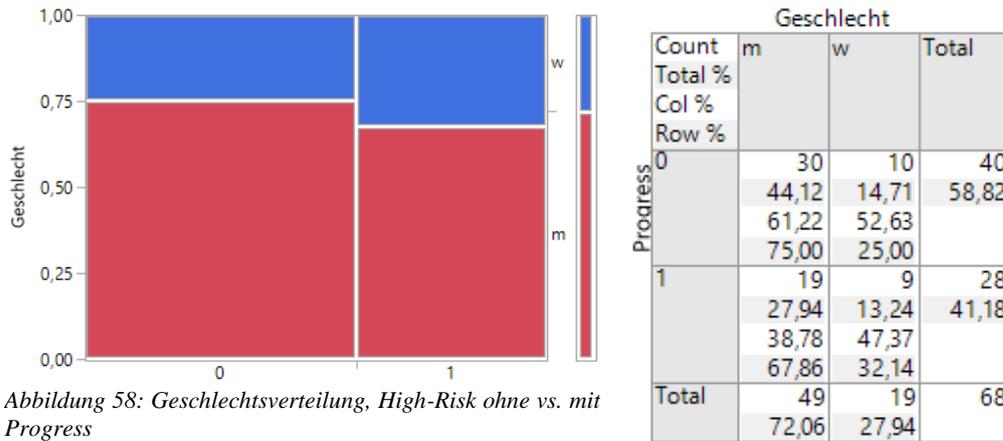


Abbildung 58: Geschlechtsverteilung, High-Risk ohne vs. mit Progress

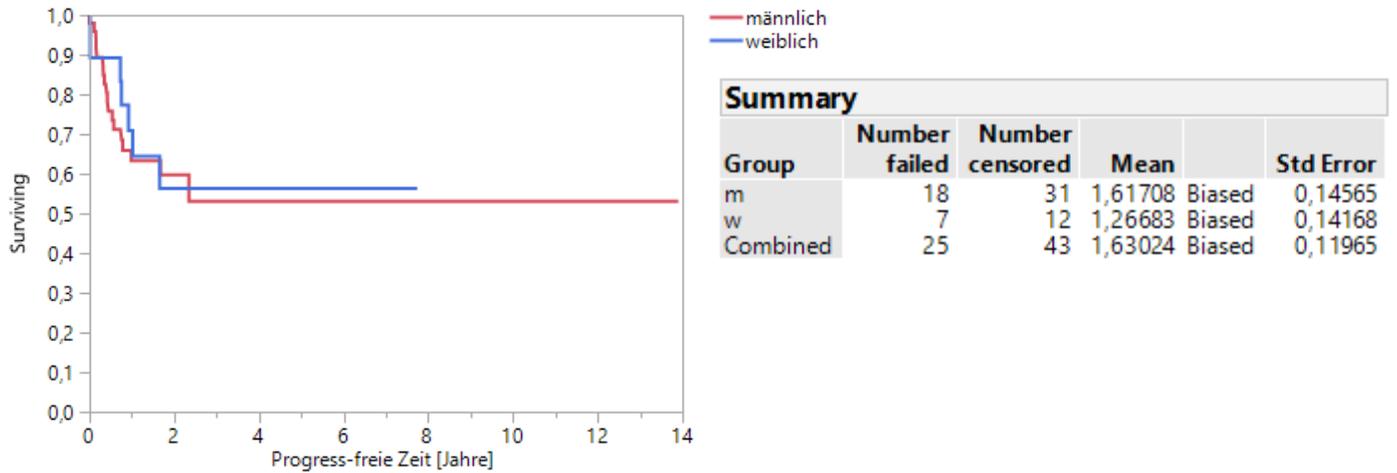


Abbildung 57: Progress-freie Zeit, High-Risk nach Geschlecht

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Es sind 33 der 49 (67%) Patienten ohne und 16 der 19 (84%) Patienten mit Lokalrezidiv männlich.

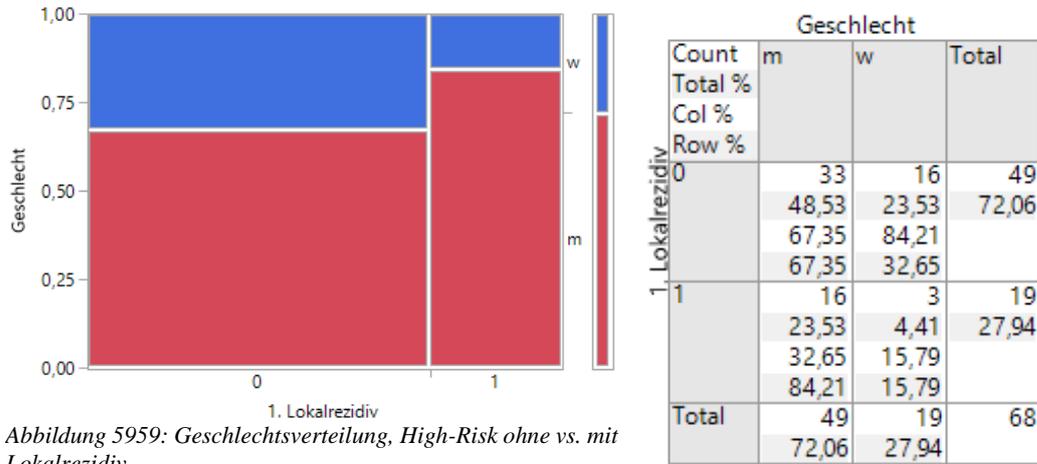


Abbildung 5959: Geschlechtsverteilung, High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

Es sind 44 der 62 (71%) Patienten ohne und 5 der 6 (83%) Patienten mit Satelliten- oder Intransit-Metastasen männlich.

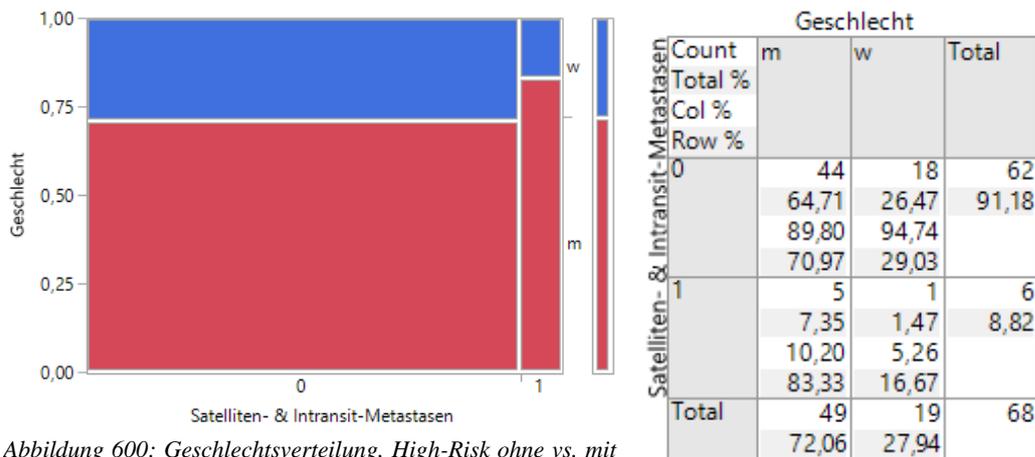


Abbildung 600: Geschlechtsverteilung, High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastasen

Es sind 41 der 55 (75%) Patienten ohne und 8 der 13 (62%) Patienten mit Lymphknoten-Metastase männlich.

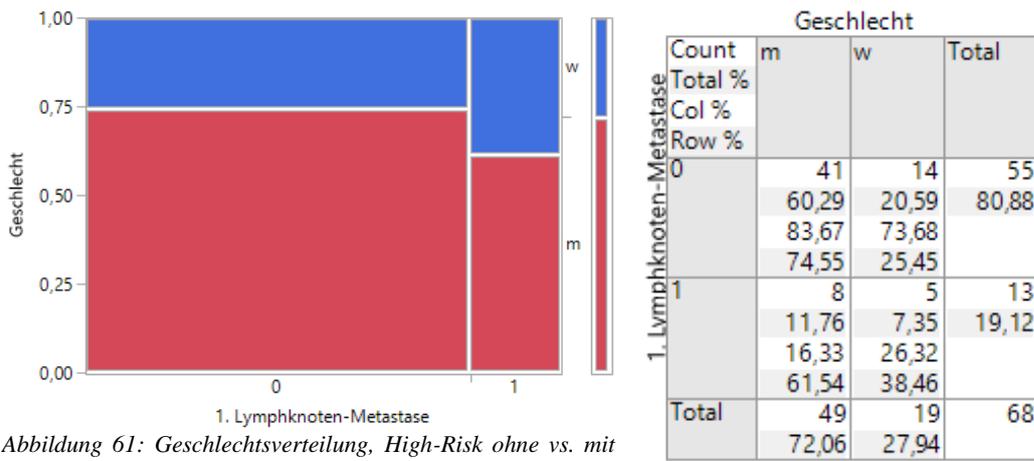


Abbildung 61: Geschlechtsverteilung, High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Die beiden Patienten mit Fernmetastase sind männlich.

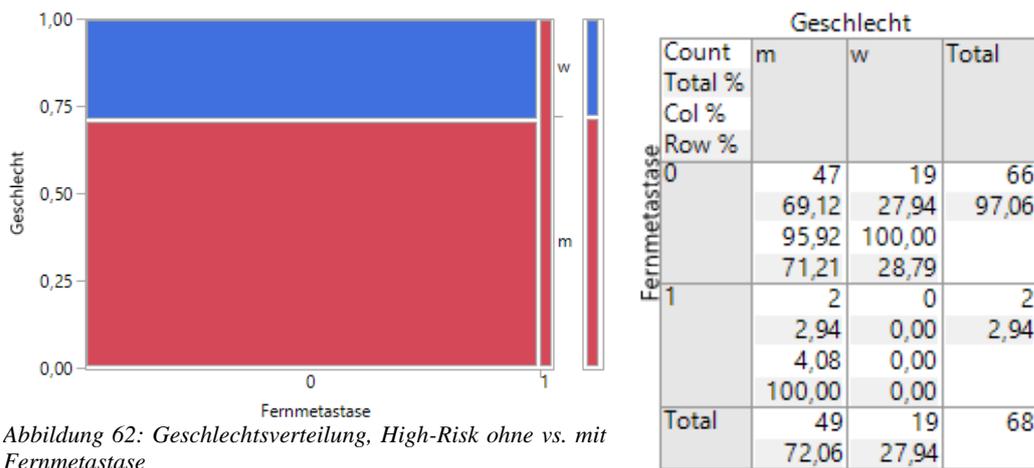


Abbildung 62: Geschlechtsverteilung, High-Risk ohne vs. mit Fernmetastase

### 3.4.1.3 PNI

In der Gruppe der High-Risk Tumoren sind 37 der 54 (69%) Patienten mit und 11 der 13 (85%) Patienten ohne PNI männlich.

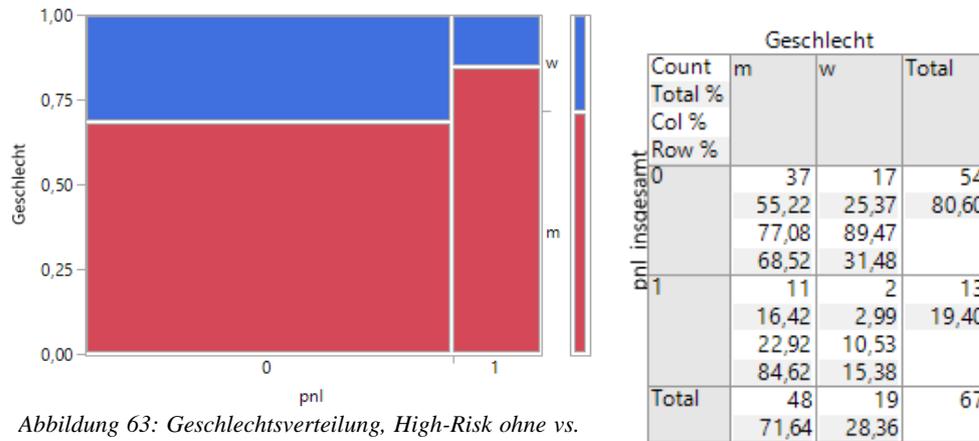


Abbildung 63: Geschlechtsverteilung, High-Risk ohne vs. mit PNI

### 3.4.2 Geschlechtsverteilung bei Low-Risk Tumoren ohne Progress

In der Gruppe der Low-Risk Patienten ohne Progress sind 16 von 22 (73%) Patienten männlich.

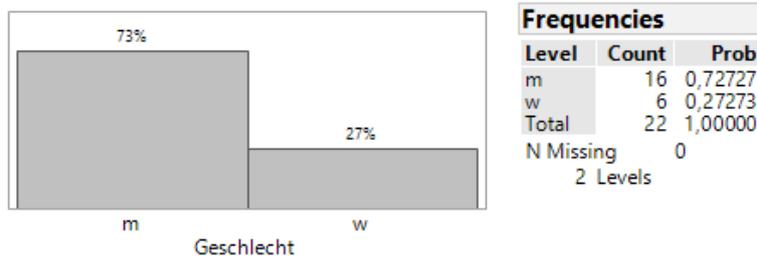


Abbildung 64: Geschlechtsverteilung, Low-Risk ohne Progress

### 3.4.3 Geschlechtsverteilung bei Low-Risk Tumoren mit Progress

#### 3.4.3.1 Gesamt

In der Gruppe der Low-Risk Patienten mit Progress sind 14 der 23 (61%) Patienten männlich.

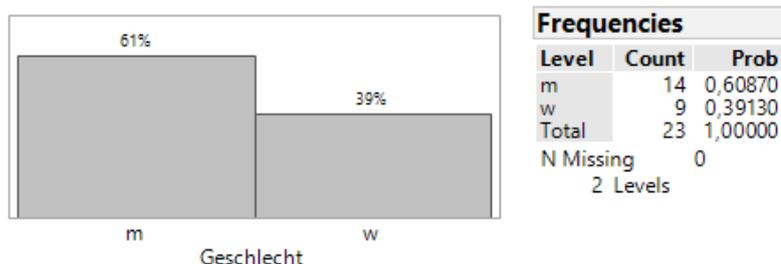


Abbildung 65: Geschlechtsverteilung, Low-Risk mit Progress

Die durchschnittliche Zeit, bis Progress auftritt, beträgt bei männlichen Patienten 2,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,6 Jahren. Bei Frauen beträgt sie 2,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,4 Jahren.

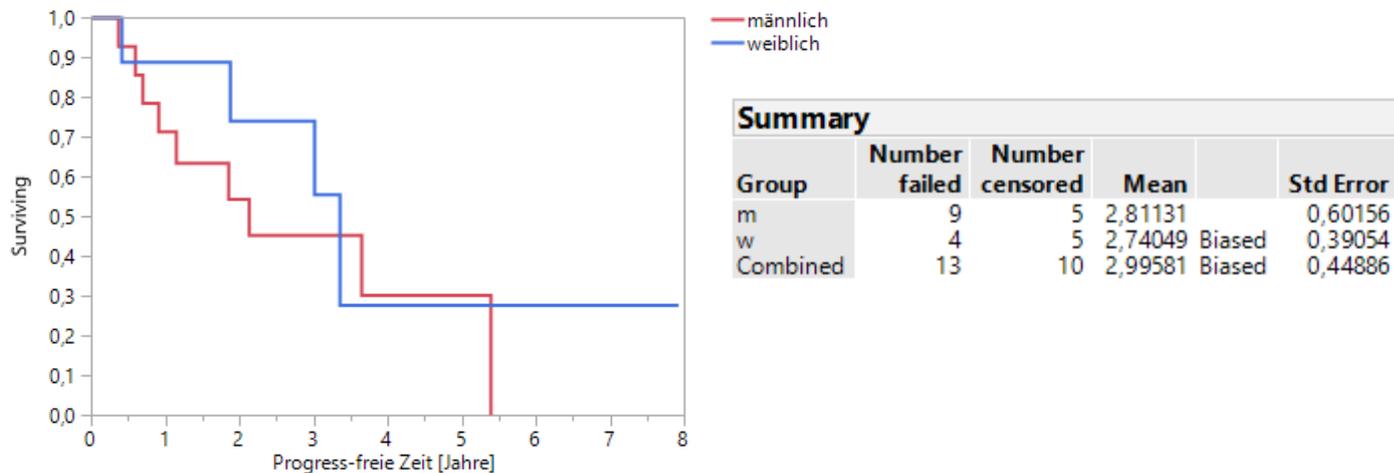


Abbildung 66: Progress-freie Zeit, Low-Risk mit Progress, nach Geschlecht

### 3.4.3.2 Progress

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Es sind 3 der 5 (60%) Patienten ohne und 11 der 18 (61%) Patienten mit Lokalrezidiv männlich.

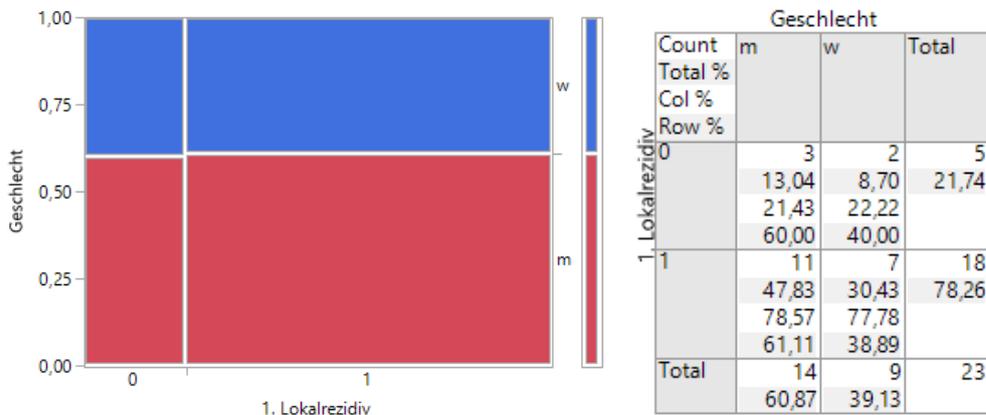


Abbildung 67: Geschlechtsverteilung, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lokalrezidiv

Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in dieser Gruppe nicht vor.

Es sind 9 der 15 (60%) Patienten ohne und 5 der 8 (63%) Patienten mit Lymphknoten-Metastase männlich.

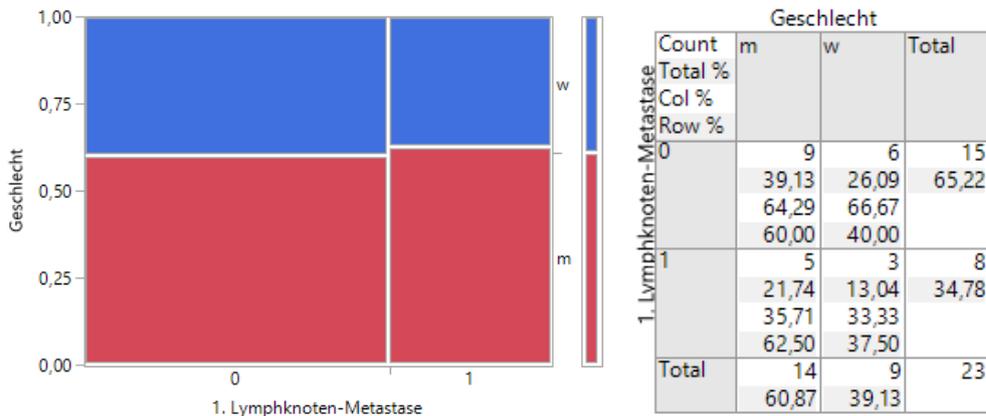


Abbildung 68: Geschlechtsverteilung, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Der einzige Patient mit Fernmetastase ist männlich.

### 3.4.3.3 PNI

10 der 16 (63%) Patienten ohne und 4 der 7 (57%) Patienten mit perineuraler Infiltration sind männlich.

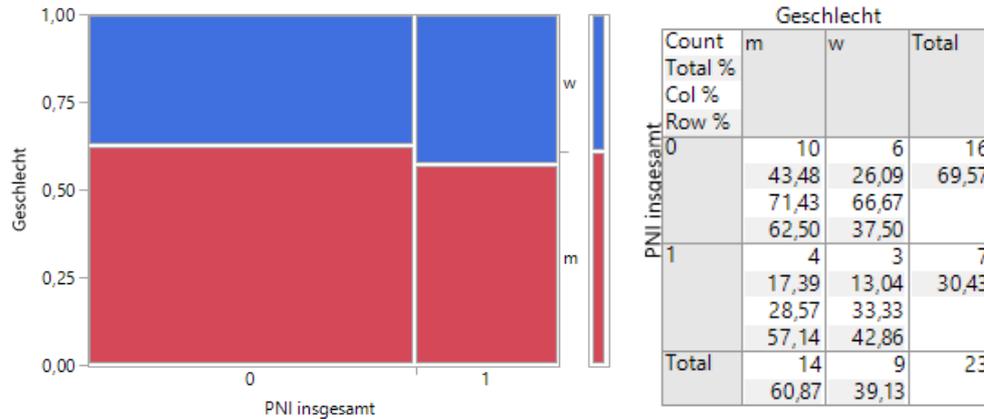


Abbildung 69: Geschlechtsverteilung, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit PNI

### 3.4.4 Zusammenfassung der Geschlechtsverteilung

Das PEK zeigt sich als ein Tumor des Mannes. Es können keine weiteren Zusammenhänge festgestellt werden.

## 3.5 Immunsuppression

### 3.5.1 Immunsuppression bei High-Risk Tumoren

#### 3.5.1.1 Gesamt

In der Gruppe der High-Risk Tumoren liegt bei 23 der 68 (34%) Patienten eine Immunsuppression vor.

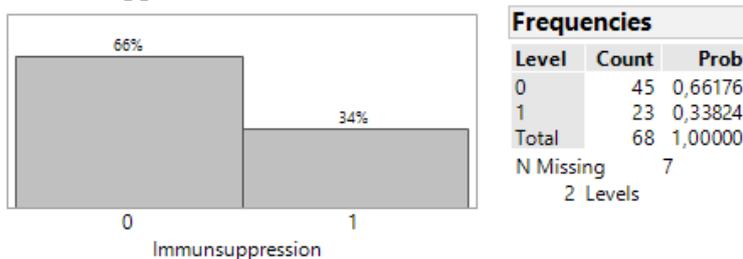


Abbildung 70: Immunsuppression, High-Risk

Die durchschnittliche Zeit, bis es zu Progress kommt, beträgt bei Patienten ohne Immunsuppression 1,2 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,09 Jahren. Bei solchen mit beträgt sie 1,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,2 Jahren.

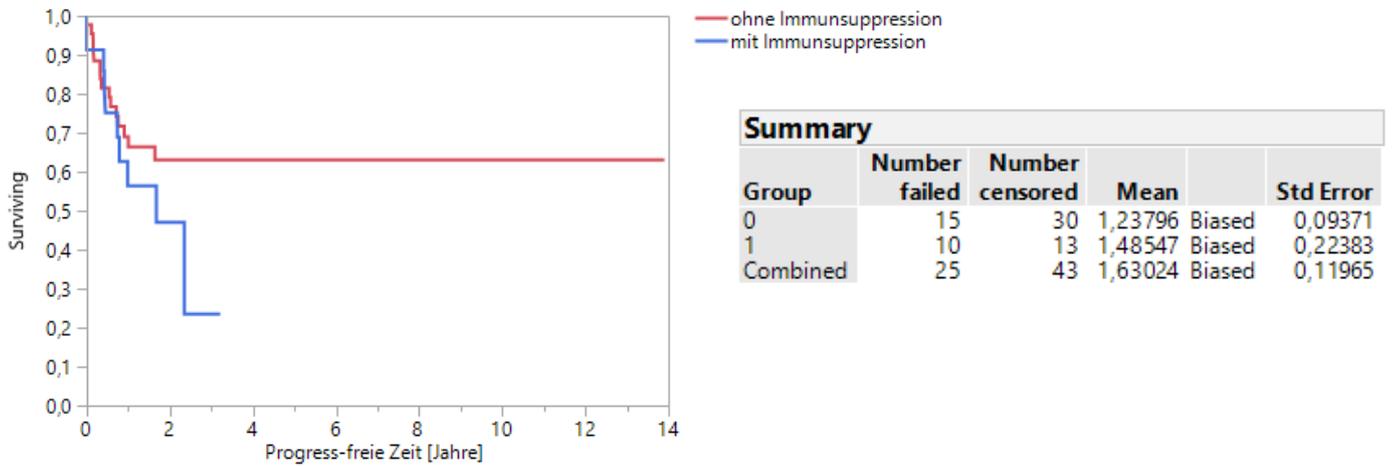


Abbildung 71: Progress-freie Zeit, High-Risk mit vs. ohne Immunsuppression

### 3.5.1.2 Progress

In der Gruppe der High-Risk Tumoren liegt bei 10 der 30 (33%) Patienten mit und bei 16 der 29 (35,6%) Patienten ohne Progress eine Immunsuppression vor.

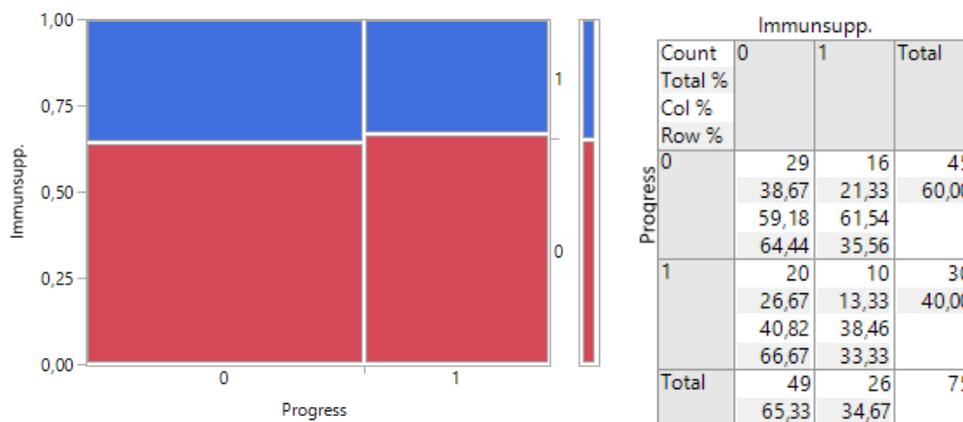


Abbildung 72: Immunsuppression, High-Risk ohne vs. mit Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei 15 der 49 (31%) Patienten ohne und bei 8 der 19 (42%) Patienten mit Lokalrezidiv liegt eine Immunsuppression vor.

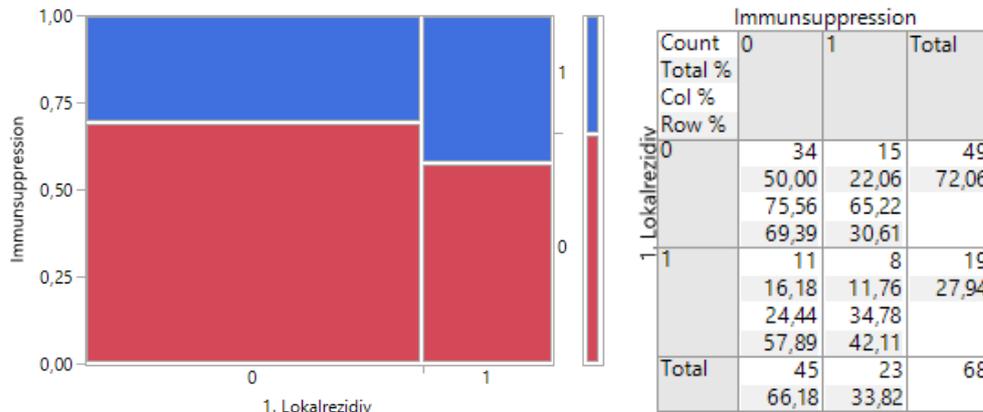


Abbildung 73: Immunsuppression, High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

Bei 21 der 62 (34%) Patienten ohne und bei 2 der 6 (33%) Patienten mit Satelliten- oder Intransit-Metastase liegt eine Immunsuppression vor.

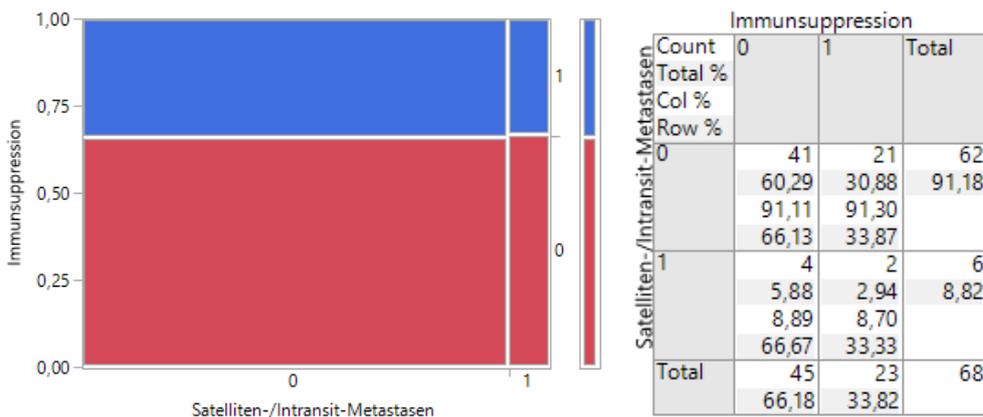


Abbildung 74: Immunsuppression, High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastase

Bei 17 der 55 (31%) Patienten ohne und bei 6 der 13 (46%) Patienten mit Lymphknoten-Metastase liegt eine Immunsuppression vor.

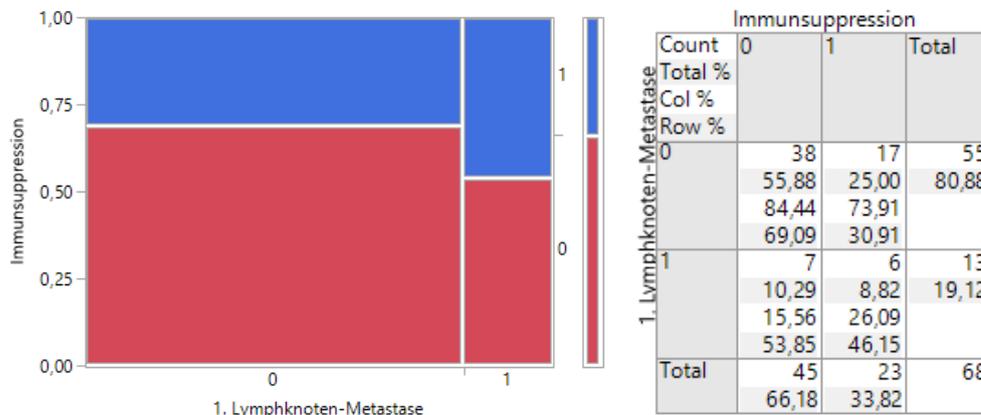


Abbildung 75: Immunsuppression, High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Bei keinem der beiden Patienten mit Fernmetastase liegt eine Immunsuppression vor.

### 3.5.1.3 PNI

Es liegt bei 19 der 54 (35%) Patienten ohne und bei 4 der 13 (31%) Patienten mit perineuraler Infiltration eine Immunsuppression vor.

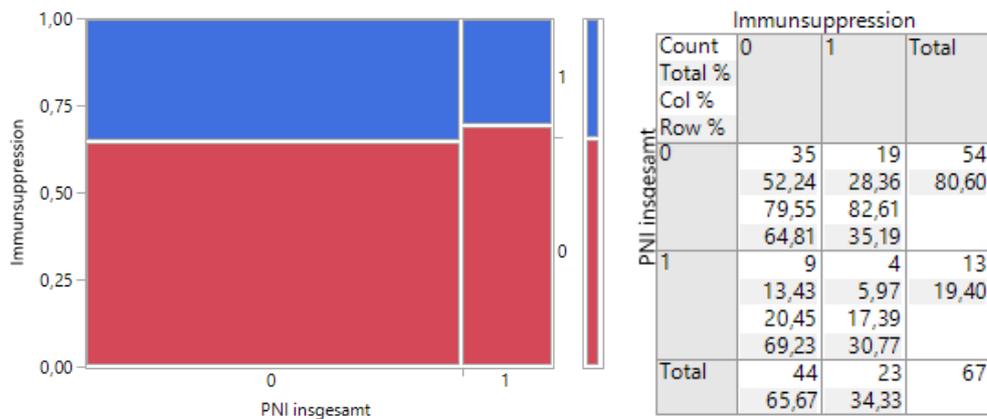


Abbildung 76: Immunsuppression, High-Risk ohne vs. mit PNI

### 3.5.2 Immunsuppression bei Low-Risk Tumoren ohne Progress

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren ohne Progress liegt bei 7 der 22 (32%) Patienten eine Immunsuppression vor.

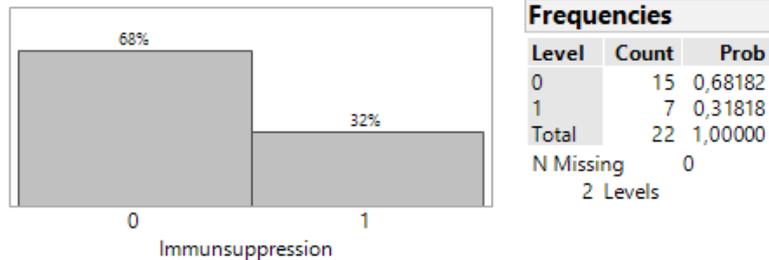


Abbildung 77: Immunsuppression, Low-Risk ohne Progress

### 3.5.3 Immunsuppression bei Low-Risk Tumoren mit Progress

#### 3.5.3.1 Gesamt

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren mit Progress liegt bei 6 der 21 (29%) Patienten eine Immunsuppression vor.

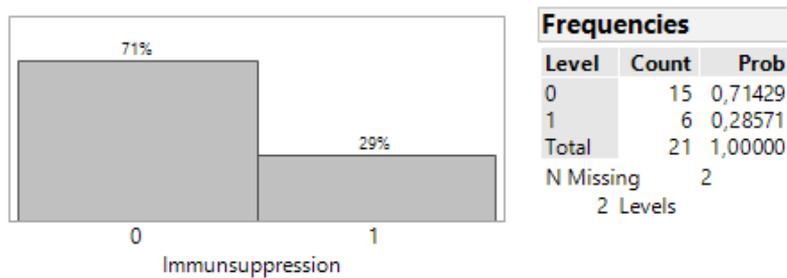


Abbildung 78: Immunsuppression, Low-Risk mit Progress

Die durchschnittliche Zeit, bis es zu Progress kommt, beträgt bei Patienten ohne Immunsuppression 2,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,3 Jahren. Bei solchen mit Immunsuppression beträgt sie 3,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,1 Jahren.

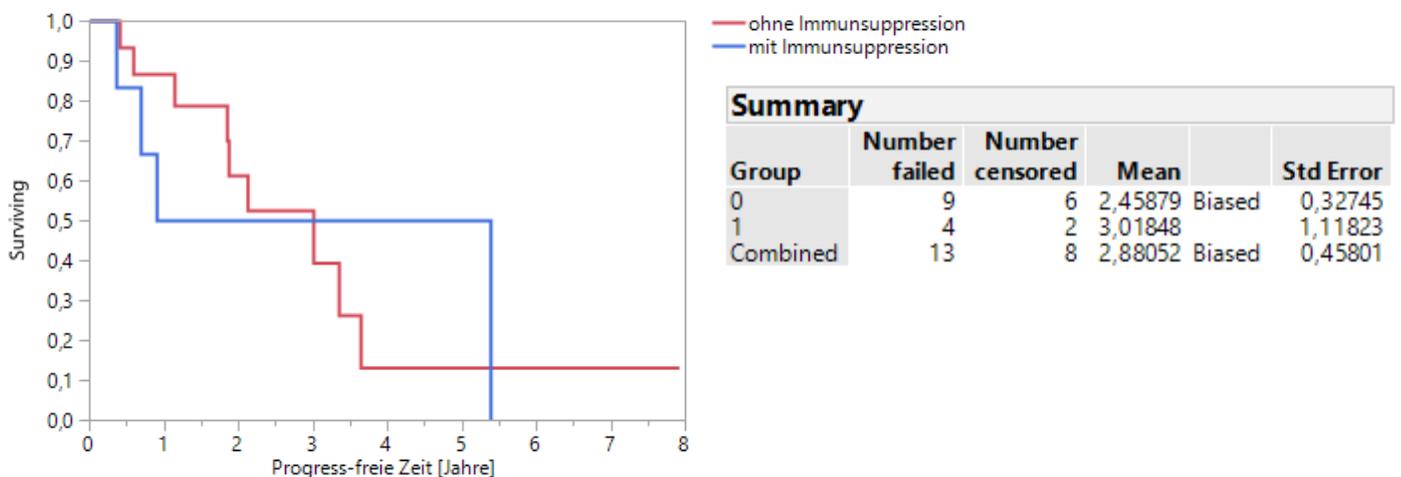


Abbildung 79: Progress-freie Zeit, Low-Risk mit Progress, mit vs. ohne Immunsuppression

### 3.5.3.2 Progress

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei 2 der 5 (40%) Patienten ohne und bei 4 der 16 (25%) Patienten mit Lokalrezidiv liegt eine Immunsuppression vor.

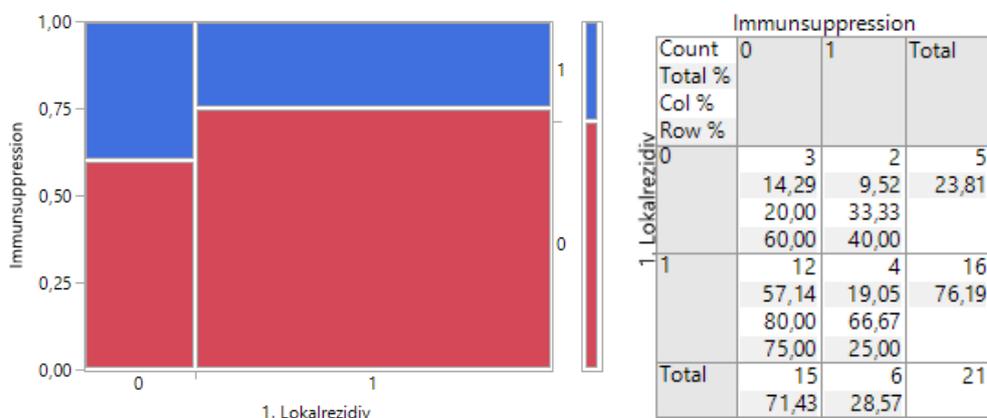


Abbildung 80: Immunsuppression, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lokalrezidiv

Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in dieser Gruppe nicht vor.

Bei 3 der 13 (23%) Patienten ohne und bei 3 der 8 (38%) Patienten mit Lymphknoten-Metastasen liegt eine Immunsuppression vor.

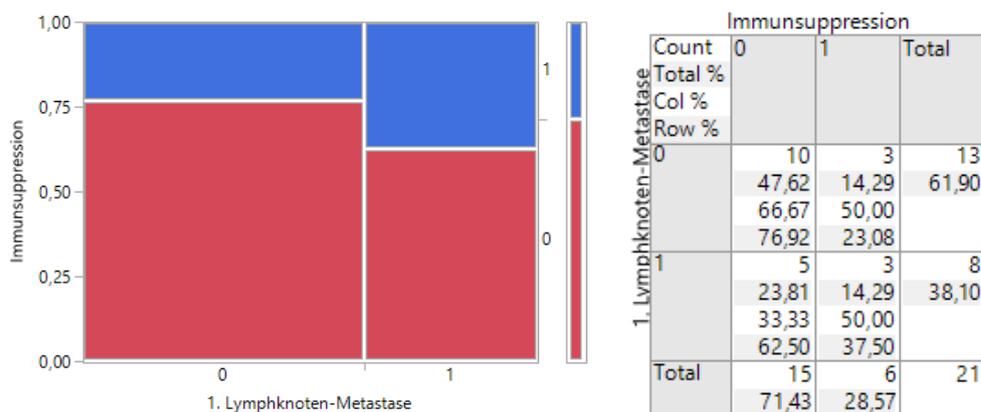


Abbildung 81: Immunsuppression, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Bei dem einzigen Patienten mit Fernmetastase liegt eine Immunsuppression vor.

### 3.5.3.3 PNI

Bei 2 der 14 (14%) Patienten ohne und bei 3 der 7 (57%) Patienten mit perineuraler Infiltration liegt eine Immunsuppression vor.



Abbildung 82: Immunsuppression, Low-Risk mit Progress, ohn vs. mit PNI

### 3.5.4 Zusammenfassung der Immunsuppression

In allen Gruppen besteht bei etwa 1/3 der Tumoren eine Immunsuppression. Es lassen sich allerdings keine weiteren Zusammenhänge beobachten.

### 3.6 Lokalisation der PNI nach 3D Histologie (Mitte, Rand und Basis)

#### 3.6.1 Lokalisation der PNI bei High-Risk Tumoren

##### 3.6.1.1 Gesamt

In der Gruppe der High-Risk Tumoren findet sich perineurale Infiltration in allen drei Schnittarten etwa gleich häufig.

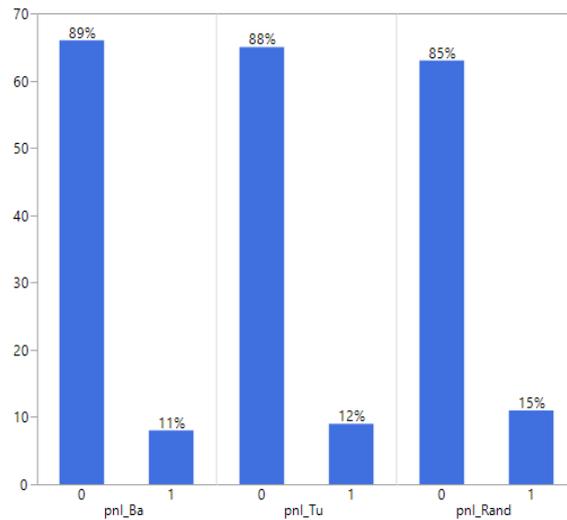


Abbildung 83: Lokalisation der PNI nach 3D Histologie; High-Risk

Die durchschnittliche Zeit, bis es zu Progress kommt, beträgt bei Tumoren mit perineuraler Infiltration im Rand-Schnitt 0,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,1 Jahren. Bei solchen ohne beträgt sie 1,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,1 Jahren. Dieser Unterschied stellt sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant heraus.

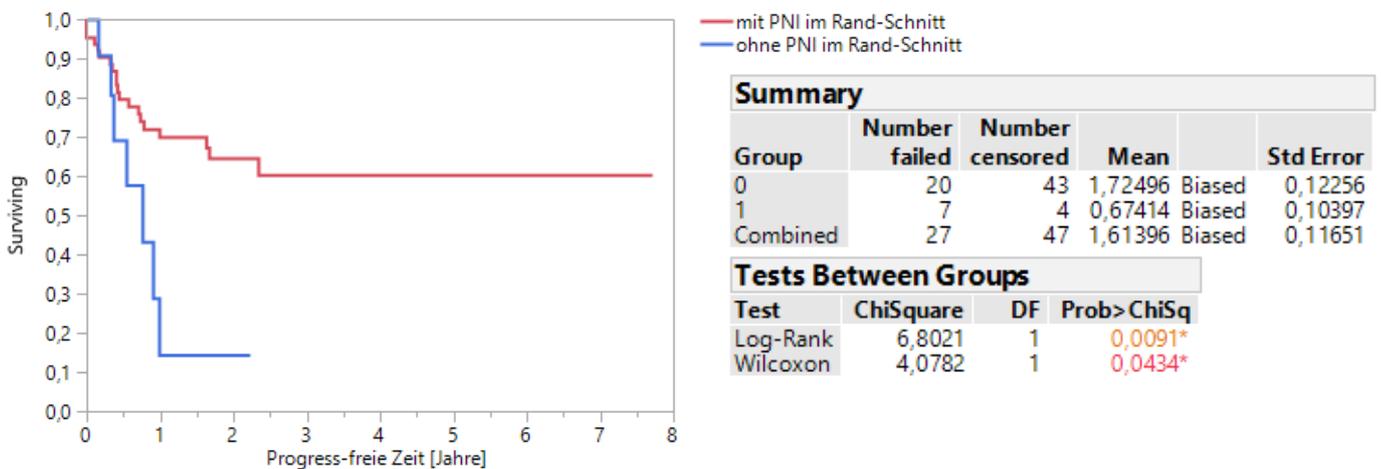


Abbildung 84: Progress-freie Zeit, High-Risk mit vs. ohne PNI im Rand-Schnitt

Die durchschnittliche Zeit, bis es zu Progress kommt, beträgt bei Tumoren mit perineuraler Infiltration im Tumormitte-Schnitt 0,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,1 Jahren. Bei solchen ohne beträgt sie 1,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,1 Jahren.

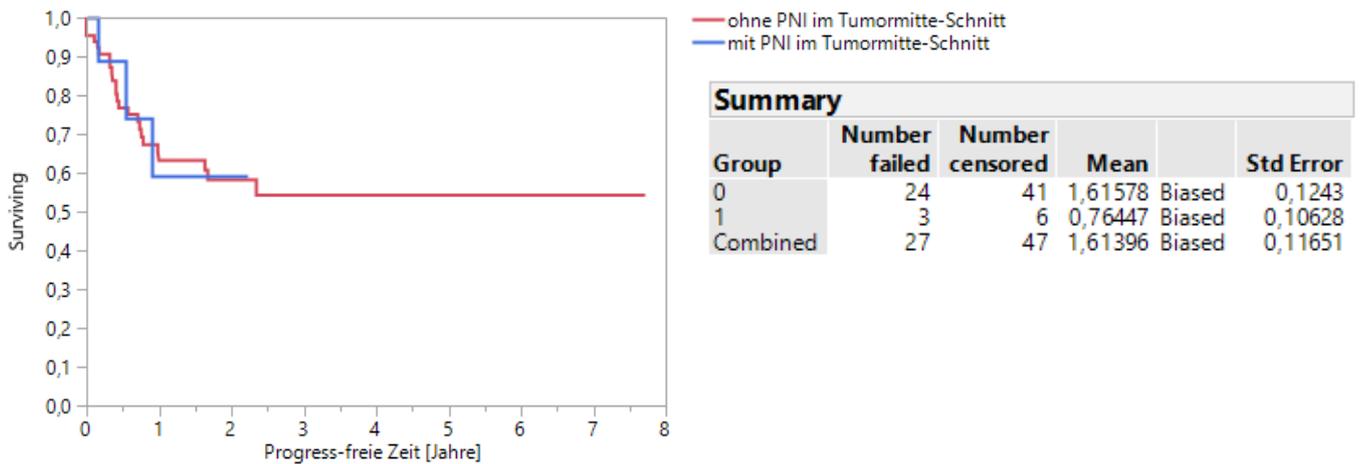


Abbildung 85: Progress-freie Zeit, High-Risk mit vs. ohne PNI im Tumormitte-Schnitt

Die durchschnittliche Zeit, bis es zu Progress kommt beträgt bei Tumoren mit perineuraler Infiltration im Tumor-Basis-Schnitt 0,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,1 Jahren. Bei solchen ohne beträgt sie 1,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,1 Jahren. Dieser Unterschied stellt sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant heraus.

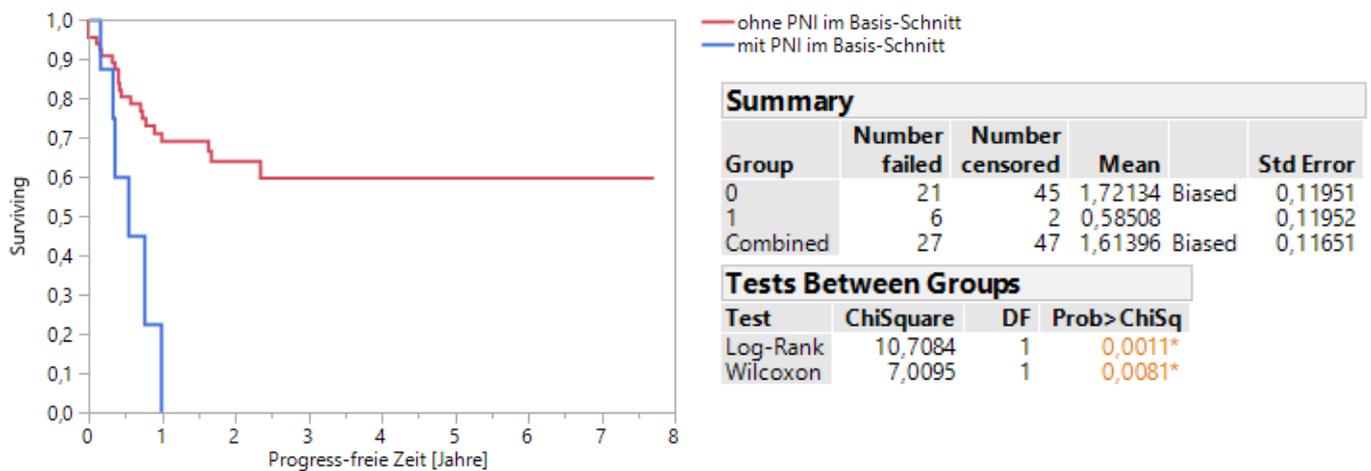


Abbildung 86: Progress-freie Zeit, High-Risk mit vs. ohne PNI im Basis-Schnitt

### 3.6.1.2 Progress

Bei Tumoren mit Progress findet sich perineurale Infiltration häufiger im Basis- und Rand-Schnitt (21%, bzw. 14%), während sie bei solchen ohne häufiger im Tumor-Mitte Präparat zu finden ist (13%).

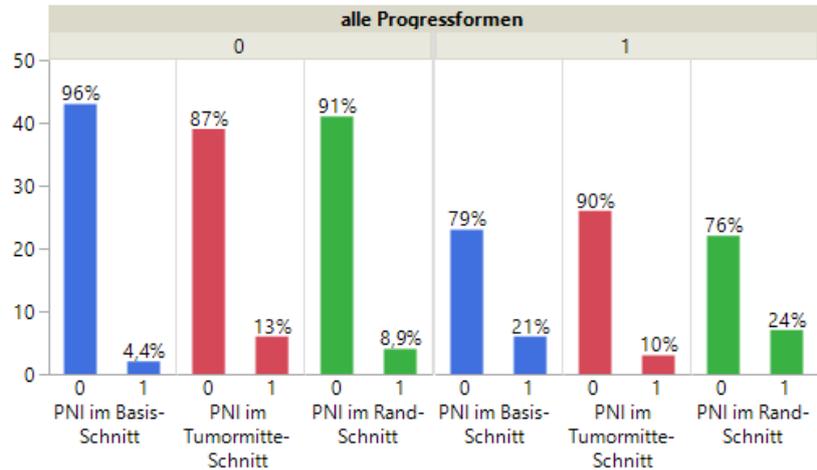


Abbildung 87: Lokalisation der PNI nach 3D Histologie, High-Risk ohne vs. mit Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei Tumoren ohne Lokalrezidiv findet sich perineurale Infiltration am häufigsten im Tumormitte- und Rand-Schnitt (je 11%), während sie bei solchen mit häufiger im Rand- und Basis-Schnitt auftritt (24% und 19%)

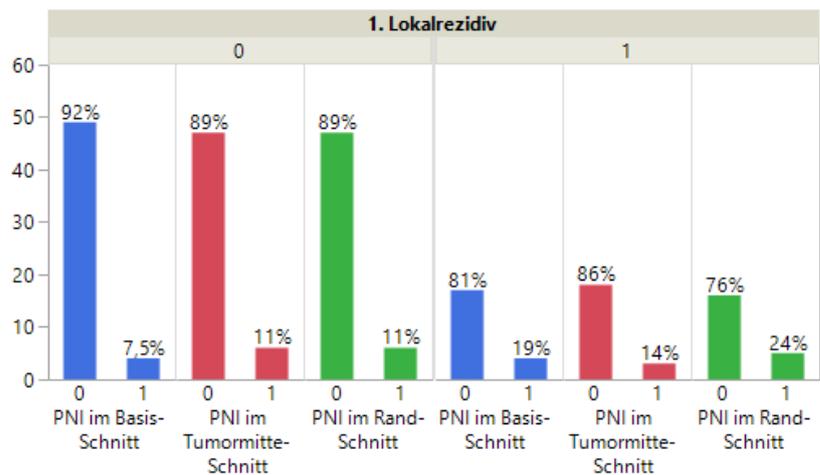


Abbildung 88: PNI-Lokalisation, High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

Bei Tumoren ohne Satelliten- oder Intransit-Metastase findet sich perineurale Infiltration am häufigsten im Rand-Schnitt (14%), während sie bei solchen mit am häufigsten im Basis-Schnitt auftritt (40%).

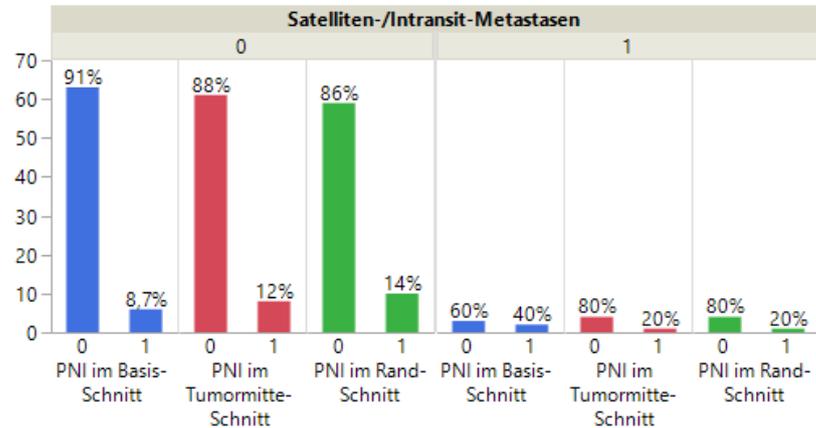


Abbildung 89: PNI-Lokalisation, High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastase

Bei Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase findet sich perineurale Infiltration am häufigsten im Tumormitte-Schnitt (15%), während sie bei solchen mit am häufigsten im Basis- und Rand-Schnitt (je 36%) und überhaupt nicht im Tumormitte-Schnitt auftritt.

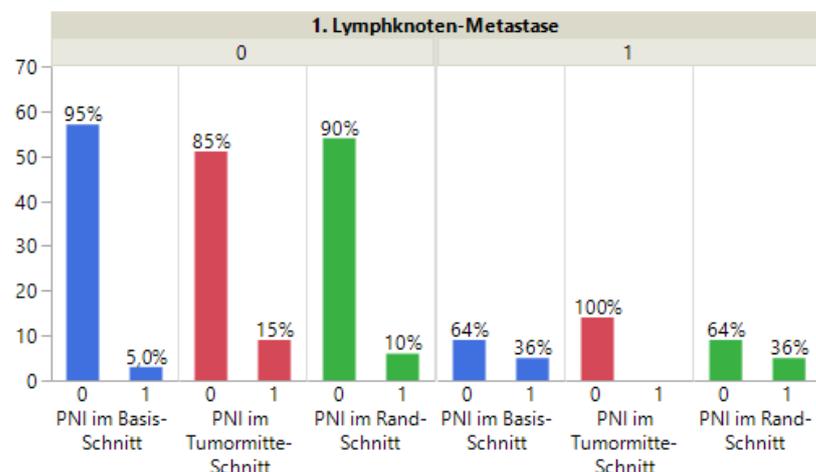


Abbildung 90: PNI-Lokalisation, High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Bei den beiden Patienten mit Fernmetastase findet sich perineurale Infiltration bei beiden im Basis-Schnitt und bei einem im Rand-Schnitt. Keiner von beiden weist perineurale Infiltration im Tumormitte-Schnitt auf.

### 3.6.2 Lokalisation der PNI bei Low-Risk Tumoren ohne Progress

In der Gruppe der Low-Risk Patienten ohne Progress kommt perineurale Infiltration nicht vor.

### 3.6.3 Lokalisation der PNI bei Low-Risk Tumoren mit Progress

#### 3.6.3.1 Gesamt

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren mit Progress kommt perineurale Infiltration am häufigsten in Basis-Schnitten vor (17%), gefolgt von Rand- (8,7%) und Tumormitte-Schnitten (4,3%).

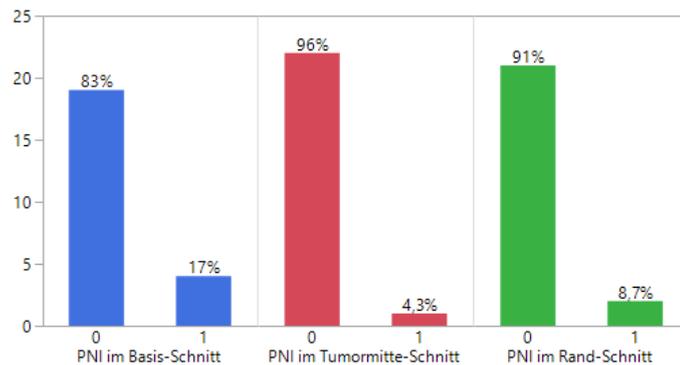


Abbildung 91: PNI-Lokalisation, Low-Risk mit Progress

Die durchschnittliche Zeit, bis es zu Progress kommt, beträgt bei dem einzigen Tumor mit perineuraler Infiltration im Rand-Schnitt 0,9 Jahre. Bei Tumoren ohne beträgt sie 3,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,5 Jahren.

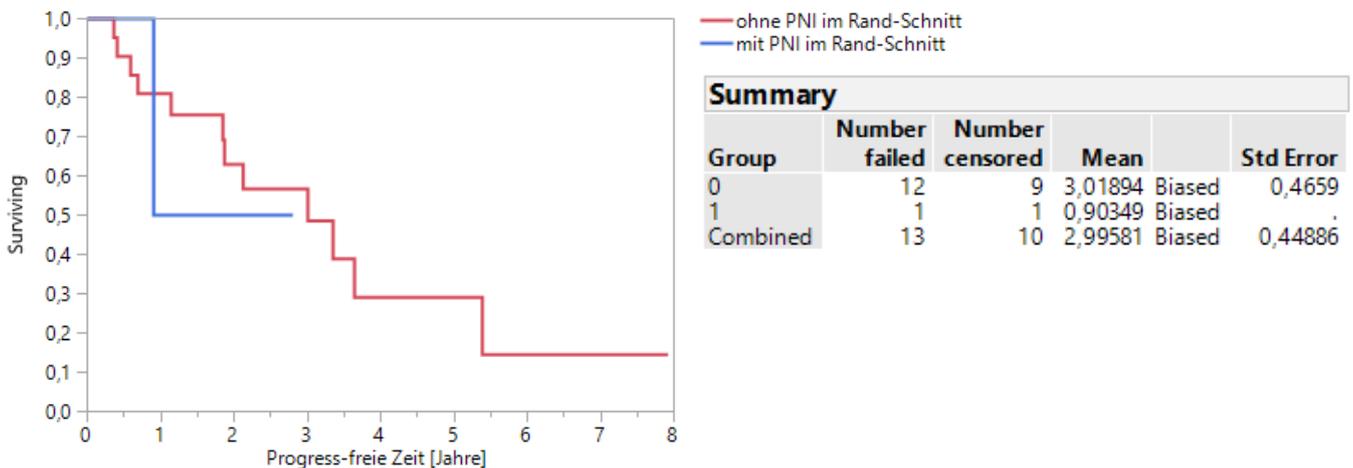


Abbildung 92: Progress-freie Zeit, Low-Risk mit Progress, mit vs. ohne PNI im Rand-Schnitt

Bei dem einzigen Tumor mit perineuraler Infiltration im Tumormitte-Schnitt ist kein Progress dokumentiert. Bei Tumoren ohne beträgt sie 2,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,4 Jahren.

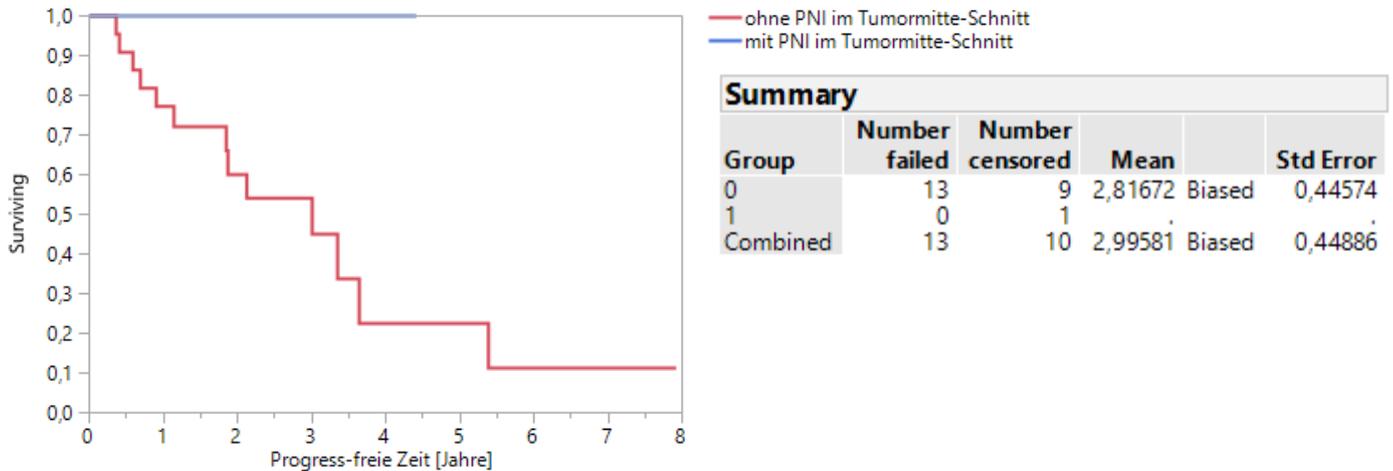


Abbildung 93: Progress-freie Zeit, Low-Risk mit Progress, mit vs. ohne PNI im Tumormitte-Schnitt

Die durchschnittliche Zeit, bis es zu Progress kommt, beträgt bei Tumoren mit perineuraler Infiltration im Basis-Schnitt 4,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,7 Jahren. Bei solchen ohne beträgt sie 2,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,3 Jahren.

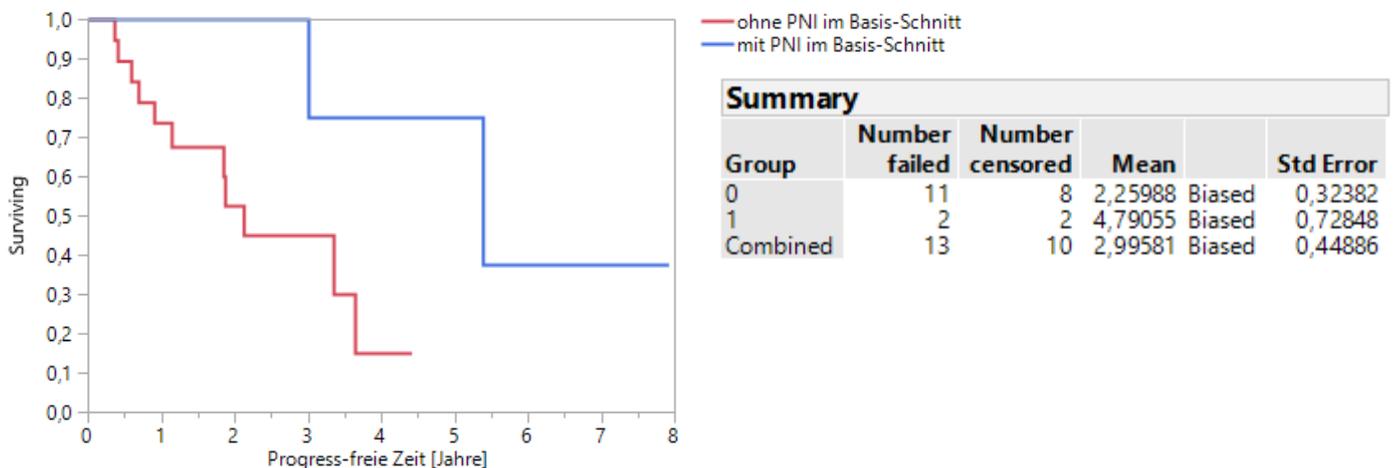


Abbildung 94: Progress-freie Zeit, Low-Risk mit Progress, mit vs. ohne PNI im Basis-Schnitt

### 3.6.3.2 Progress

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei Tumoren mit Lokalrezidiv findet sich perineurale Infiltration in allen Schnitten, am häufigsten im Basis-Schnitt (17%). Bei solchen ohne findet sie sich nur im Basis-Schnitt (20%).

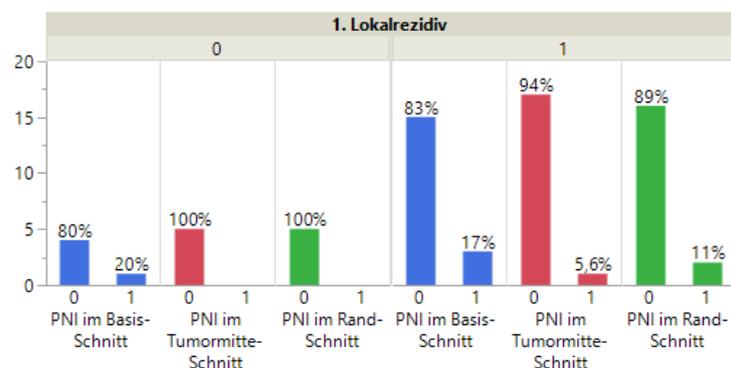


Abbildung 95: PNI-Lokalisation, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lokalrezidiv

Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in dieser Gruppe nicht vor.

Bei Tumoren mit Lymphknoten-Metastase findet sich perineurale Infiltration nur im Basis-Schnitt (13%). Bei solchen ohne findet sie sich in allen Schnitten, am häufigsten ebenfalls im Basis-Schnitt (20%).

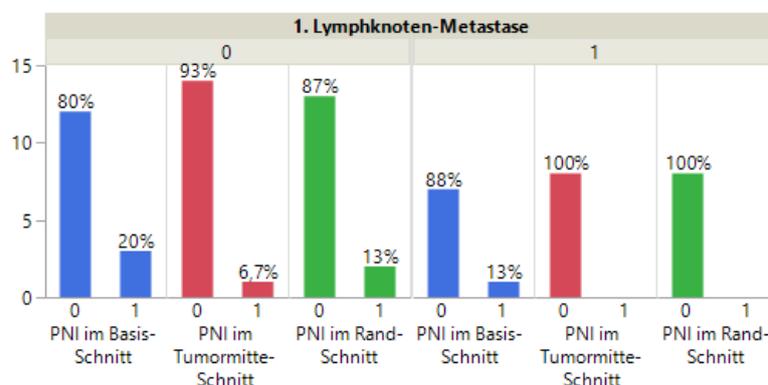


Abbildung 96: PNI-Lokalisation, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Der einzige Patient mit Fernmetastase weist keine perineurale Infiltration auf.

### 3.6.4 Zusammenfassung der Lokalisation der PNI nach 3D Histologie

Bei High-Risk Tumoren findet sich PNI in allen drei Schnitttypen etwa gleich häufig. Die Lokalisation im Rand-Schnitt ist hier mit einer kürzeren Progress-freien Zeit assoziiert. Bei Low-Risk Tumoren mit Progress findet sich PNI am häufigsten im Basisschnitt. Es lassen sich keine weiteren Zusammenhänge beobachten.

## 3.7 Dokumentation in der klinischen Routine

### 3.7.1 Dokumentation in der klinischen Routine bei High-Risk Tumoren

#### 3.7.1.1 Gesamt

In der Gruppe der High-Risk Tumoren wurden bei 12 von 74 (16%) Tumoren perineurale Infiltration festgestellt, die in Arztbriefen und Histologie-Berichten nicht als solche vermerkt war. Bei 5 der 74 (7%) Tumoren konnte die in Arztbriefen oder Histologie-Berichten beschriebene perineurale Infiltration nicht bestätigt werden.

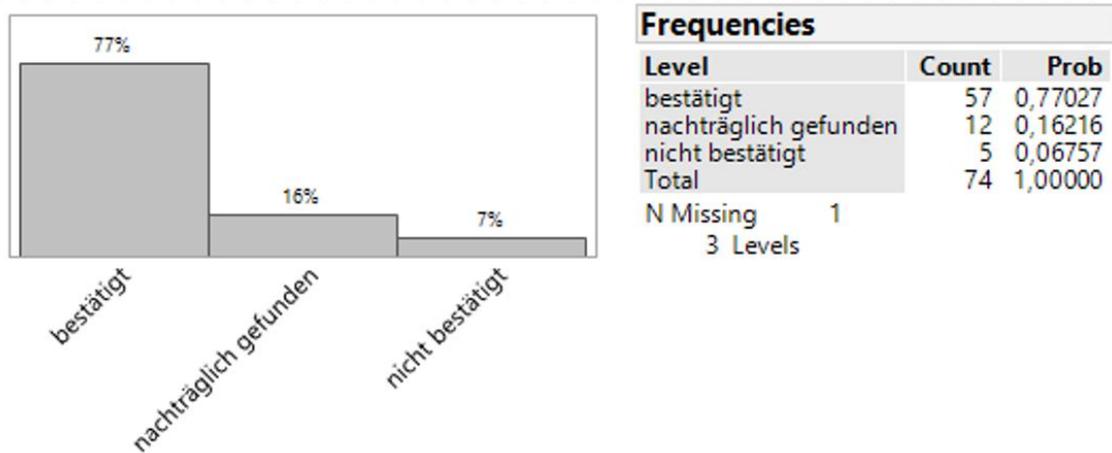


Abbildung 97: Dokumentation von PNI in der klinischen Routine, High-Risk

Bei Tumoren, bei denen das in Arztbriefen und Histologie-Berichten beschriebene Vorhandensein oder Fehlen von perineuraler Infiltration bestätigt werden konnte, beträgt die durchschnittliche Progress-freie Zeit 1,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,1 Jahren. Bei Tumoren, bei denen nachträglich perineurale Infiltration festgestellt wurde, beträgt sie 0,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,1 Jahren und bei Patienten, bei denen die beschriebene perineurale Infiltration nicht bestätigt werden konnte, beträgt sie 0,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,1 Jahren. Dieser Unterschied erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant heraus.

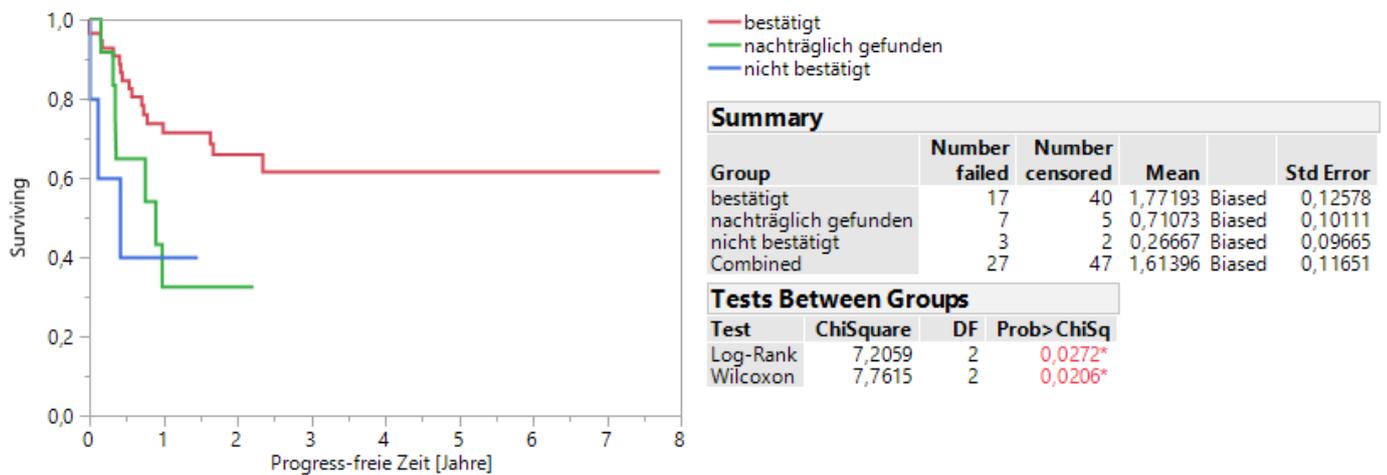


Abbildung 98: Progress-freie Zeit, High-Risk nach Dokumentation von PNI in der klinischen Routine

### 3.7.1.2 Progress

In der Gruppe der High-Risk Tumoren ohne Progress wurde bei 5 der 45 (11%) Tumoren nachträglich perineurale Infiltration festgestellt, bei 2 der 45 (4,4%) Tumoren konnte die beschriebene perineurale Infiltration nicht bestätigt werden. In der Gruppe der High-Risk Tumoren mit Progress wurde bei 7 der 29 (24%) Tumoren nachträglich perineurale Infiltration festgestellt, bei 3 der 29 (10%) Tumoren konnte die beschriebene perineurale Infiltration nicht bestätigt werden.

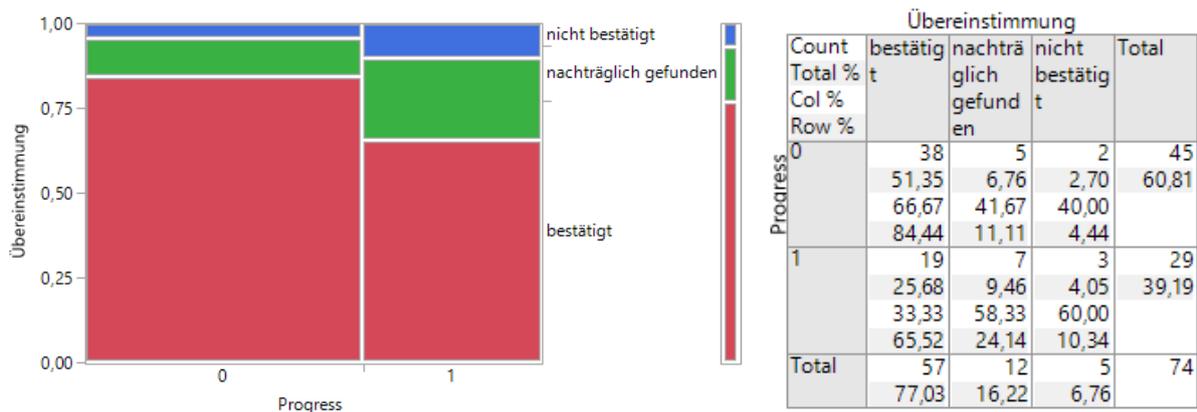


Abbildung 99: Dokumentation von PNI in der klinischen Routine, High-Risk ohne vs. mit Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei Tumoren ohne Lokalrezidiv wurde bei 6 der 53 (11%) Tumoren nachträglich perineurale Infiltration festgestellt, bei 2 der 53 (4%) Tumoren konnte die beschriebene perineurale Infiltration nicht bestätigt werden. In der Gruppe mit Lokalrezidiv wurde bei 6 der 21 (29%) Tumoren nachträglich perineurale Infiltration festgestellt, bei 3 der 21 (14%) Tumoren konnte die beschriebene perineurale Infiltration nicht bestätigt werden.

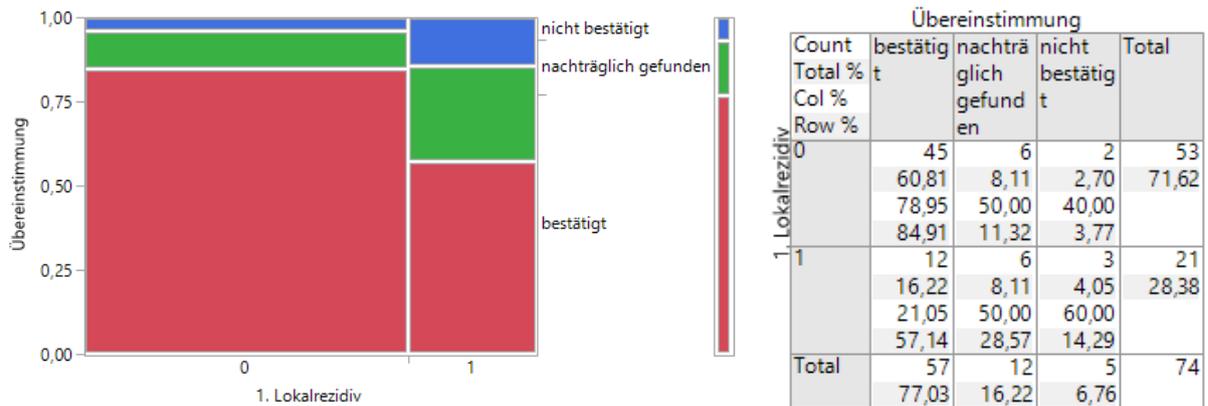


Abbildung 100: Dokumentation von PNI in der klinischen Routine, High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

Bei Tumoren ohne Satelliten- oder Intransit-Metastasen wurde bei 11 der 69 (16%) Tumoren nachträglich perineurale Infiltration festgestellt, bei 5 der 69 (7%) Tumoren konnte die beschriebene perineurale Infiltration nicht bestätigt werden. In der Gruppe mit Satelliten- oder Intransit-Metastasen wurde bei 1 der 5 (20%) Tumoren nachträglich perineurale Infiltration festgestellt, bei den übrigen 4 Tumoren bestätigte sich die dokumentierte Angabe

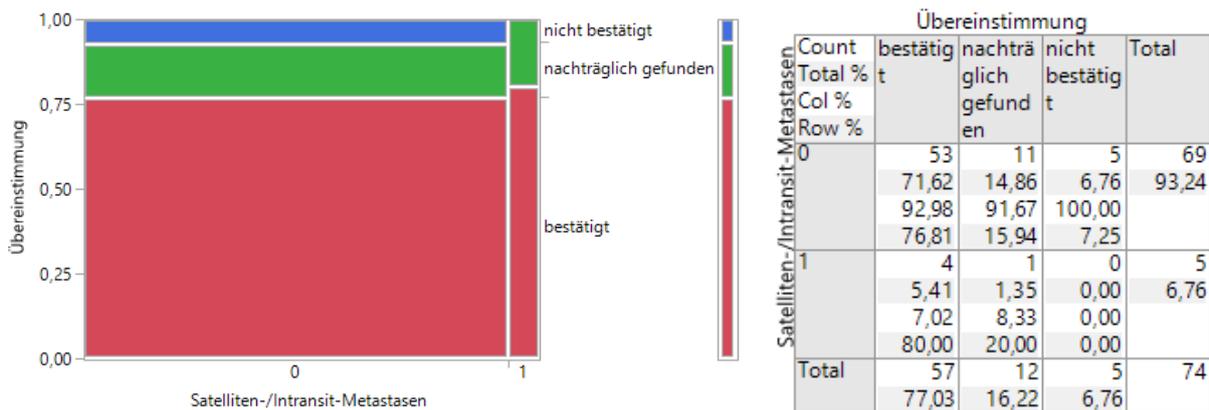


Abbildung 101: Dokumentation von PNI in der klinischen Routine, High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastase

Bei Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase wurde bei 7 der 60 (12%) Tumoren nachträglich perineurale Infiltration festgestellt, bei 4 der 40 (7%) Tumoren konnte die beschriebene perineurale Infiltration nicht bestätigt werden. In der Gruppe mit Lymphknoten-Metastase wurde bei 5 der 14 (36%) Tumoren nachträglich perineurale Infiltration gefunden, bei 1 der 14 (7%) Tumoren konnte die beschriebene perineurale Infiltration nicht bestätigt werden.

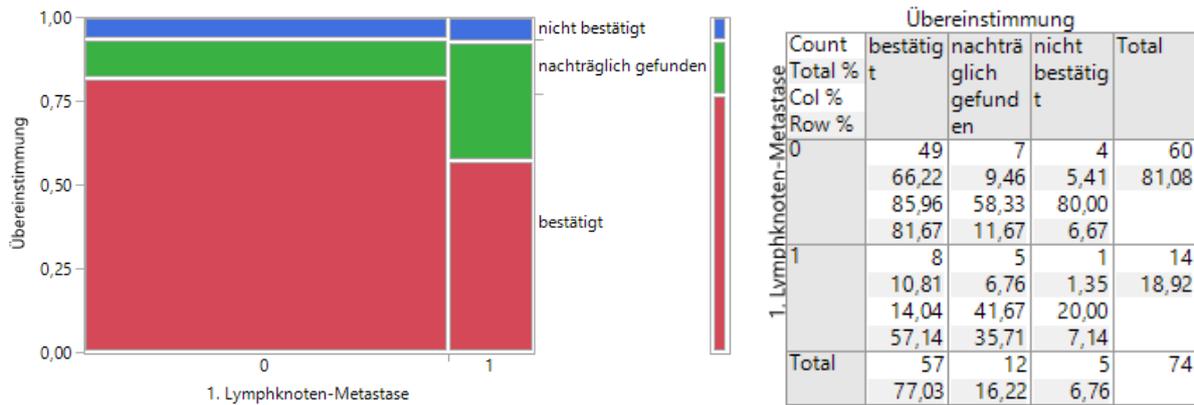


Abbildung 102: Dokumentation von PNI in der klinischen Routine, High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Bei beiden Tumoren mit Fernmetastase wurde die perineurale Infiltration erst nachträglich gefunden.

### 3.7.1.3 PNI

Wird untersucht, in welcher histologischen Schnitt-Art nachträglich perineurale Infiltration gefunden wurde, so findet sich die perineurale Infiltration nur bei 6 der 12 Tumoren (50%) im Tumormitte-Präparat. Hier gilt es zu beachten, dass üblicherweise nur das Tumormitte-Präparat untersucht wird, Rand- und Basis-Schnitt also außenvor bleiben.

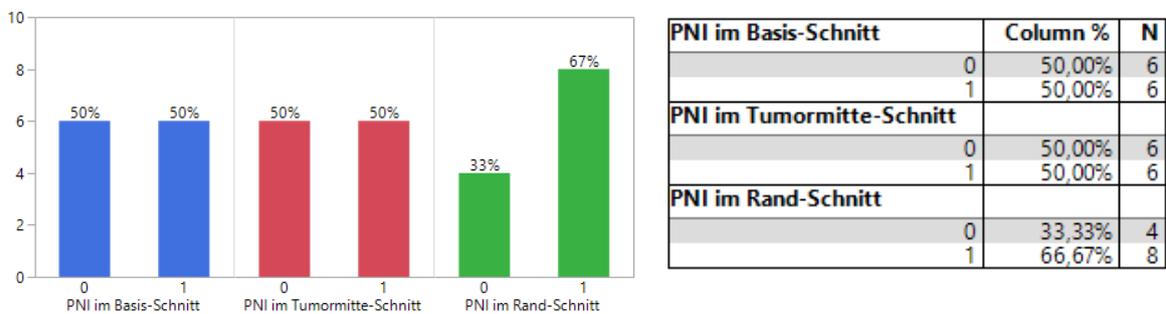


Abbildung 103: Lokalisation der nachträglich gefundenen PNI, High-Risk

### 3.7.2 Dokumentation in der klinischen Routine bei Low-Risk Tumoren ohne Progress

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren ohne Progress kommt perineurale Infiltration nicht vor.

### 3.7.3 Dokumentation in der klinischen Routine bei Low-Risk Tumoren mit Progress

#### 3.7.3.1 Gesamt

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren mit Progress wurde bei 5 der 23 (22%) Patienten perineurale Infiltration gefunden, die in Arztbriefen und Histologie-Berichten nicht als solche bezeichnet war. In Arztbriefen und Histologie-Berichten beschriebene perineurale



Abbildung 104: Dokumentation von PNI in der klinischen Routine, Low-Risk mit Progress

Infiltration, die sich dann nicht bestätigt hätte, tritt in dieser Gruppe nicht auf.

Sowohl bei Tumoren, bei denen das in Arztbriefen und Histologie-Berichten beschriebene Vorhandensein oder Fehlen von perineuraler Infiltration bestätigt werden konnte, als auch bei solchen, bei denen sie nachträglich gefunden wurde, beträgt die durchschnittliche Progress-freie Zeit 2,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,5 Jahren.

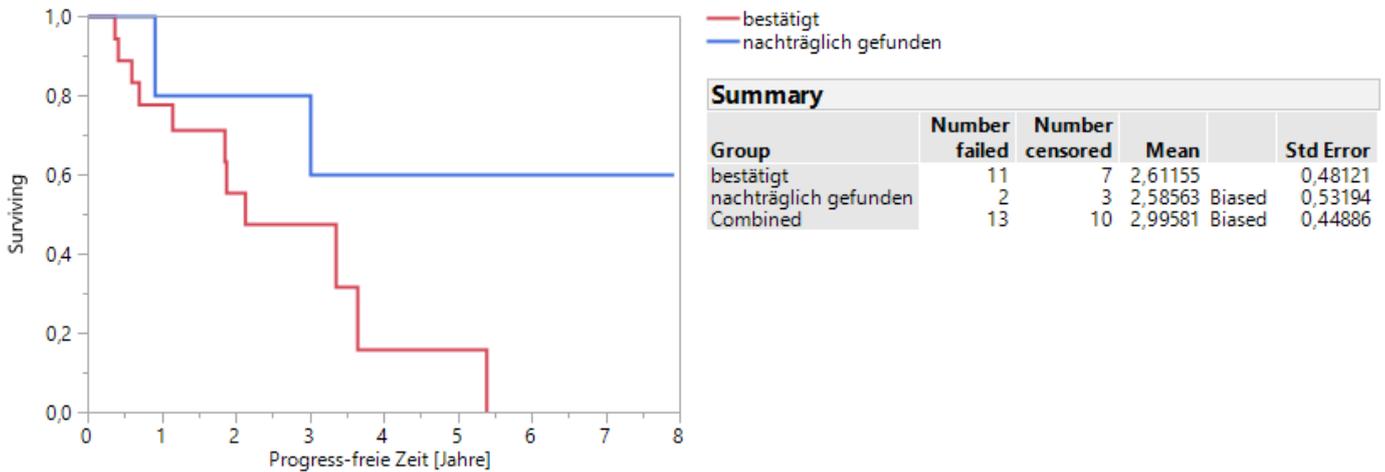


Abbildung 105: Progress-freie Zeit, Low-Risk mit Progress, nach Dokumentation der PNI in der klinischen Routine

### 3.7.3.2 Progress

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei Tumoren ohne Lokalrezidiv wurde bei 1 der 5 (20%) Tumoren nachträglich perineurale Infiltration gefunden. In der Gruppe mit wurde bei 4 der 18 (22%) Tumoren nachträglich perineurale Infiltration gefunden.

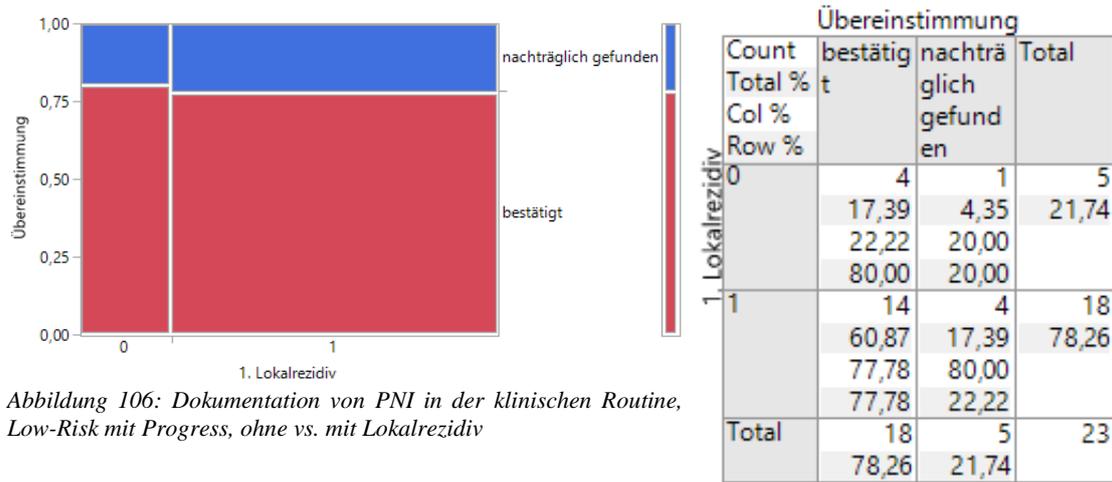


Abbildung 106: Dokumentation von PNI in der klinischen Routine, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lokalrezidiv

Satelliten- oder Intransit-Metastasen treten in dieser Gruppe nicht auf.

Bei Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase wurde bei 5 der 15 (33%) Tumoren nachträglich perineurale Infiltration gefunden. In der Gruppe mit wurde die Dokumentation in allen 8 Fällen bestätigt.

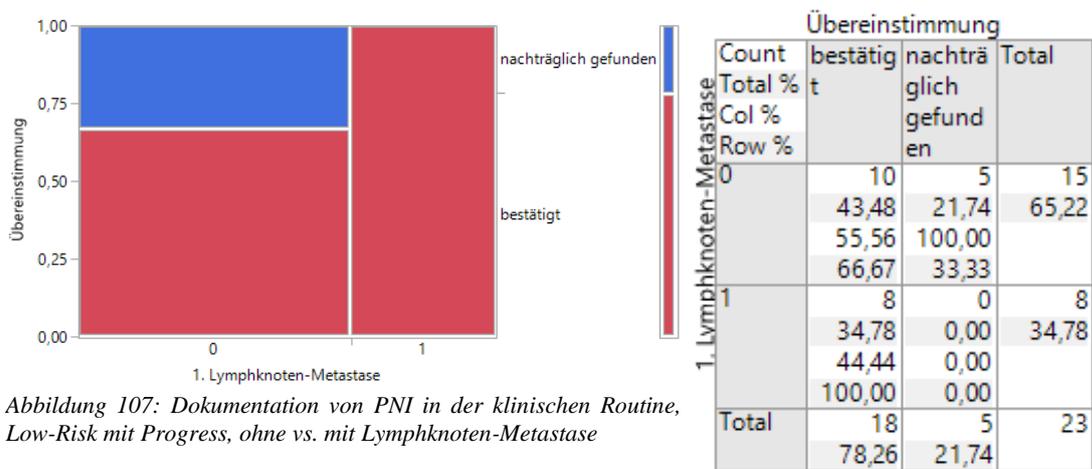


Abbildung 107: Dokumentation von PNI in der klinischen Routine, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Bei dem einzigen Tumor mit Fernmetastase konnte die Dokumentation bestätigt werden.

### 3.7.3.3 PNI

Wird untersucht, in welcher histologischen Schnitt-Art nachträglich perineurale Infiltration gefunden wurde, so findet sich die perineurale Infiltration vor allem im Basis-Schnitt (60%).

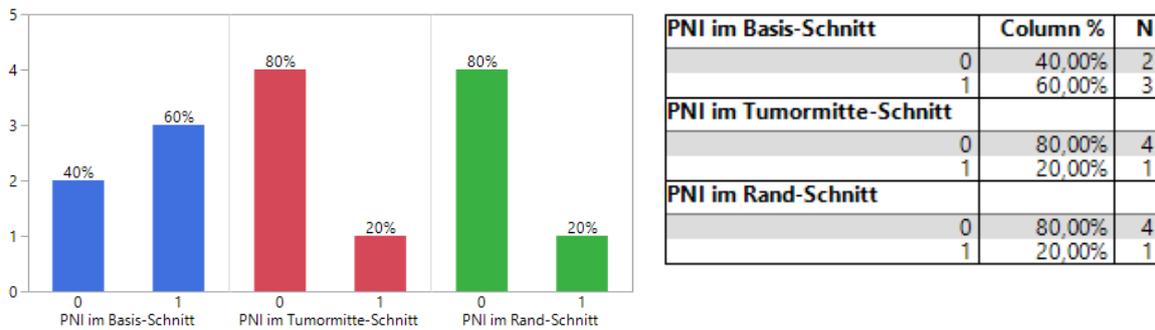


Abbildung 108: Lokalisation der nachträglich gefundenen PNI, Low-Risk mit Progress

### 3.7.4 Zusammenfassung der Dokumentation in der klinischen Routine

Es wurden lediglich  $\frac{3}{4}$  der Tumoren korrekt als PNI-positiv, bzw. -negativ dokumentiert. Von den 12 nicht entdeckten PNI-Fällen befindet sich lediglich die Hälfte im Tumormitte-Präparat, der Rest in den anderen beiden Schnittarten. In der Gruppe der High-Risk Tumoren zeigt sich bei den falsch klassifizierten Tumoren eine signifikant kürzere Progress-freie Zeit.

## 3.8 Nerven nahe der Tumorzone bei High-Risk Tumoren

Es fällt auf, dass einige Patienten Nerven in unmittelbarer Nachbarschaft zur Tumorzone aufweisen. In der Gruppe der High-Risk Tumoren wurde dies näher untersucht.

### 3.8.1 Gesamt

Es finden sich bei 43 der 73 (59%) Tumoren in Schnitten der Primärexzision Nerven nahe der Tumorzone.

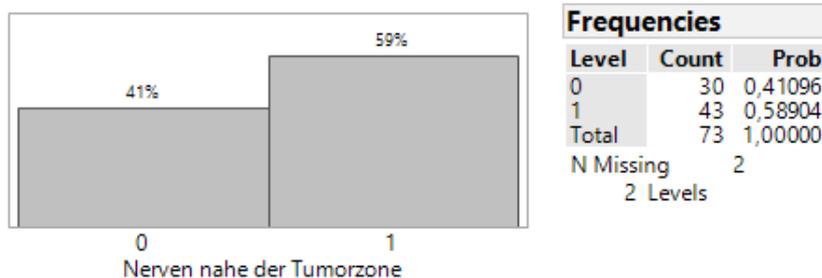


Abbildung 109: Nerven nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision; High-Risk

Bei Tumoren mit Nerven nahe der Tumorzone beträgt die durchschnittliche Progress-freie Zeit 1,4 Jahre mit einer Standartabweichung von 0,2 Jahren. Bei solchen mit beträgt sie 1,3 Jahre mit einer Standartabweichung von 0,1 Jahren.

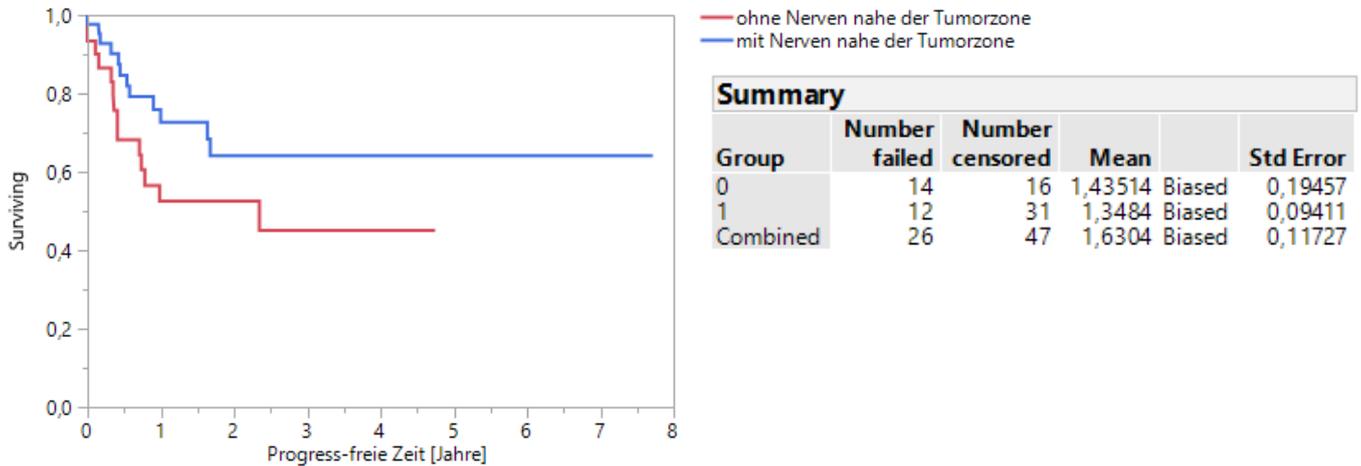


Abbildung 110: Progress-freie Zeit, High-Risk mit und ohne Nerven nahe der Tumorzone

### 3.8.2 Progress

Es finden sich bei 31 der 45 (69%) Tumoren ohne und bei 12 der 28 (43%) Tumoren mit Progress Nerven nahe der Tumorzone. Dieser Unterschied erweist sich als statistisch signifikant.

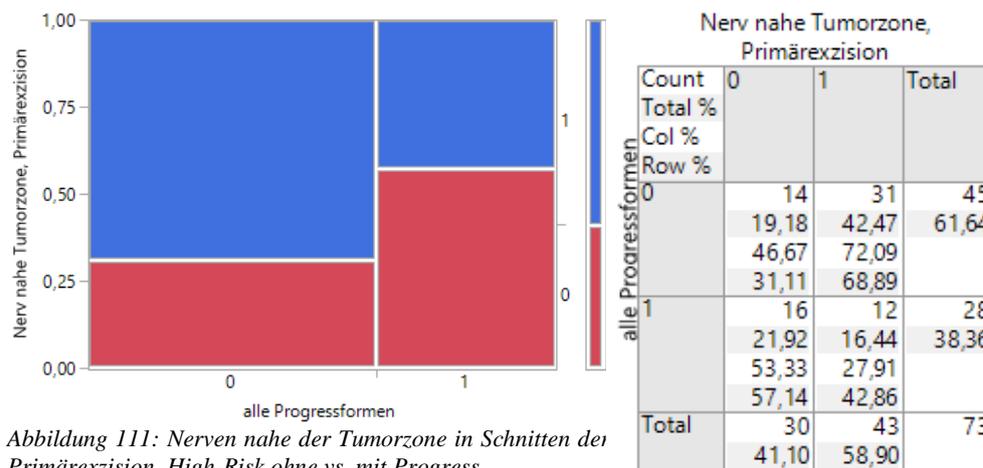


Abbildung 111: Nerven nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit Progress

test	Chi-square	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	4,830	0,0280*
Pearson	4,832	0,0279*

Fisher's Exact Test		
Exact Test	Prob	Alternative Hypothesis
Left	0,0255*	Prob(Nerv nahe Tumorzone, Primärexzision=1) is greater for alle Progressformen=0 than 1
Right	0,9927	Prob(Nerv nahe Tumorzone, Primärexzision=1) is greater for alle Progressformen=1 than 0
2-Tail	0,0494*	Prob(Nerv nahe Tumorzone, Primärexzision=1) is different across alle Progressformen

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Es finden sich bei 34 der 53 (64%) Tumoren ohne und bei 9 der 20 (45%) Tumoren mit Lokalrezidiv Nerven nahe der Tumorzone.

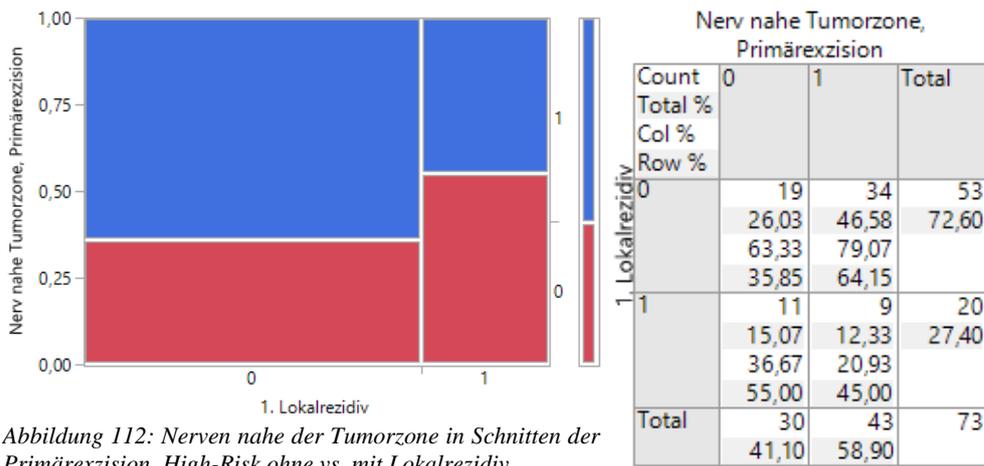


Abbildung 112: Nerven nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

Es finden sich bei 39 der 68 (57%) Tumoren ohne und bei 4 der 5 (80%) Tumoren mit Satelliten- oder Intransit-Metastasen Nerven nahe der Tumorzone.

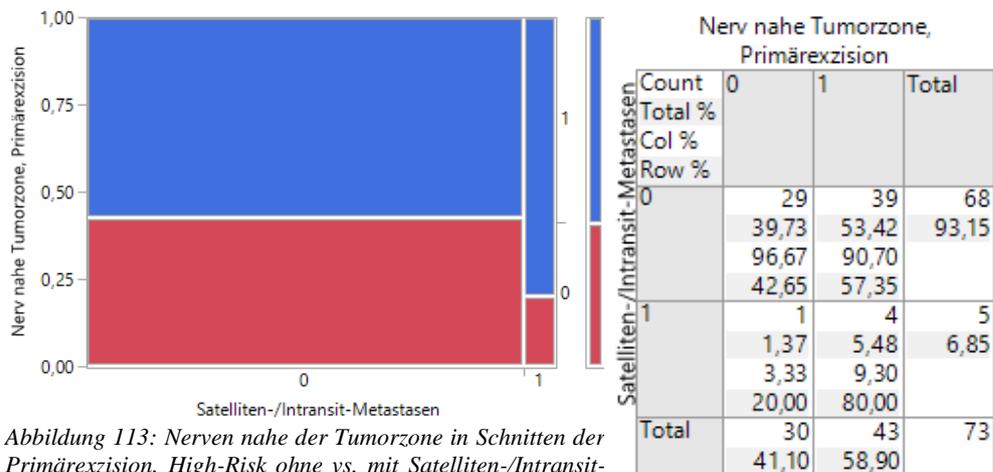


Abbildung 113: Nerven nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastase

Es finden sich bei 40 der 60 (67%) Tumoren ohne und bei 3 der 13 (23%) Tumoren mit Lymphknoten-Metastase Nerven nahe der Tumorzone. Dieser Unterschied erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.

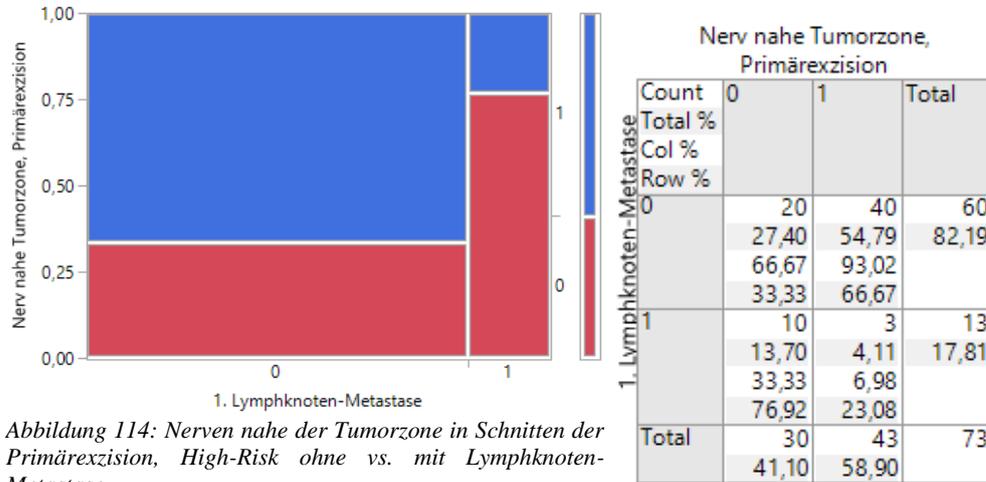


Abbildung 114: Nerven nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Tests			
	N	DF	-LogLike RSquare (U)
	73	1	4,2225088 0,0854
Test	ChiSquare	Prob> ChiSq	
Likelihood Ratio	8,445	0,0037*	
Pearson	8,387	0,0038*	
Fisher's Exact Test			
Exact Test	Prob	Alternative Hypothesis	
Left	0,0049*	Prob(Nerv nahe Tumorzone, Primärexzision=1) is greater for 1. Lymphknoten-Metastase=0 than 1	
Right	0,9994	Prob(Nerv nahe Tumorzone, Primärexzision=1) is greater for 1. Lymphknoten-Metastase=1 than 0	
2-Tail	0,0053*	Prob(Nerv nahe Tumorzone, Primärexzision=1) is different across 1. Lymphknoten-Metastase	

Von den beiden Tumoren mit Fernmetastase weist der eine Nerven nahe der Tumorzone auf, der anderen nicht.

### 3.8.3 PNI

Es weisen 33 der 58 (57%) Tumoren ohne und 10 der 15 (67%) Tumoren mit perineuraler Infiltration Nerven nahe der Tumorzone auf.

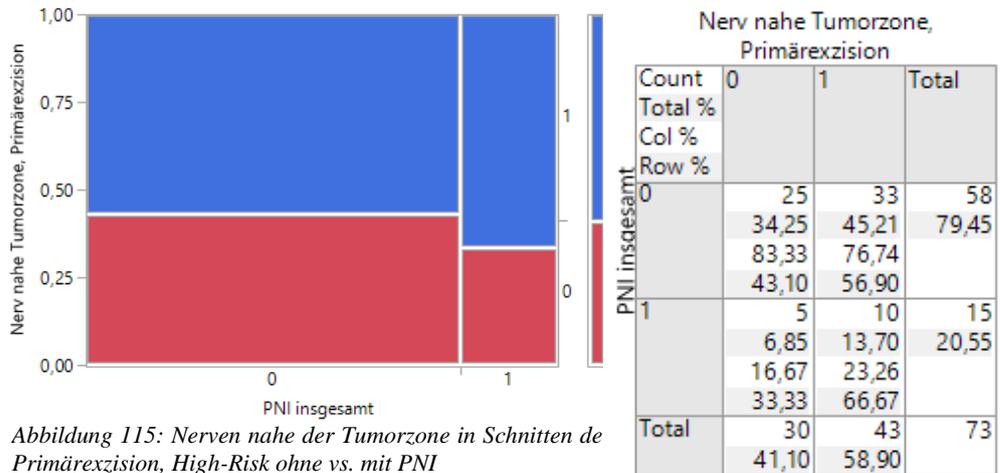


Abbildung 115: Nerven nahe der Tumorzone in Schnitten de Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit PNI

### 3.8.4 Zusammenfassung von Nerven nahe der Tumorzone bei High-Risk Tumoren

In der Hälfte der Fälle fanden sich Nerven nahe der Tumorzone. Interessanterweise zeigten dies Tumoren ohne Progress signifikant häufiger. Es lassen sich keine weiteren Zusammenhänge beobachten.

## 3.9 Auftreten von perivaskulärer Infiltration

Perivaskuläre Infiltration trat bei keinem der Patienten auf.

## 3.10 Gefäße nahe der Tumorzone bei High-Risk Tumoren

Es fällt auf, dass einige Patienten Gefäße in unmittelbarer Nachbarschaft zur Tumorzone aufweisen. In der Gruppe der High-Risk Tumoren wurde dies näher untersucht.

### 3.10.1 Gesamt

Es finden sich bei 53 der 73 (73%) Tumoren in Schnitten der Primärexzision Gefäße nahe der Tumorzone.

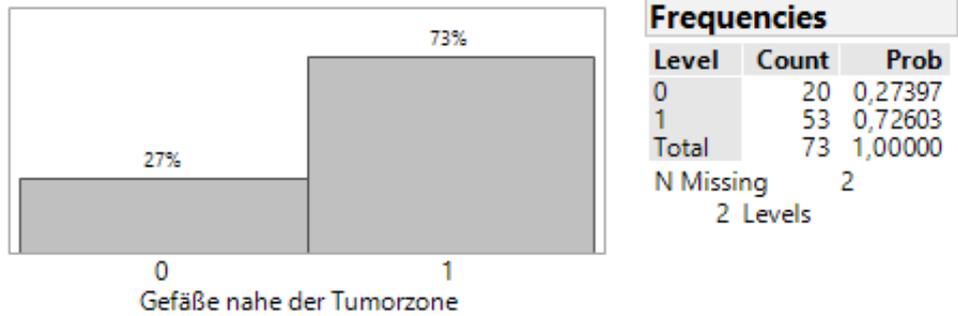


Abbildung 116: Gefäße nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision; High-Risk gesamt

Bei Tumoren ohne Gefäße nahe der Tumorzone beträgt die durchschnittliche Progress-freie Zeit 0,6 Jahre mit einer Standartabweichung von 0,1 Jahren. Bei solchen mit beträgt sie 1,7 Jahre mit einer Standartabweichung von 0,1 Jahren.

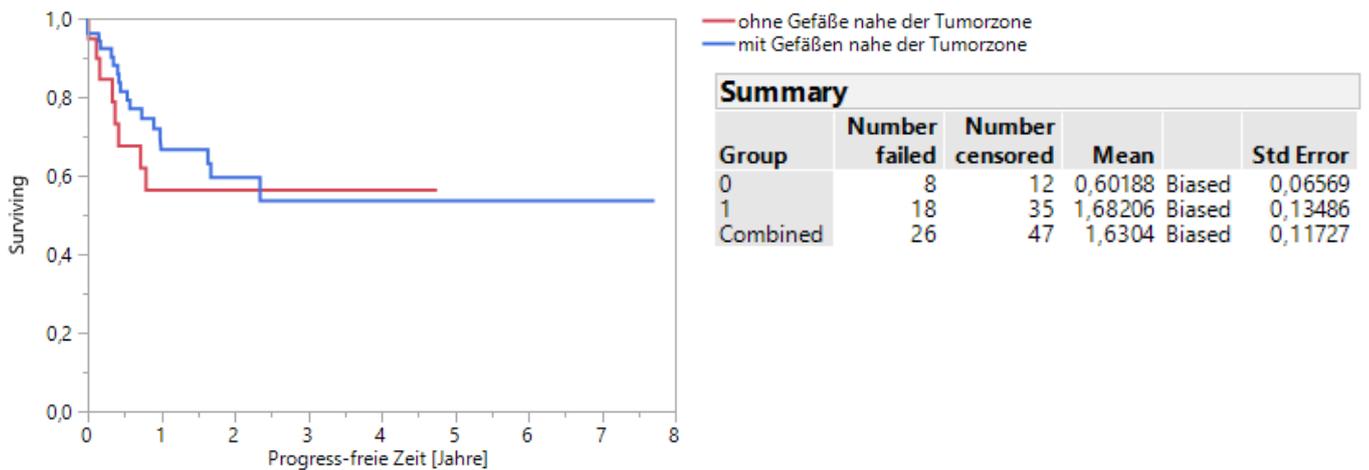


Abbildung 117: Progress-freie Zeit, High-Risk mit und ohne Gefäße nahe der Tumorzone

### 3.10.2 Progress

Es finden sich bei 34 der 45 (76%) Tumoren ohne und bei 19 der 28 (68%) Tumoren mit Progress Gefäße nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision.

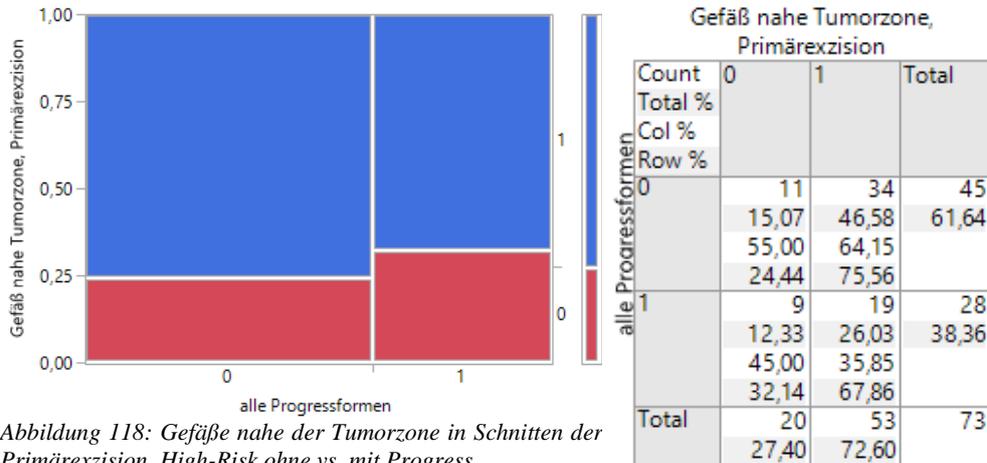


Abbildung 118: Gefäße nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Es finden sich bei 39 der 53 (74%) Tumoren ohne und bei 14 der 20 (70%) Tumoren mit Lokalrezidiv Gefäße nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision.

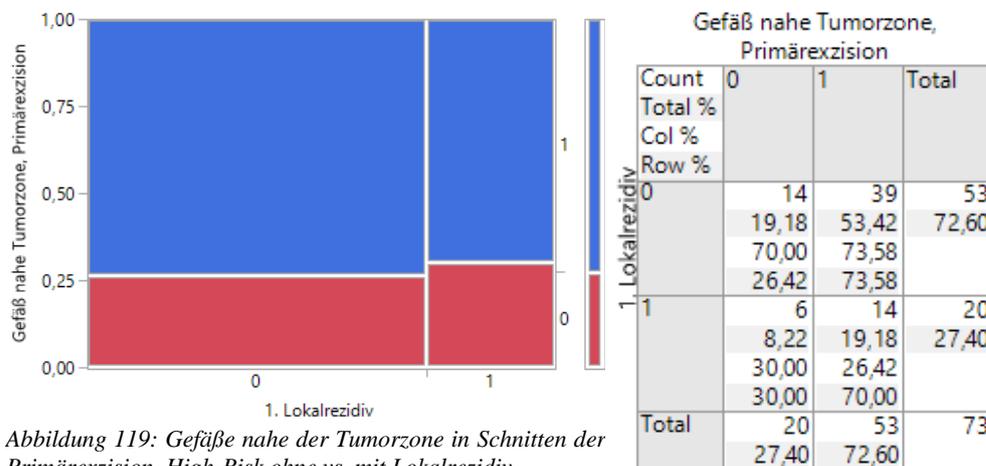


Abbildung 119: Gefäße nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

Es finden sich bei 48 der 68 (71%) Tumoren ohne und bei allen 5 (100%) Tumoren mit Satelliten- oder Intransit-Metastasen Gefäße nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision.

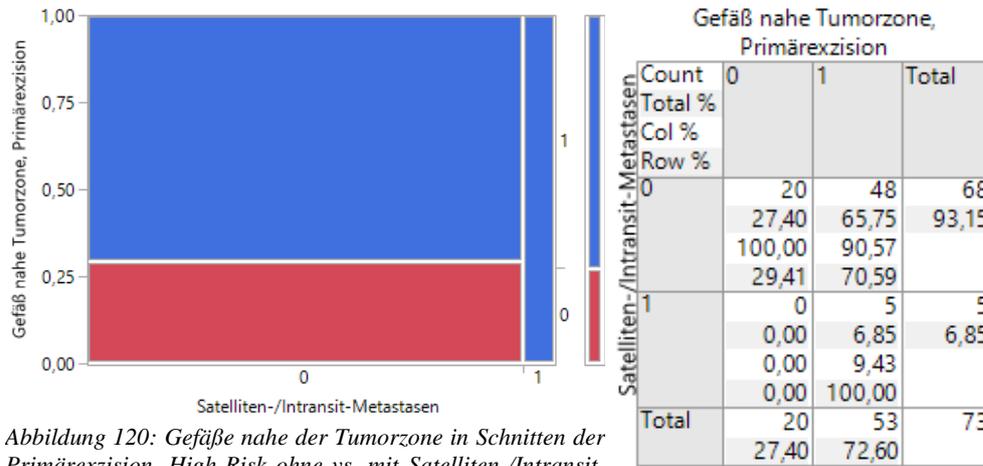


Abbildung 120: Gefäße nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastasen

Es finden sich bei 45 der 60 (75%) Tumoren ohne und bei 8 der 13 (62%) Tumoren mit Lymphknoten-Metastase Gefäße nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision.

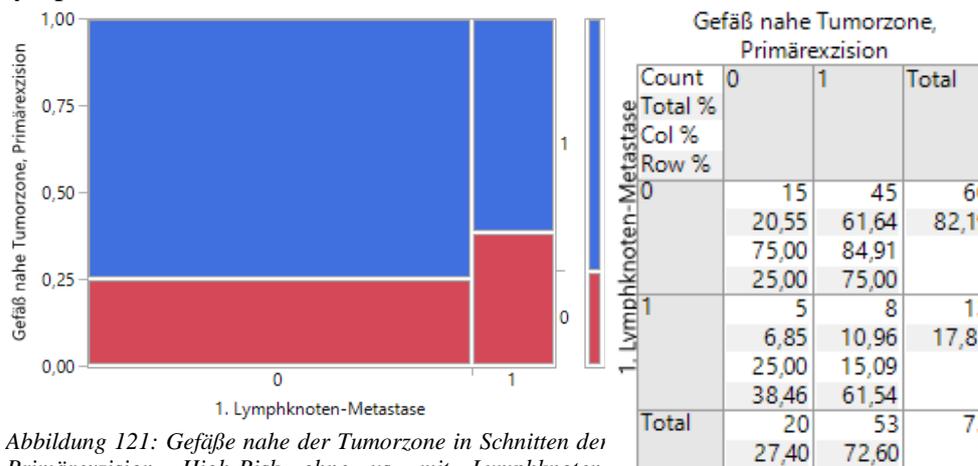


Abbildung 121: Gefäße nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Es finden sich bei beiden Tumoren mit Fernmetastase Gefäße nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision.

### 3.10.3 PNI

Ein möglicher Zusammenhang mit PNI wurde nicht untersucht.

### 3.10.4 Zusammenfassung von Gefäßen nahe der Tumorzone bei High-Risk Tumoren

Fast  $\frac{3}{4}$  der Tumoren weist Gefäße nahe der Tumorzone auf. Es lassen sich keine weiteren Zusammenhänge beobachten.

### 3.11 Tumordicke

Die Tumordicke wird sowohl in Millimetern als auch in 3 Gruppen angegeben:

Gruppe 1: <2mm

Gruppe 2: 2,01-6mm

Gruppe 3: >6mm

#### 3.11.1 Tumordicke bei High-Risk Tumoren

##### 3.11.1.1 Gesamt

In der Gruppe der High-Risk Tumoren beträgt die durchschnittliche Tumordicke 9 mm mit einer Standardabweichung von 3,3mm. 56 der 75 (75%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3.

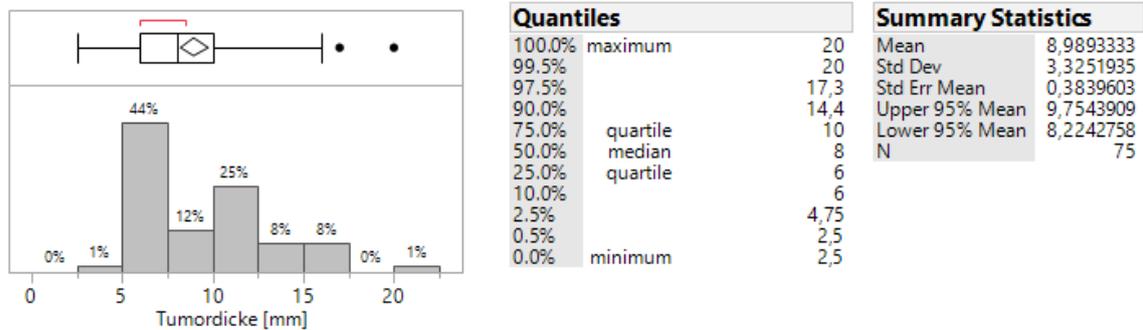


Abbildung 1222: Tumordicke; High-Risk

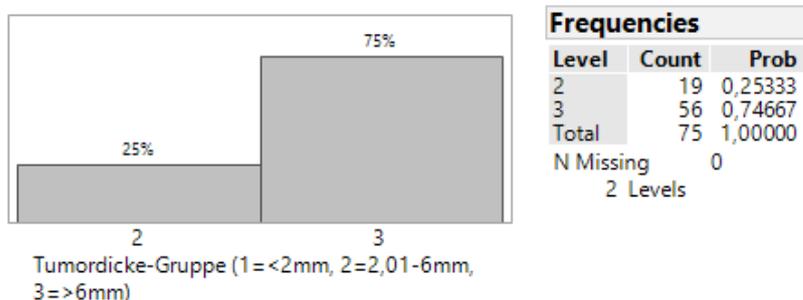


Abbildung 1233: Tumordicke-Gruppe, High-Risk

### 3.11.1.2 Progress

Die durchschnittliche Tumordicke beträgt bei Tumoren ohne Progress 7,9mm mit einer Standardabweichung von 2,7mm, 31 der 45 (69%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3. Bei Tumoren mit Progress beträgt sie 10,6 mm mit einer Standardabweichung von 3,6mm, 25 der 30 (83%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.

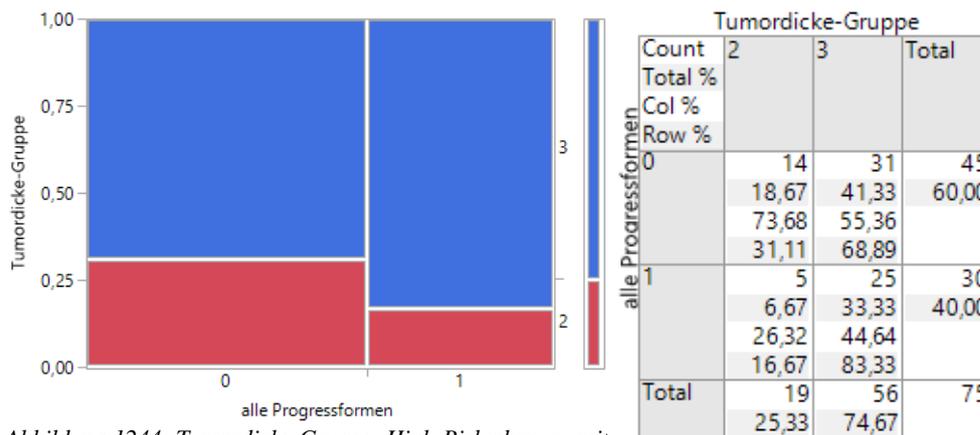


Abbildung 1244: Tumordicke-Gruppe, High-Risk ohne vs. mit Progress

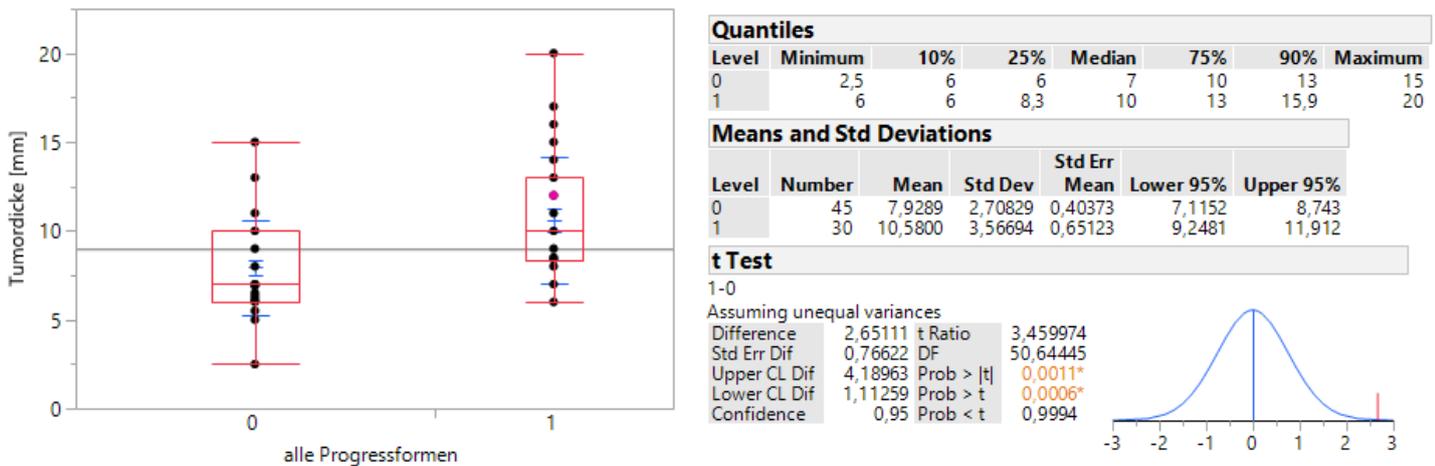


Abbildung 1255: Tumordicke, High-Risk ohne vs. mit Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei Tumoren ohne Lokalrezidiv beträgt die durchschnittliche Tumordicke 8,3mm mit einer Standardabweichung von 2,7mm, 39 der 54 (72%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3. Bei Tumoren mit beträgt sie 10,9mm mit einer Standardabweichung von 4mm. 17 der 21 (81%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.

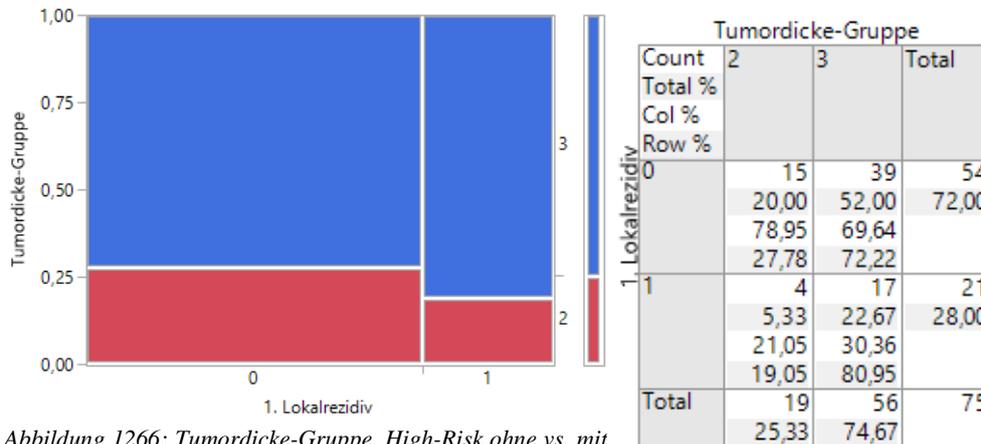


Abbildung 1266: Tumordicke-Gruppe, High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

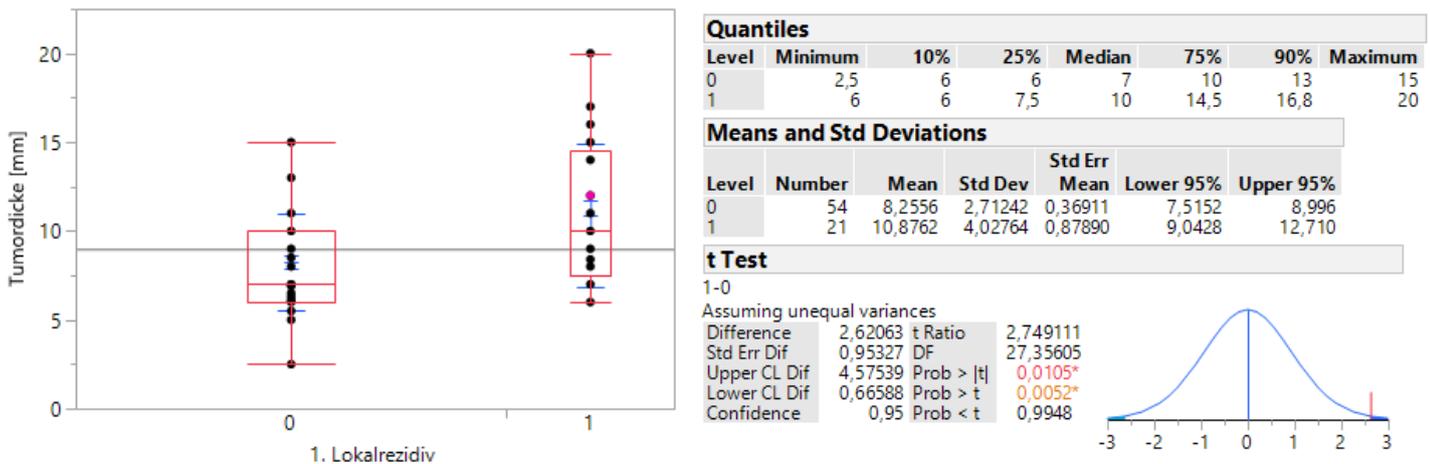


Abbildung 1277: Tumordicke, High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

Bei Tumoren ohne Satelliten- oder Intransit-Metastasen beträgt die durchschnittliche Tumordicke 8,8mm mit einer Standardabweichung von 3,3mm, 51 der 69 (64%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3. Bei Tumoren mit beträgt sie 10,8mm mit einer Standardabweichung von 3,4mm, 5 der 6 (83%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3.

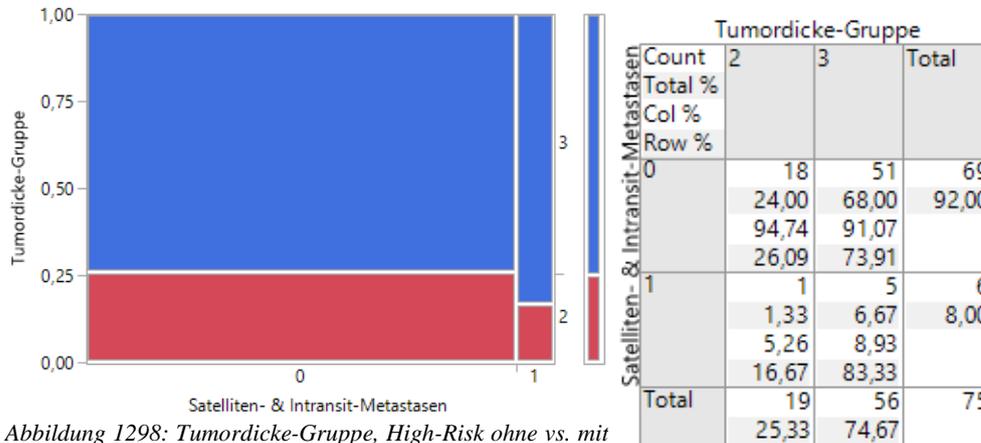


Abbildung 1298: Tumordicke-Gruppe, High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastase

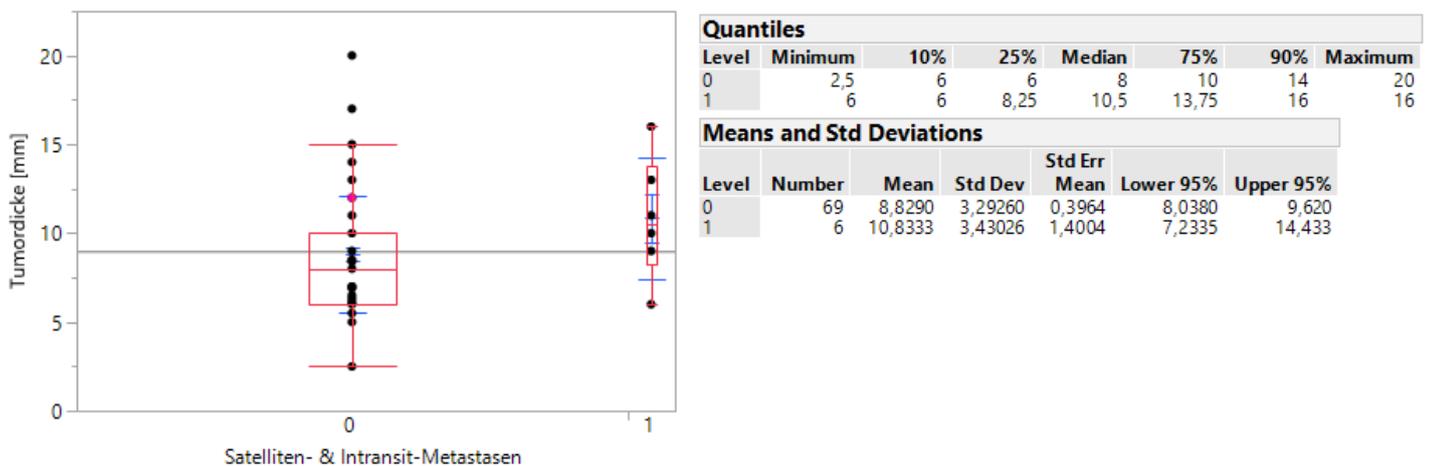


Abbildung 1289: Tumordicke, High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastase

Bei Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase beträgt die durchschnittliche Tumordicke 8,7mm mit einer Standardabweichung von 3,2mm, 45 der 61 (74%) Tumoren sind in Gruppe 3. Bei den Tumoren mit Lymphknoten-Metastase beträgt sie 10,2mm mit einer Standardabweichung von 3,6mm, 11 der 14 (79%) Tumoren sind in Gruppe 3.

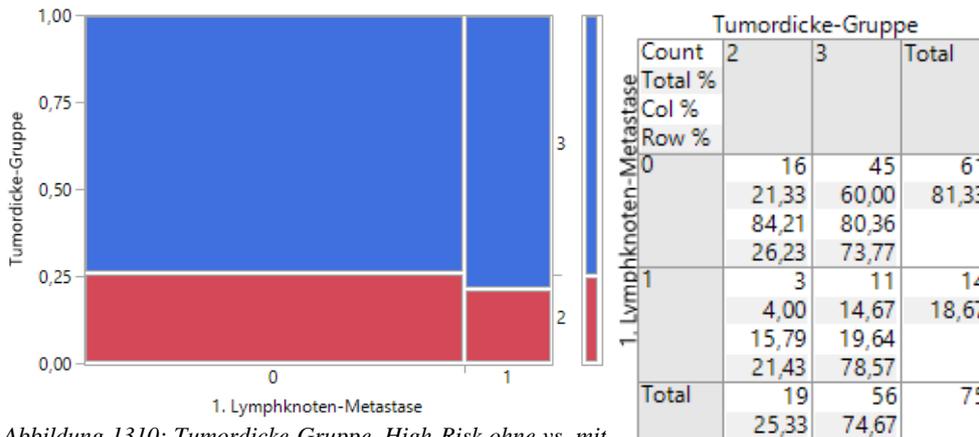


Abbildung 1310: Tumordicke-Gruppe, High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

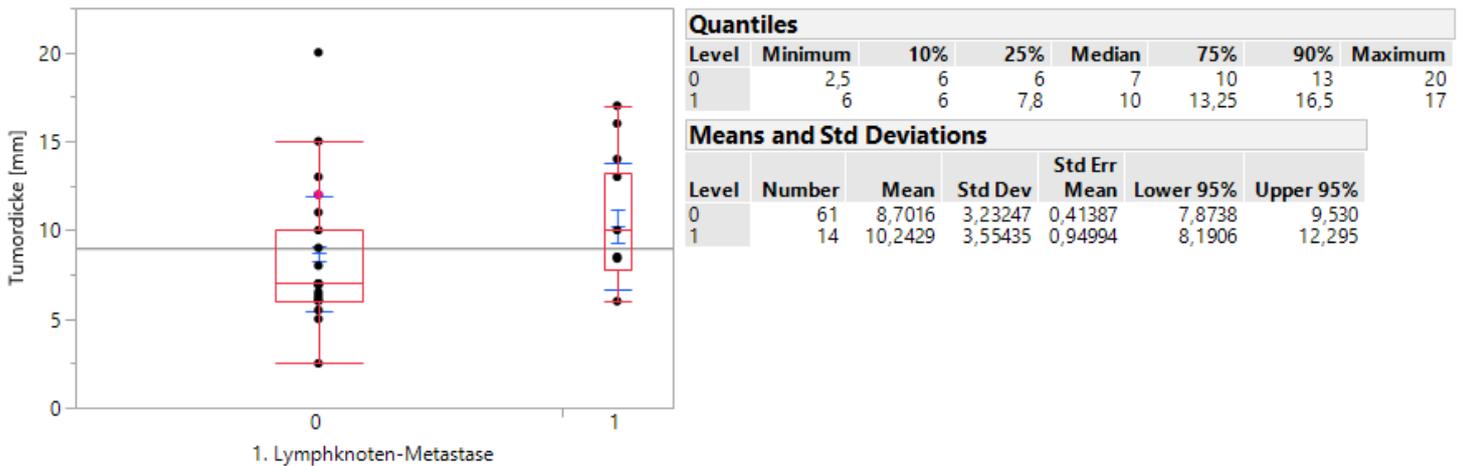


Abbildung 1301: Tumordicke, High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Die beiden Tumoren mit Fernmetastase haben eine Dicke von 8,5mm und 16mm, sie sind damit beide in Gruppe 3

### 3.11.1.3 PNI

Bei Tumoren ohne perineurale Infiltration beträgt die durchschnittliche Tumordicke 8,8mm mit einer Standardabweichung von 3,3mm, 43 der 58 (74%) Tumoren sind in Gruppe 3. Bei Tumoren mit beträgt sie 9,7mm mit einer Standardabweichung von 3,6mm, 12 der 16 (75%) Tumoren sind in Gruppe 3.

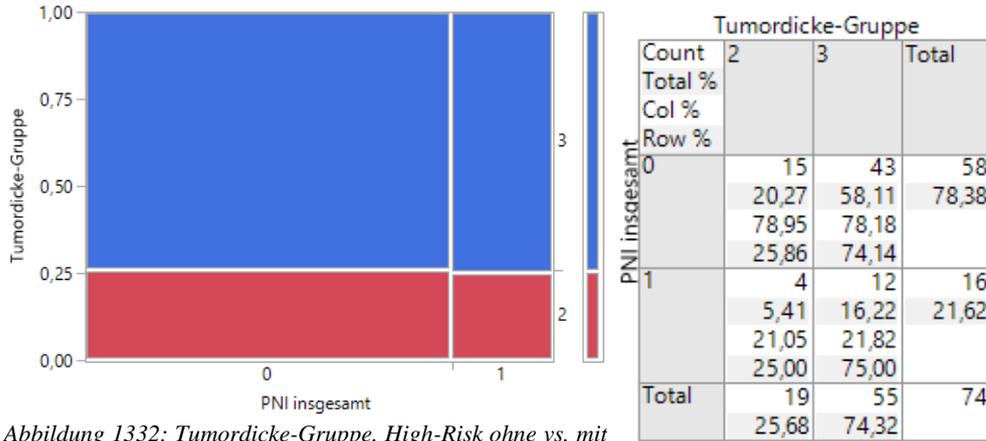


Abbildung 1332: Tumordicke-Gruppe, High-Risk ohne vs. mit PNI

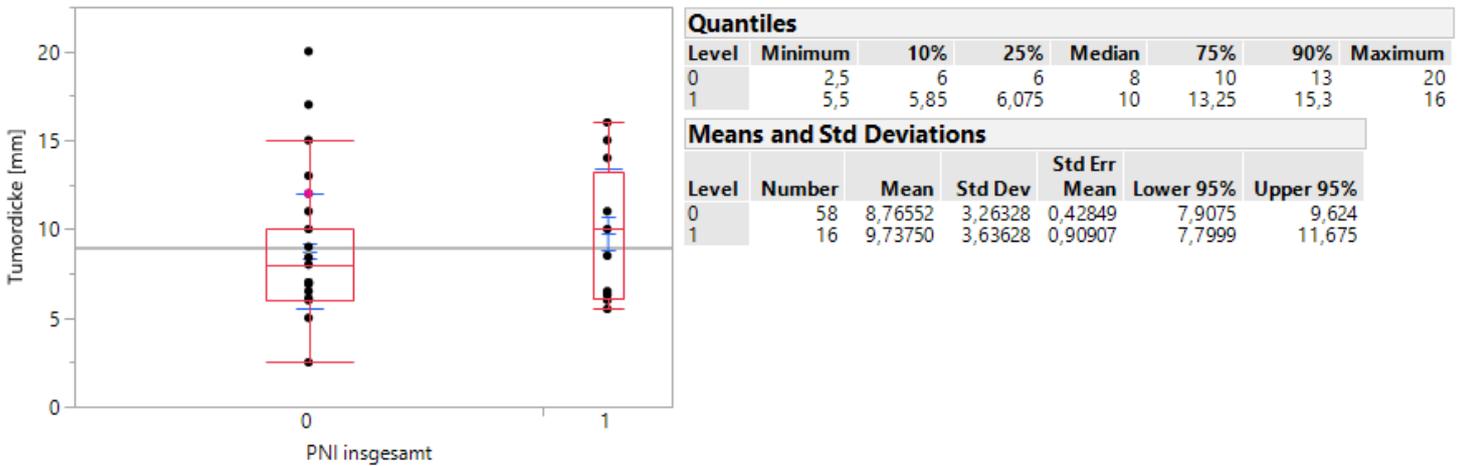


Abbildung 1323: Tumordicke, High-Risk ohne vs. mit PNI

### 3.11.2 Tumordicke bei Low-Risk Tumoren ohne Progress

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren ohne Progress beträgt die durchschnittliche Tumordicke 4,5mm mit einer Standardabweichung von 0,7mm. Alle 22 Tumoren befinden sich in Gruppe 2.

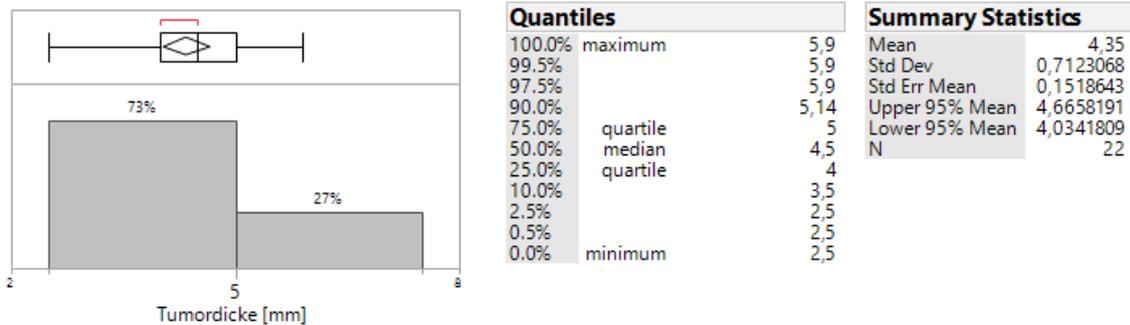


Abbildung 134: Tumordicke; Low-Risk ohne Progress

### 3.11.3 Tumordicke bei Low-Risk Tumoren mit Progress

#### 3.11.3.1 Gesamt

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren mit Progress beträgt die durchschnittliche Tumordicke 3,5mm mit einer Standardabweichung von 1,4mm. 19 der 23 (83%) Tumoren befinden sich in Gruppe 2.

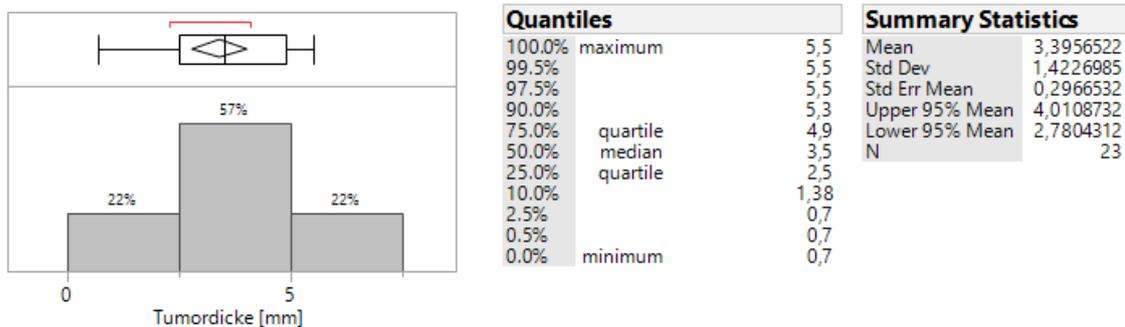


Abbildung 1365: Tumordicke; Low-Risk mit Progress

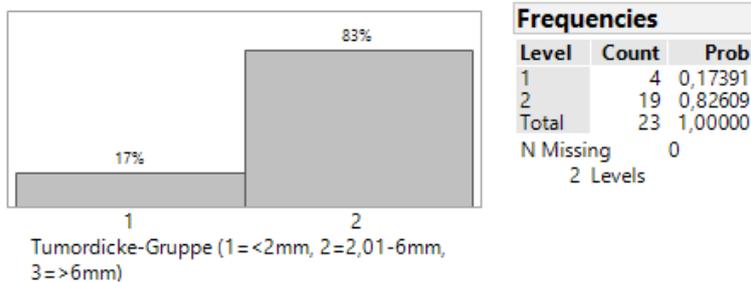


Abbildung 1356: Tumordicke-Gruppe, Low-Risk mit Progress

### 3.11.3.2 Progress

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei Tumoren ohne Lokalrezidiv beträgt die durchschnittliche Tumordicke 3,4mm mit einer Standardabweichung von 1,1mm, alle 5 Tumoren befinden sich in Gruppe 5. Bei Tumoren mit beträgt sie 3,4mm mit einer Standardabweichung von 1,5mm, 14 der 18 (78%) Tumoren befinden sich in Gruppe 2.

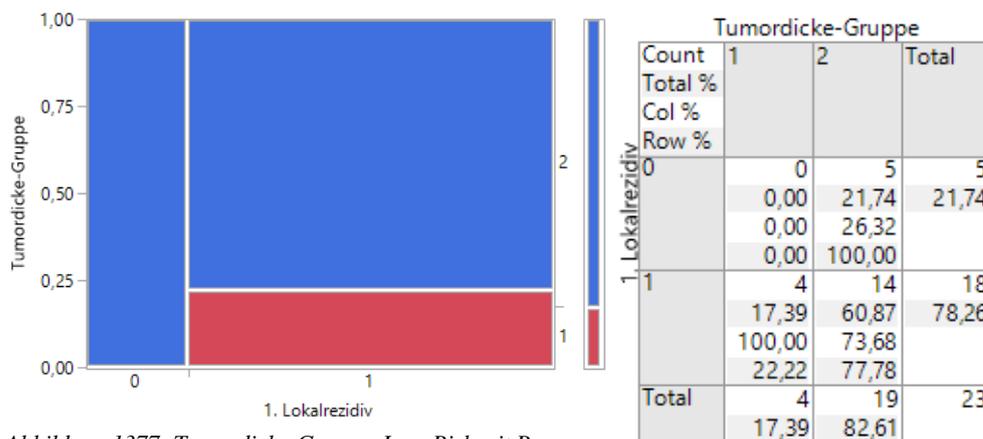


Abbildung 1377: Tumordicke-Gruppe, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lokalrezidiv

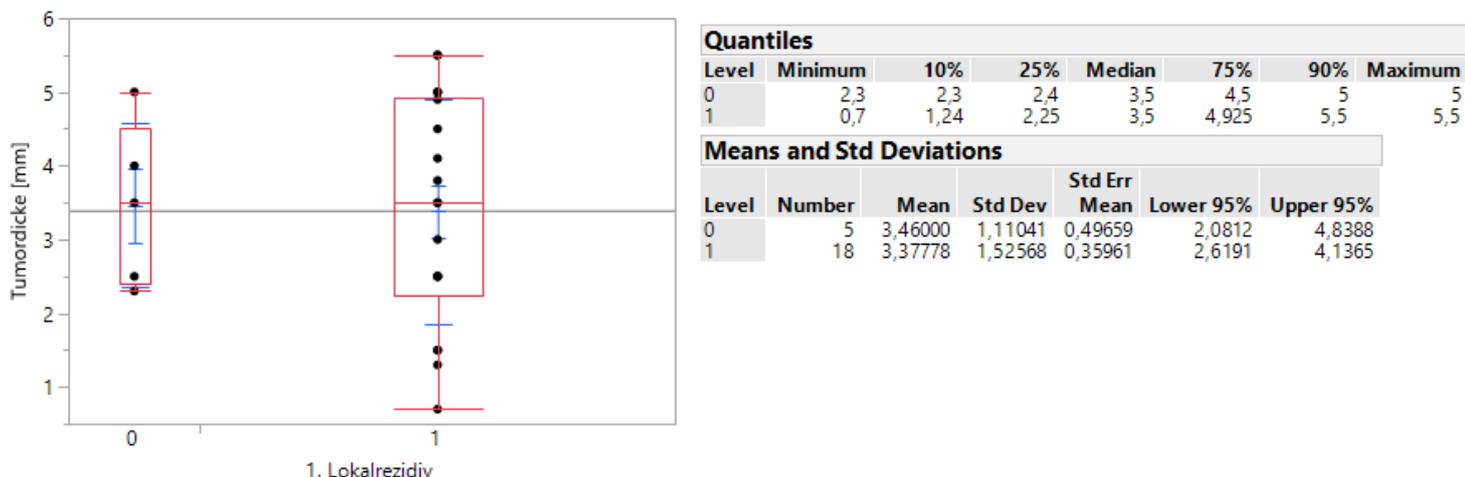


Abbildung 1388: Tumordicke, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lokalrezidiv

Tumoren mit Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in dieser Gruppe nicht vor.

Bei Tumoren ohne Lymphknoten-Metastasen beträgt die durchschnittliche Tumordicke 3,5mm mit einer Standardabweichung von 1,5mm, 12 der 15 (80%) Tumoren befinden sich in Gruppe 2. Bei Tumoren mit Lymphknoten-Metastasen beträgt sie 3,3mm mit einer Standardabweichung von 1,3mm, 7 der 8 (88%) Tumoren befinden sich in Gruppe 2.

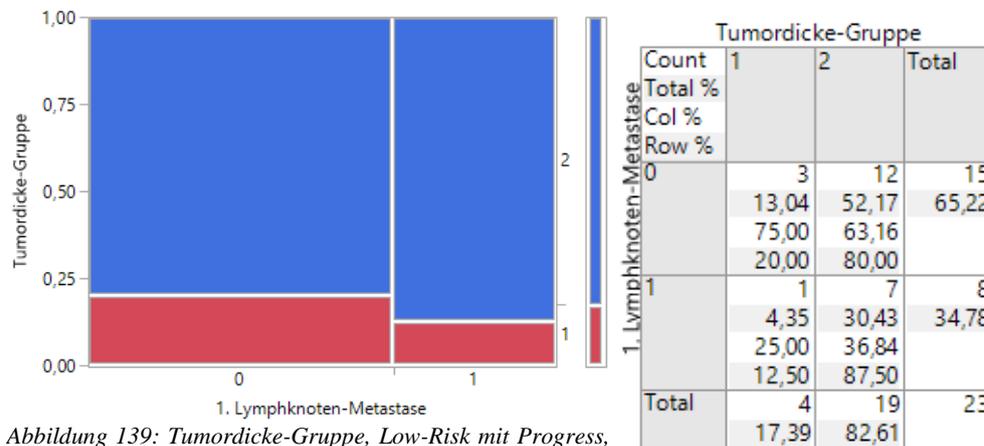
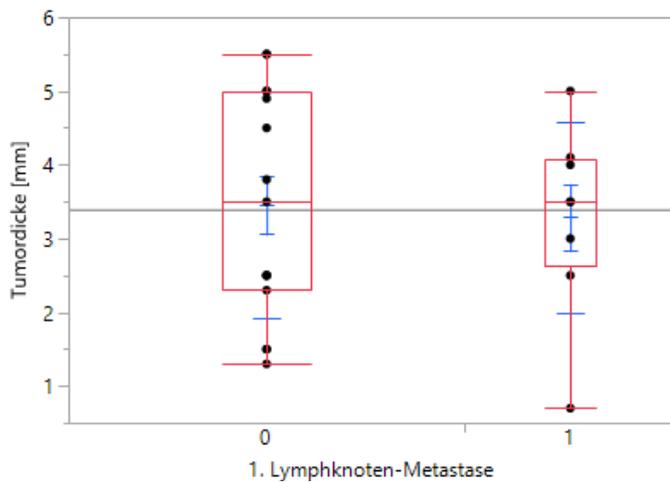


Abbildung 139: Tumordicke-Gruppe, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase



Quantiles							
Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
0	1,3	1,42	2,3	3,5	5	5,5	5,5
1	0,7	0,7	2,625	3,5	4,075	5	5

Means and Std Deviations						
Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
0	15	3,45333	1,53058	0,39519	2,6057	4,3009
1	8	3,28750	1,28668	0,45491	2,2118	4,3632

Abbildung 140: Tumordicke, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Der einzige Tumor mit Fernmetastase hat eine Tumordicke von 3,5mm und ist damit in Gruppe 2.

### 3.11.3.3 PNI

Bei Tumoren ohne perineurale Infiltration beträgt die durchschnittliche Tumordicke 3,5mm mit einer Standardabweichung von 1,2mm, 14 der 16 (88%) Tumoren befinden sich in Gruppe 2. Bei Tumoren mit PNI beträgt sie 3,1mm mit einer Standardabweichung von 1,9mm, 5 der 7 (71%) Tumoren befinden sich in Gruppe 2.

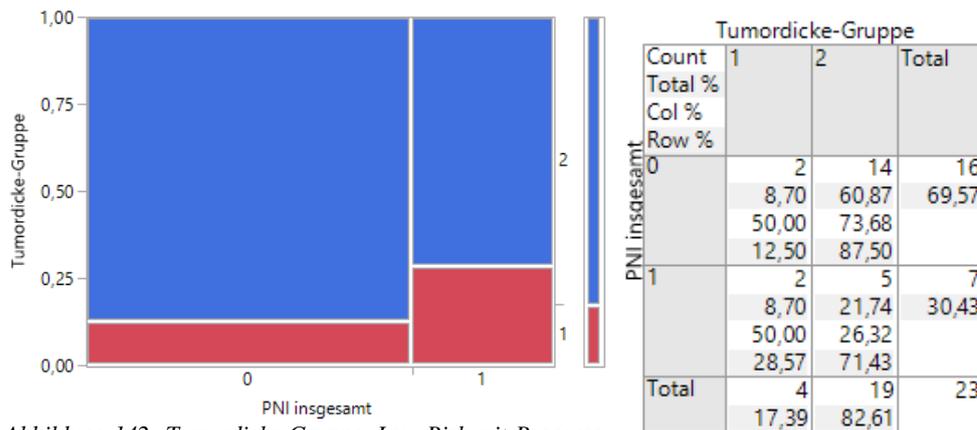


Abbildung 142: Tumordicke-Gruppe, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit PNI

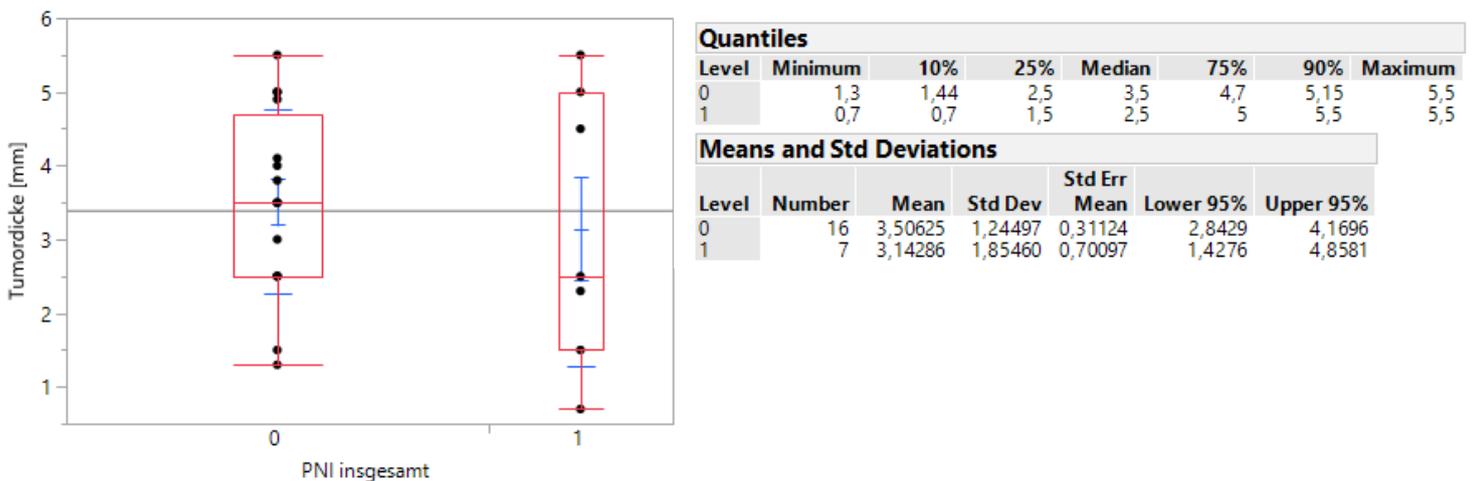


Abbildung 141: Tumordicke, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit PNI

### 3.11.4 Zusammenfassung der Tumordicke

Die Einteilung in High- und Low-Risk Tumoren erfolgt anhand der Tumordicke, was bei dieser Auswertung zu beachten ist. Im Kollektiv der High-Risk Tumoren zeigt sich, dass Tumoren, die eine Form von Progress entwickeln, eine signifikant höhere Tumordicke aufweisen. In den anderen beiden Gruppen und hinsichtlich PNI zeigt sich ein positiver Trend, der keine statistische Signifikanz erreicht.

### 3.12 Sicherheitsabstand

Der Sicherheitsabstand der Primärexzision wird sowohl in Millimetern als auch in 3 Gruppen angegeben:

Gruppe 1: <5mm

Gruppe 2: 5-9,99mm

Gruppe 3: >10mm

#### 3.12.1 Sicherheitsabstand bei High-Risk Tumoren

##### 3.12.1.1 Gesamt

In der Gruppe der High-Risk Tumoren beträgt der durchschnittliche Sicherheitsabstand 6,7mm mit einer Standardabweichung von 3,3mm. Die drei häufigsten Sicherheitsabstände sind 5mm (39%), 10mm (24%) und 8mm (10%). Es wurden 32 der 72 (44%) Tumoren primär mit einem Sicherheitsabstand von 5 – 7,49mm operiert. 39 der 72 (54%) Tumoren befinden sich in Gruppe 2.

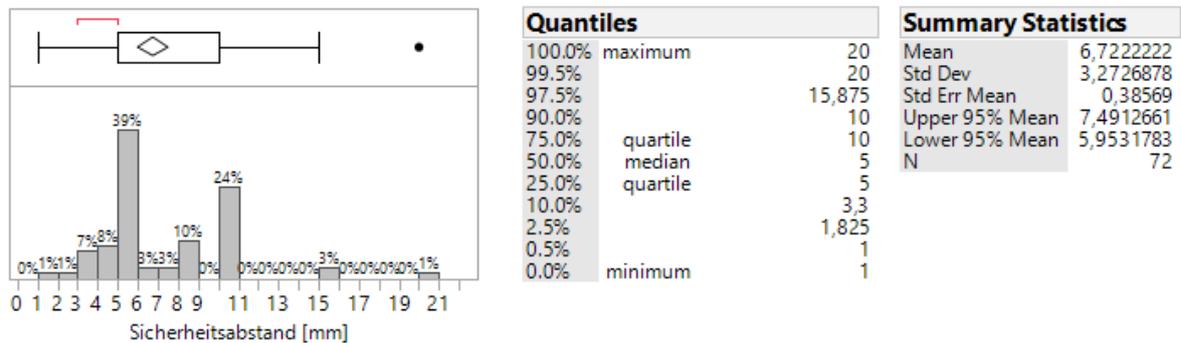


Abbildung 1443: Sicherheitsabstand der Primärexzision, High-Risk

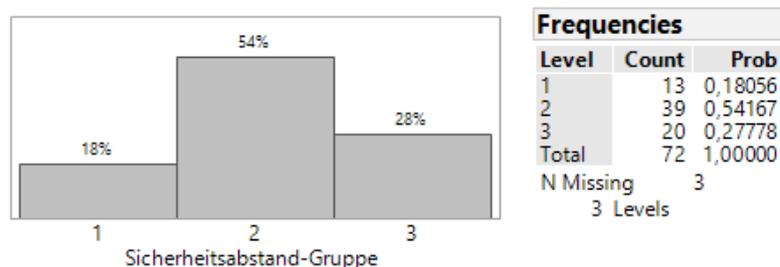


Abbildung 1434: Sicherheitsabstand-Gruppe, High-Risk

Weder ein Vergleich der Tumordicke noch der Lokalisation mit dem gewählten Sicherheitsabstand erbringt weitere Erkenntnisse.

Bei Tumoren der Sicherheitsabstands-Gruppe 1 beträgt die durchschnittliche Progress-freie Zeit 1,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,2 Jahren. Bei Gruppe 2 beträgt sie 1,2 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,1 Jahren und bei Gruppe 3 beträgt sie 1,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,2 Jahren.

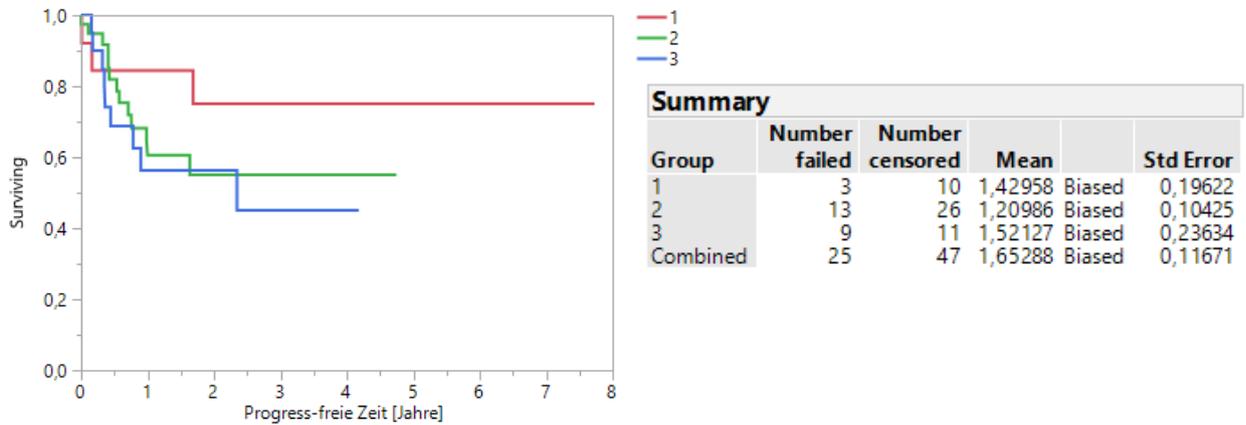


Abbildung 1475: Progress-freie Zeit, High-Risk nach Sicherheitsabstands-Gruppe

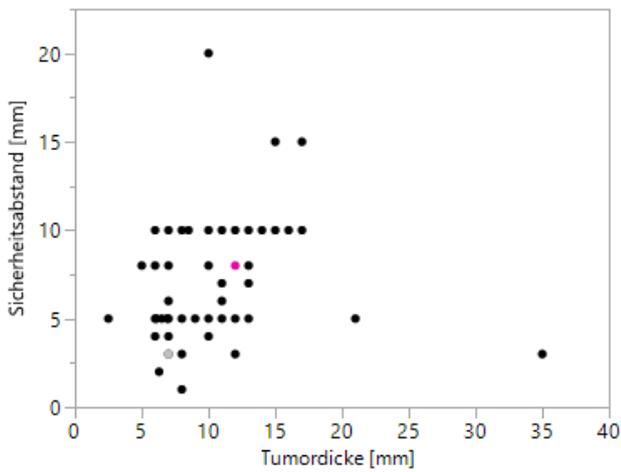


Abbildung 146: Sicherheitsabstand nach Tumordicke, High-Risk

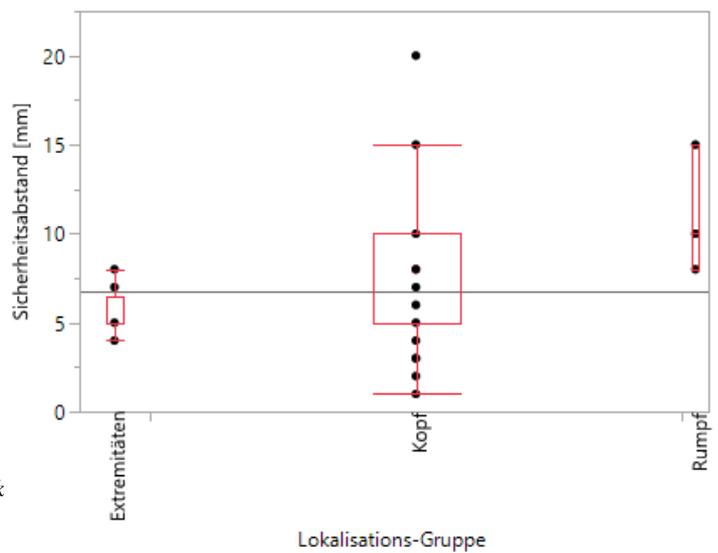


Abbildung 1457: Sicherheitsabstand nach Lokalisations-Gruppe, High-Risk

### 3.12.1.2 Progress

Bei Tumoren ohne Progress beträgt der durchschnittliche Sicherheitsabstand 7,9mm mit einer Standardabweichung von 2,7mm, 31 der 45 (69%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3. Bei Tumoren mit Progress beträgt er 10,6mm mit einer Standardabweichung von 3,6mm, 25 der 30 (83%) Tumoren befinden sich in Gruppe 2.

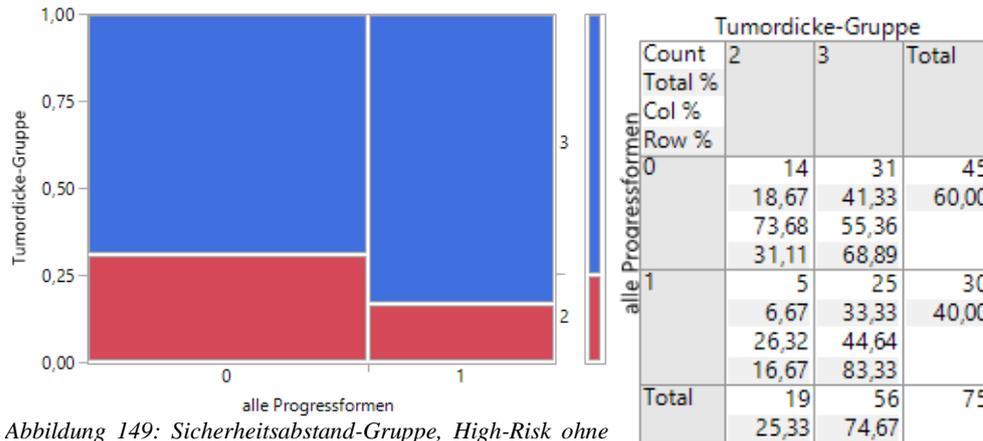


Abbildung 149: Sicherheitsabstand-Gruppe, High-Risk ohne vs. mit Progress

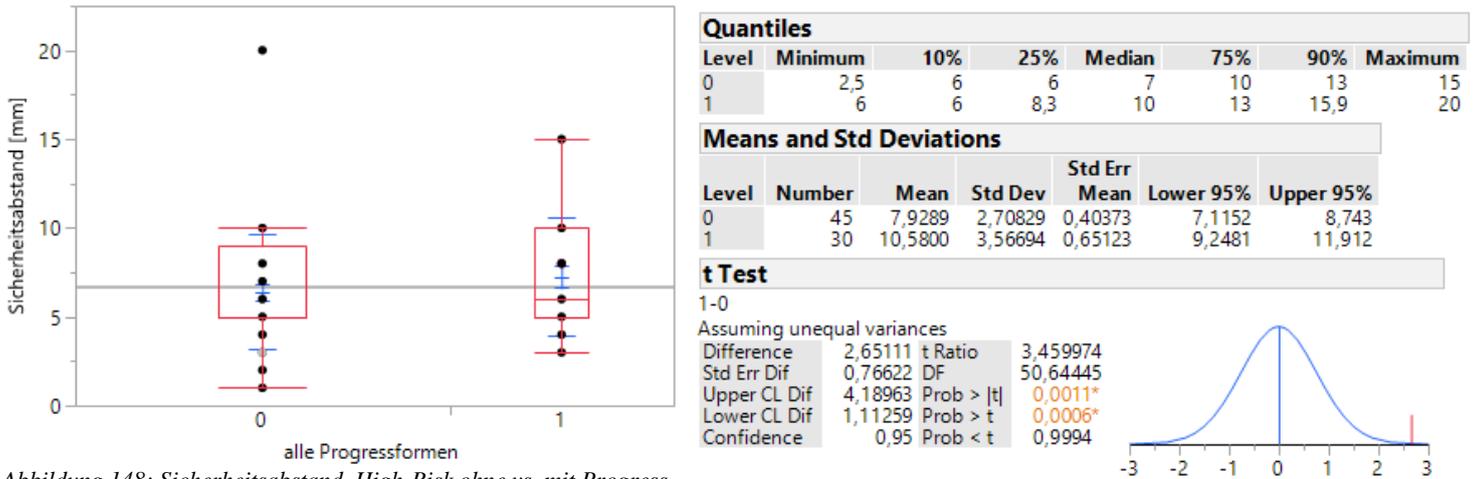


Abbildung 148: Sicherheitsabstand, High-Risk ohne vs. mit Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei Tumoren ohne Lokalrezidiv beträgt der durchschnittliche Sicherheitsabstand 8,3mm mit einer Standardabweichung von 2,7mm, 39 der 54 (72%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3. Bei solchen mit beträgt er 10,9mm mit einer Standardabweichung von 4mm, 17 der 21 (81%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3. Dieser Unterschied erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.

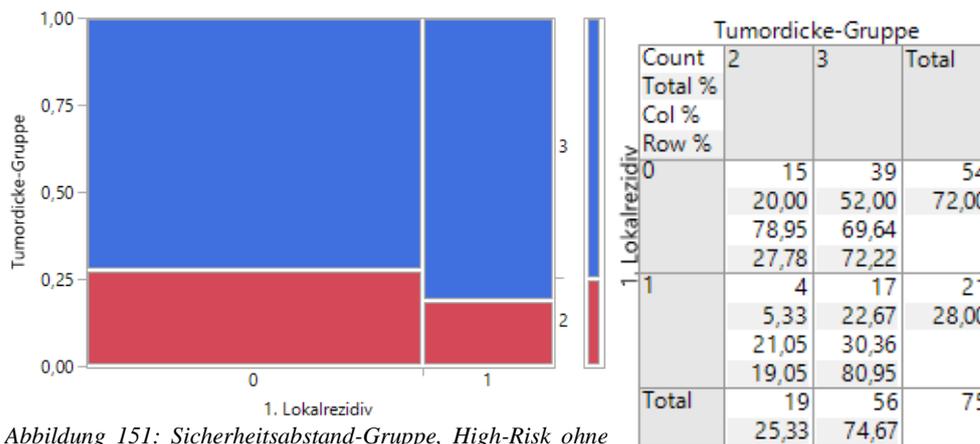


Abbildung 151: Sicherheitsabstand-Gruppe, High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

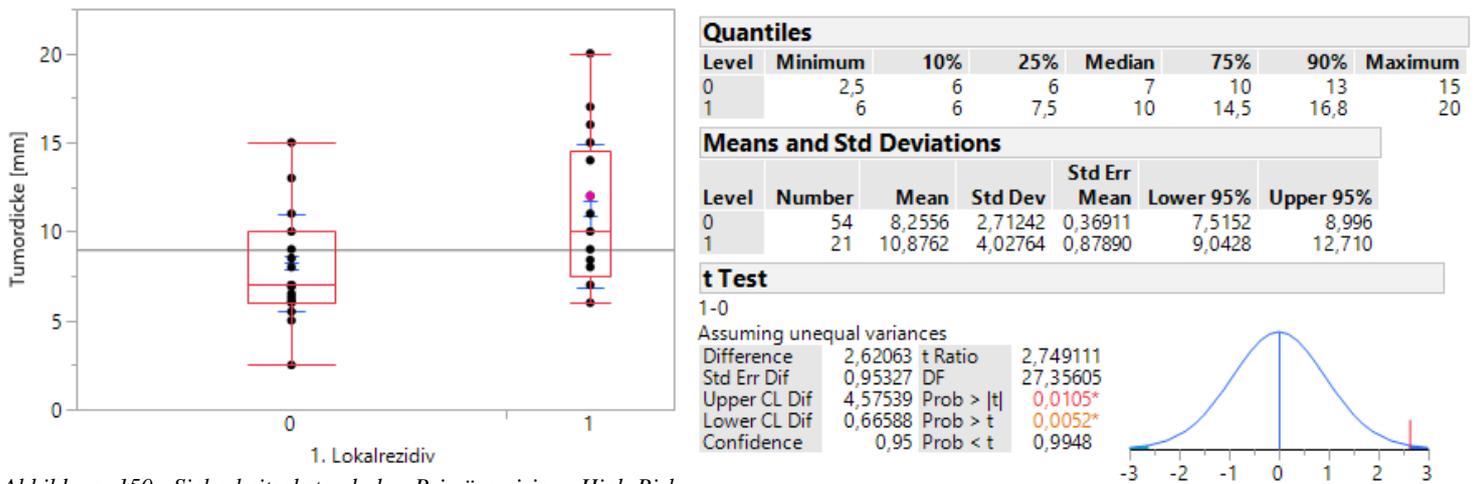


Abbildung 150: Sicherheitsabstand der Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

Bei Tumoren ohne Satelliten- oder Intransit-Metastasen beträgt der durchschnittliche Sicherheitsabstand 8,8mm mit einer Standardabweichung von 3,3mm, 51 der 69 (74%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3. Bei Tumoren mit Satelliten- oder Intransit-Metastasen beträgt er 10,8mm mit einer Standardabweichung von 3,4mm, 5 der 6 (83%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3.

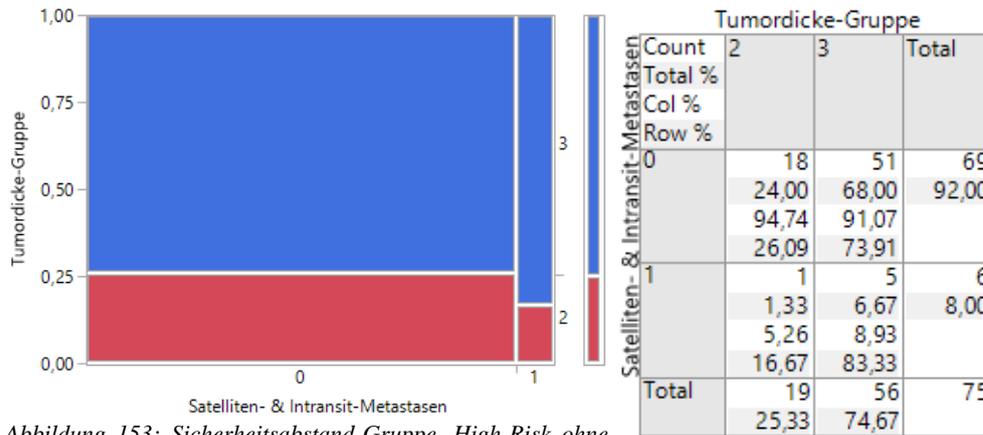
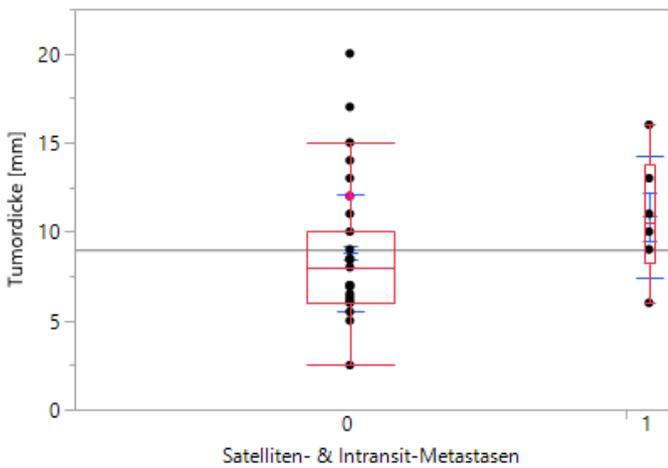


Abbildung 153: Sicherheitsabstand-Gruppe, High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastase



Quantiles							
Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
0	2,5	6	6	8	10	14	20
1	6	6	8,25	10,5	13,75	16	16

Means and Std Deviations						
Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err	Lower 95%	Upper 95%
0	69	8,8290	3,29260	0,3964	8,0380	9,620
1	6	10,8333	3,43026	1,4004	7,2335	14,433

Abbildung 152: Sicherheitsabstand der Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastase

Bei Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase beträgt der durchschnittliche Sicherheitsabstand 8,7mm mit einer Standardabweichung von 3,2mm, 45 der 61 (74%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3. Bei Tumoren mit Lymphknoten-Metastase beträgt er 10,2mm mit einer Standardabweichung von 3,6mm, 11 der 14 (79%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3.

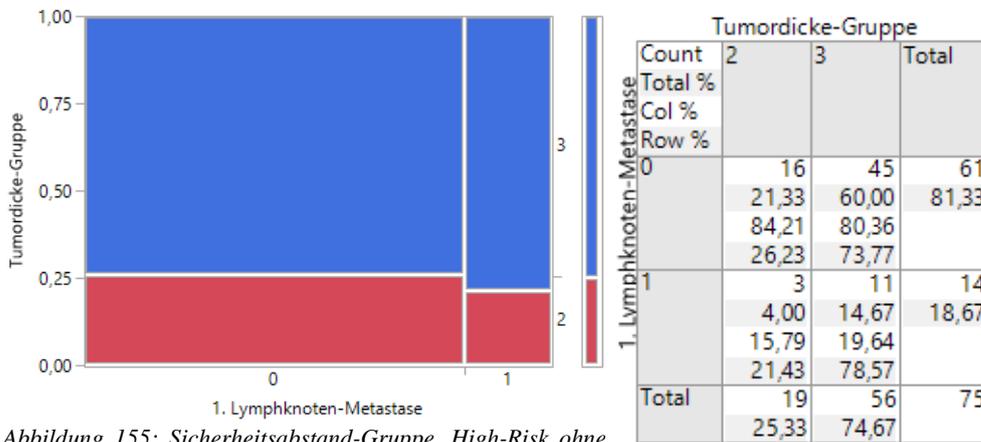
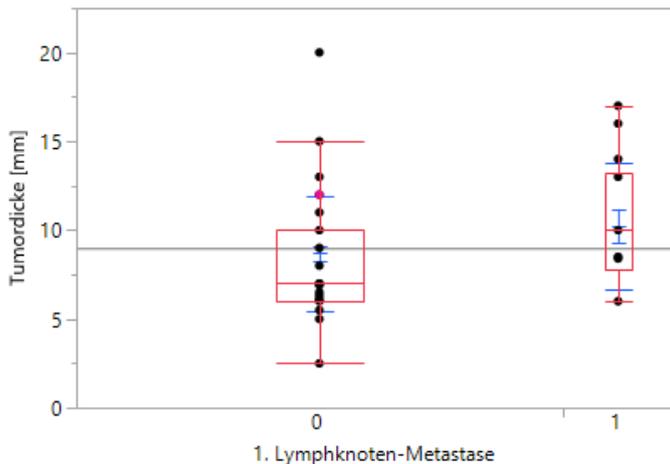


Abbildung 155: Sicherheitsabstand-Gruppe, High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase



Quantiles							
Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
0	2,5	6	6	7	10	13	20
1	6	6	7,8	10	13,25	16,5	17

Means and Std Deviations						
Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err	Lower 95%	Upper 95%
0	61	8,7016	3,23247	0,41387	7,8738	9,530
1	14	10,2429	3,55435	0,94994	8,1906	12,295

Abbildung 154: Sicherheitsabstand der Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Die beiden Tumoren mit Fernmetastase wurden bei der Primärexzision mit 8,5mm und 16mm operiert. Sie befinden sich somit in Gruppe 2, bzw. 3.

### 3.12.1.3 PNI

Bei Tumoren ohne perineurale Infiltration beträgt der durchschnittliche Sicherheitsabstand 8,8mm mit einer Standardabweichung von 3,3mm, 43 der 58 (74%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3. Bei Tumoren mit PNI beträgt er 9,7mm mit einer Standardabweichung von 3,6mm, 12 der 16 (75%) Tumoren befinden sich in Gruppe 3.

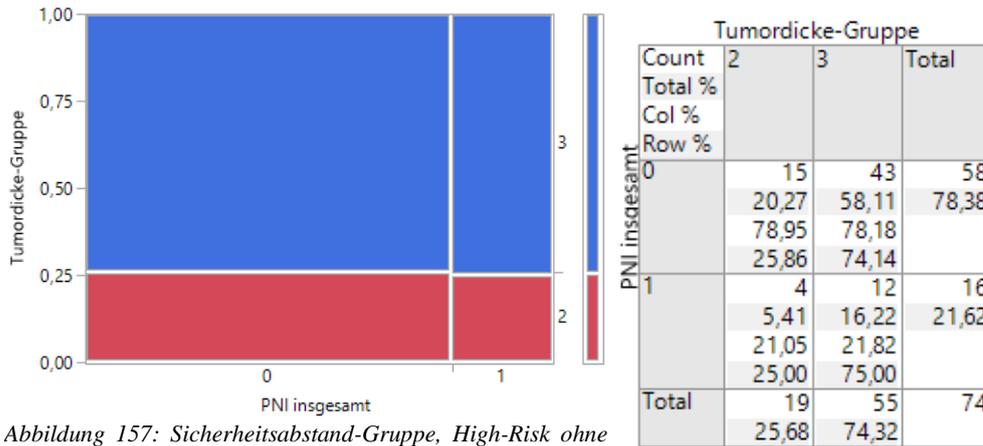


Abbildung 157: Sicherheitsabstand-Gruppe, High-Risk ohne vs. mit PNI

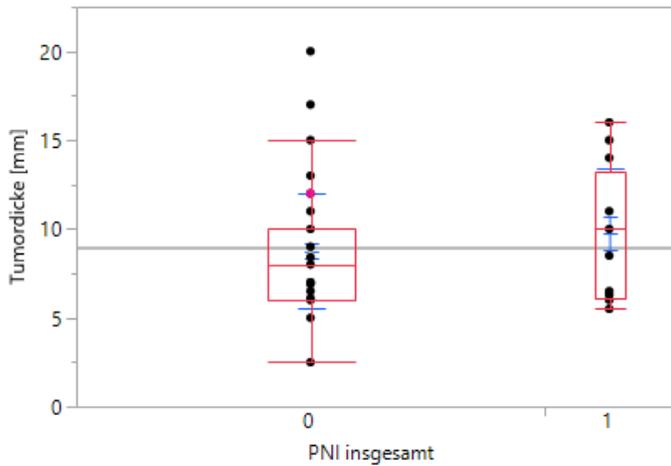


Abbildung 156: Sicherheitsabstand der Primärexzision, High-Risk ohne vs. mit PNI

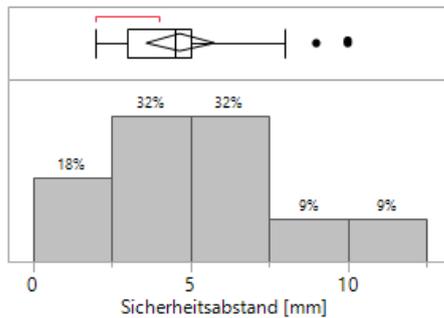
Quantiles							
Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
0	2,5	6	6	8	10	13	20
1	5,5	5,85	6,075	10	13,25	15,3	16

Means and Std Deviations						
Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err	Lower 95%	Upper 95%
				Mean		
0	58	8,76552	3,26328	0,42849	7,9075	9,624
1	16	9,73750	3,63628	0,90907	7,7999	11,675

### 3.12.2 Sicherheitsabstand bei Low-Risk Tumoren ohne Progress

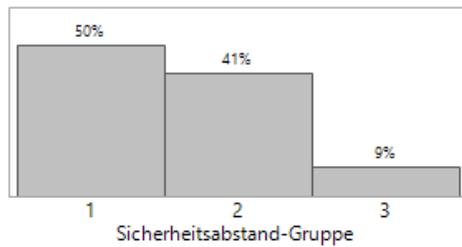
In der Gruppe der Low-Risk Tumoren ohne Progress beträgt der durchschnittliche Sicherheitsabstand der Primärexzision 4,7mm mit einer Standardabweichung von 2,5mm, 11 der 22 (50%) Tumoren befinden sich in Gruppe 1, 9 der 22 (41%) Tumoren in Gruppe



Quantiles		
100.0%	maximum	10
99.5%		10
97.5%		10
90.0%		9,7
75.0%	quartile	5
50.0%	median	4,5
25.0%	quartile	3
10.0%		2
2.5%		2
0.5%		2
0.0%	minimum	2

Summary Statistics	
Mean	4,6818182
Std Dev	2,4954504
Std Err Mean	0,5320318
Upper 95% Mean	5,7882389
Lower 95% Mean	3,5753975
N	22

Abbildung 1598: Sicherheitsabstand der Primärexzision, Low-Risk ohne Progress



Frequencies		
Level	Count	Prob
1	11	0,50000
2	9	0,40909
3	2	0,09091
Total	22	1,00000
N Missing	0	
3 Levels		

Abbildung 1589: Sicherheitsabstand-Gruppe, Low-Risk ohne Progress

2 und 2 der 22 (1%) Tumoren in Gruppe 3.

### 3.12.3 Sicherheitsabstand bei Low-Risk Tumoren mit Progress

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren mit Progress beträgt der durchschnittliche Sicherheitsabstand der Primärexzision 5mm mit einer Standardabweichung von 2,7mm, 10 der 21 (47%) Tumoren befinden sich in Gruppe 1, 7 der 21 (33%) Tumoren in Gruppe 2 und 4 der 21 (20%) Tumoren in Gruppe 3.

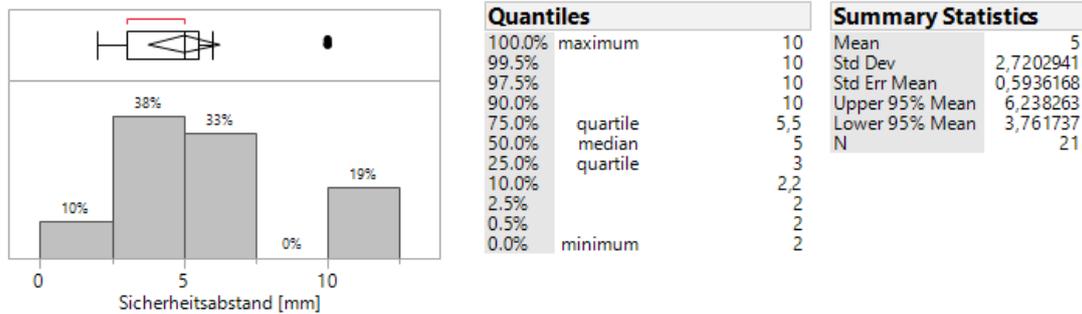


Abbildung 1610: Sicherheitsabstand der Primärexzision, Low-Risk mit Progress

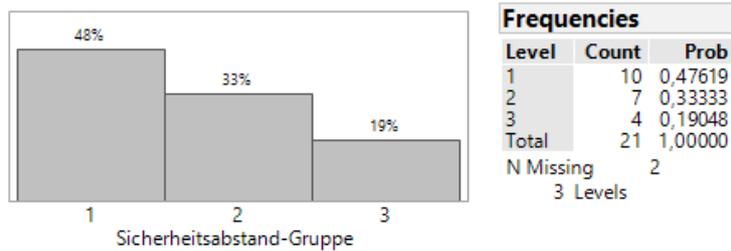


Abbildung 1601: Sicherheitsabstand-Gruppe, Low-Risk mit Progress

Bei Tumoren der Sicherheitsabstands-Gruppe 1 beträgt die durchschnittliche Progress-freie Zeit 2,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,6 Jahren. Bei Gruppe 2 beträgt sie 2,9 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,6 Jahren und bei Gruppe 3 beträgt sie 0,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,1 Jahren. Dieser Unterschied erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.

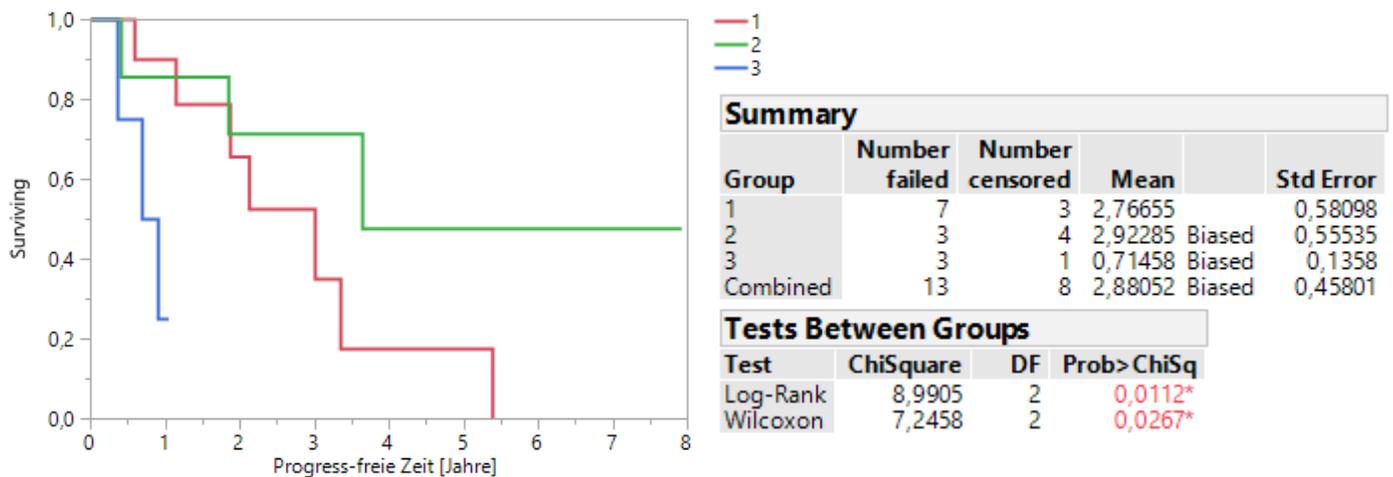


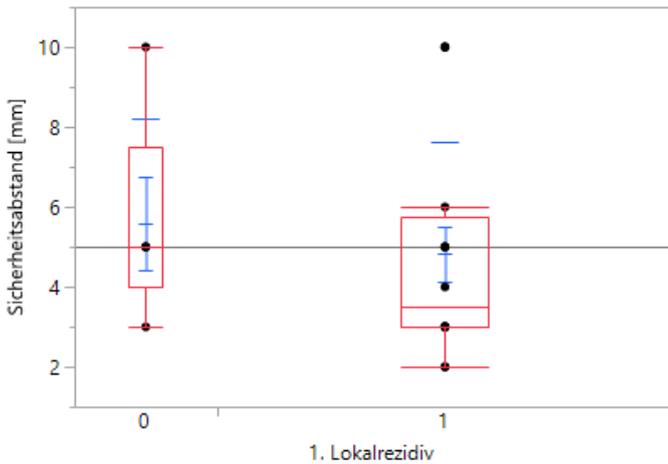
Abbildung 162: Progress-freie Zeit, Low-Risk mit Progress, nach Sicherheitsabstands-Gruppe

### 3.12.3.1 3.12.3.2 Progress

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei Tumoren ohne Progress beträgt der durchschnittliche Sicherheitsabstand 5,6mm mit einer Standardabweichung von 2,6mm, 1 der 5 (20%) Tumoren befindet sich in Gruppe 1, 3 der 5 (60%) Tumoren in Gruppe 2 und 1 der 5 (20%) Tumoren in Gruppe 3. Bei Tumoren mit Progress beträgt er 4,8mm mit einer Standardabweichung von 2,8mm, 9 der 16 (56%) Tumoren befinden sich in Gruppe 1, 4 der 16 (15%) Tumoren in Gruppe 2 und 3 der 16 (19%) Tumoren in Gruppe 3.



Quantiles							
Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
0	3	3	4	5	7,5	10	10
1	2	2	3	3,5	5,75	10	10

Means and Std Deviations						
Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
0	5	5,60000	2,60768	1,1662	2,3621	8,8379
1	16	4,81250	2,80995	0,7025	3,3152	6,3098

Abbildung 1643: Sicherheitsabstand der Primärexzision, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lokalrezidiv

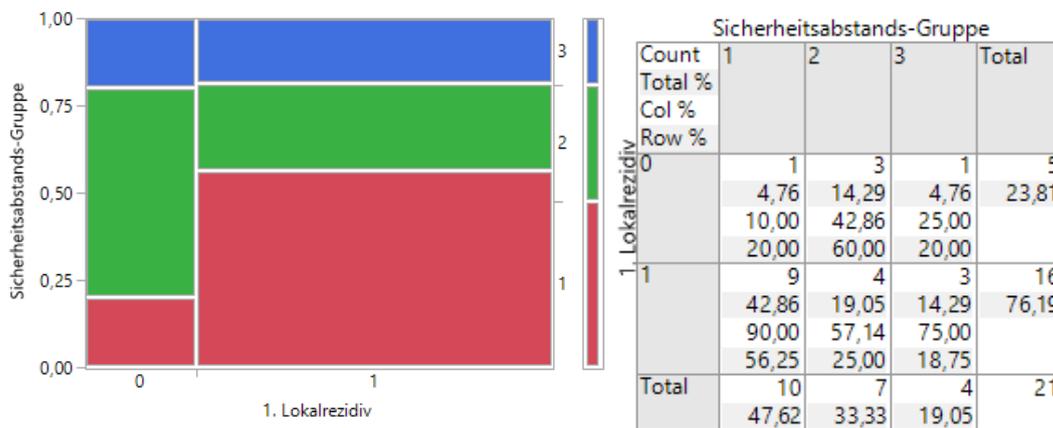
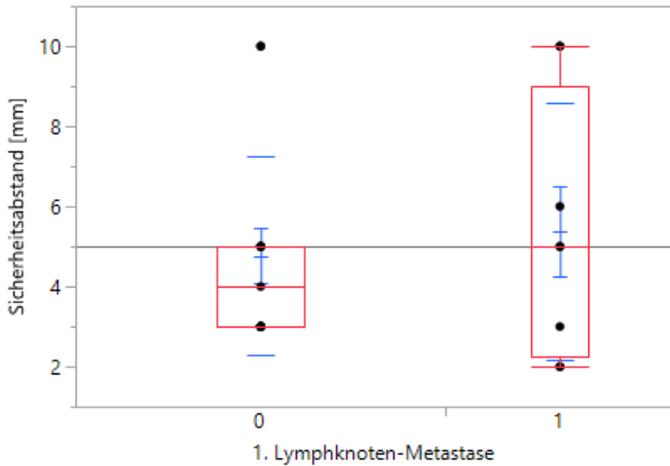


Abbildung 1634: Sicherheitsabstands-Gruppe, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lokalrezidiv

Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in dieser Gruppe nicht vor.

Bei Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase beträgt der durchschnittliche Sicherheitsabstand 4,8mm mit einer Standardabweichung von 2,5mm, 7 der 12 (54%) Tumoren befinden sich in Gruppe 1, 2 der 13 (31%) Tumoren in Gruppe 2 und 2 der 13 (15%) Tumoren in Gruppe 3. Bei Tumoren mit Lymphknoten-Metastase beträgt er 5,4mm mit einer Standardabweichung von 3,2mm, je 3 der 8 (37,5%) Tumoren befinden sich in Gruppe 1 und 2, 2 der 8 (25%) Tumoren in Gruppe 3.



Quantiles							
Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
0	3	3	3	4	5	10	10
1	2	2	2,25	5	9	10	10

Means and Std Deviations						
Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err	Lower 95%	Upper 95%
0	13	4,76923	2,48843	0,6902	3,2655	6,2730
1	8	5,37500	3,20435	1,1329	2,6961	8,0539

Abbildung 1665: Sicherheitsabstand der Primärexzision, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

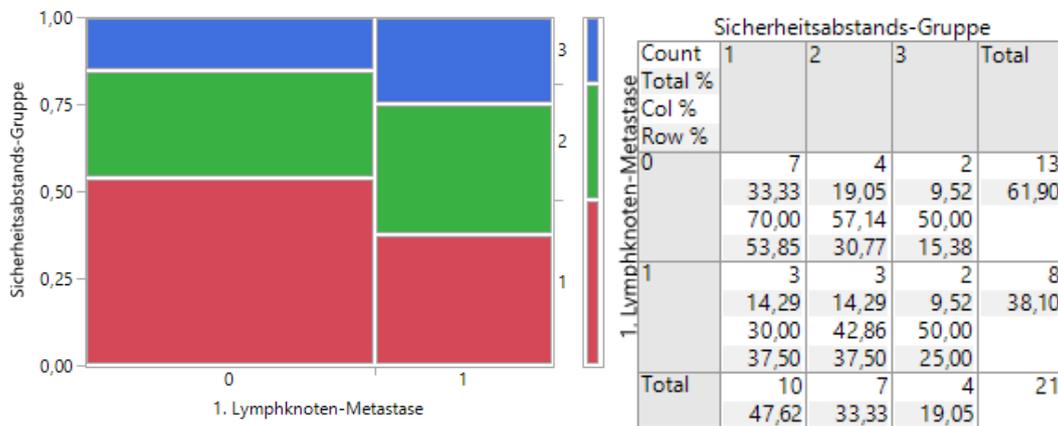
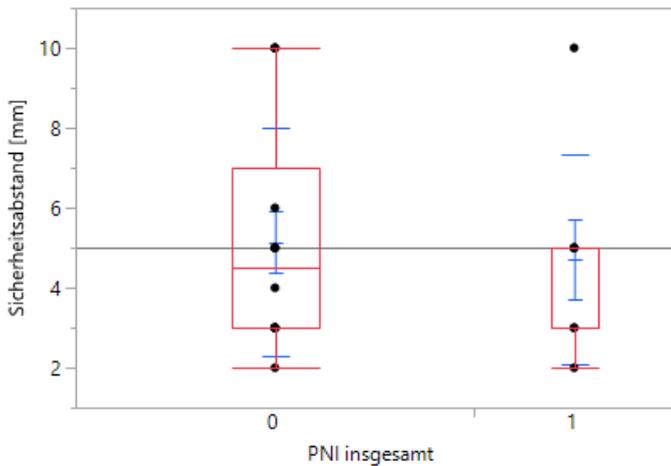


Abbildung 1656: Sicherheitsabstands-Gruppe, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Der einzige Tumor mit Fernmetastase wurde bei der Primärexzision mit einem Sicherheitsabstand von 10mm operiert und befindet sich damit in Gruppe 3.

### 3.12.3.2 PNI

Bei Tumoren ohne perineurale Infiltration beträgt der durchschnittliche Sicherheitsabstand der Primärexzision 5,1mm mit einer Standardabweichung von 2,9mm, 7 der 14 (50%) Tumoren befinden sich in Gruppe 1, 2 der 14 (29%) Tumoren in Gruppe 2 und 3 der 14 (21%) Tumoren in Gruppe 3. Bei Tumoren mit PNI beträgt er 4,7mm mit einer Standardabweichung von 2,6mm, je 3 der 7 Tumoren (43%) befinden sich in Gruppe 1 und 2, 1 der 7 Tumoren (14%) in Gruppe 3.



Quantiles							
Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
0	2	2,5	3	4,5	7	10	10
1	2	2	3	5	5	10	10

Means and Std Deviations						
Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err	Lower 95%	Upper 95%
0	14	5,14286	2,85164	0,76213	3,4964	6,7893
1	7	4,71429	2,62769	0,99317	2,2841	7,1445

Abbildung 1687: Sicherheitsabstand, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit PNI

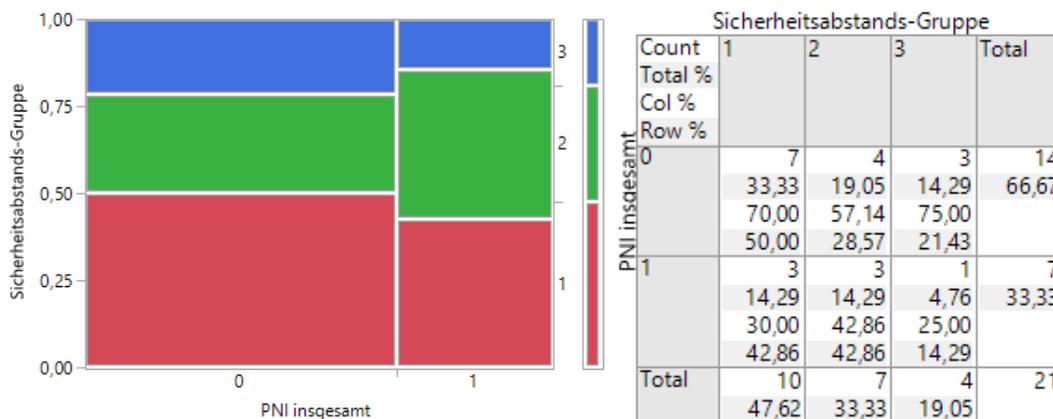


Abbildung 1678: Sicherheitsabstand-Gruppe, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit PNI

### 3.12.4 Zusammenfassung des Sicherheitsabstandes

Der einzuhaltende Sicherheitsabstand der Primärexzision ist nicht klar definiert. (AWMF, 2018) In der klinischen Routine erfolgt in der Regel eine subjektive Entscheidung durch den Operateur. Es lassen sich keine klaren Zusammenhänge bezüglich dieser Entscheidung rückschließen. Es scheinen fixe Sicherheitsabstände von 5, 8 oder 10mm – je nach Tumordurchmesser und Lokalisation, üblich zu sein. Auffällig ist, dass Tumoren

mit Progress primär mit einem größeren Sicherheitsabstand operiert wurden. Insgesamt scheint die Komplexität dieses Themas die vorliegende Arbeit und ihr Patientenkollektiv zu sprengen.

### 3.13 Progress

#### 3.13.1 Progress bei High-Risk Tumoren

##### 3.13.1.1 Gesamt

Es kommt es bei 28 der 75 (37%) High-Risk Tumoren im Verlauf zu Progress.

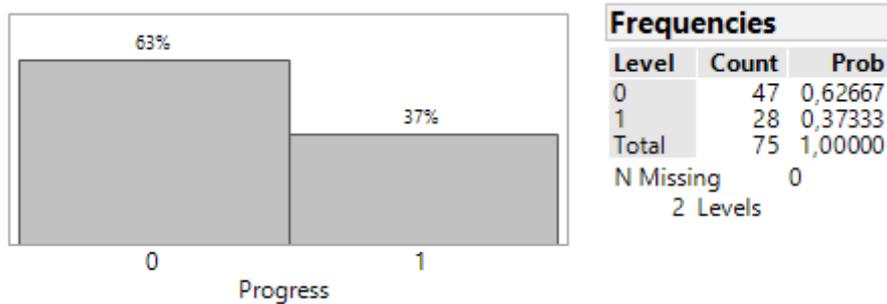


Abbildung 169: Auftreten von Progress; High-Risk

In der Gruppe der High-Risk Tumoren beträgt die durchschnittliche Progress-freie Zeit 1,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,1 Jahren. Der späteste dokumentierte Progress manifestierte sich 2,3 Jahre nach Diagnose, der früheste nicht initial bekannte Progress 0,1 Jahr nach Diagnose.

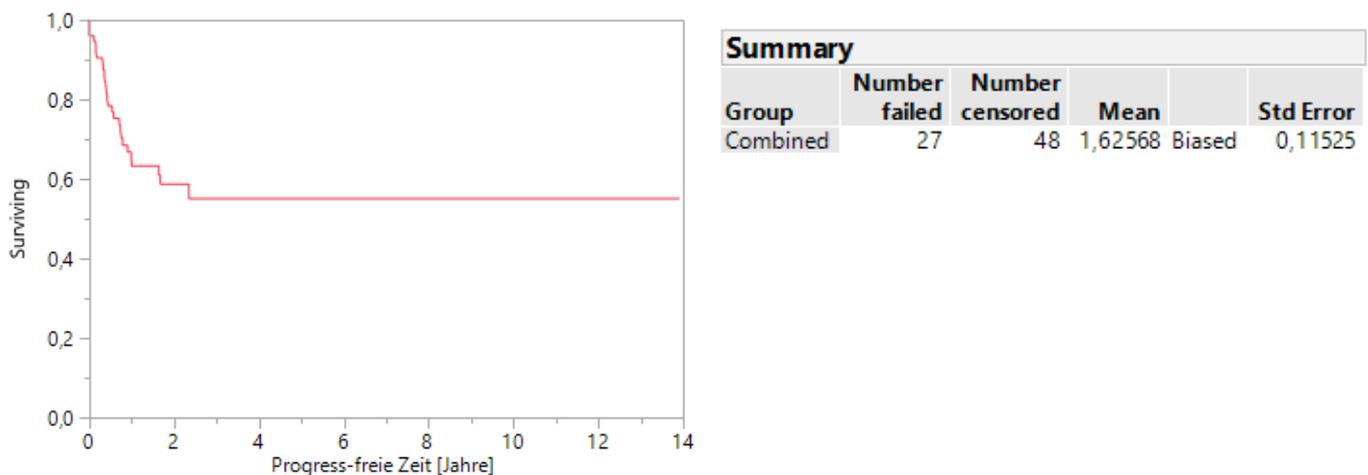


Abbildung 170: Progress-freie Zeit, High-Risk

### 3.13.1.2 Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei 21 der 75 (28%) Tumoren kommt es zu Lokalrezidiven, bei 6 der 75 (8%) Tumoren zu Satelliten- oder Intransit-Metastasen, bei 14 der 75 (19%) Tumoren zu Lymphknoten-Metastasen und bei 2 der 75 (3%) Tumoren zu Fernmetastasen.

1. Lokalrezidiv	Column %	N
0	72,00%	54
1	28,00%	21
Satelliten- & Intransit-Metastasen		
0	92,00%	69
1	8,00%	6
1. Lymphknoten-Metastase		
0	81,33%	61
1	18,67%	14
Fernmetastase		
0	97,33%	73
1	2,67%	2

### 3.13.1.3 PNI

Bei 20 der 58 (34%) Tumoren ohne und bei 9 der 16 (56%) Tumoren mit PNI kommt es zu Progress.

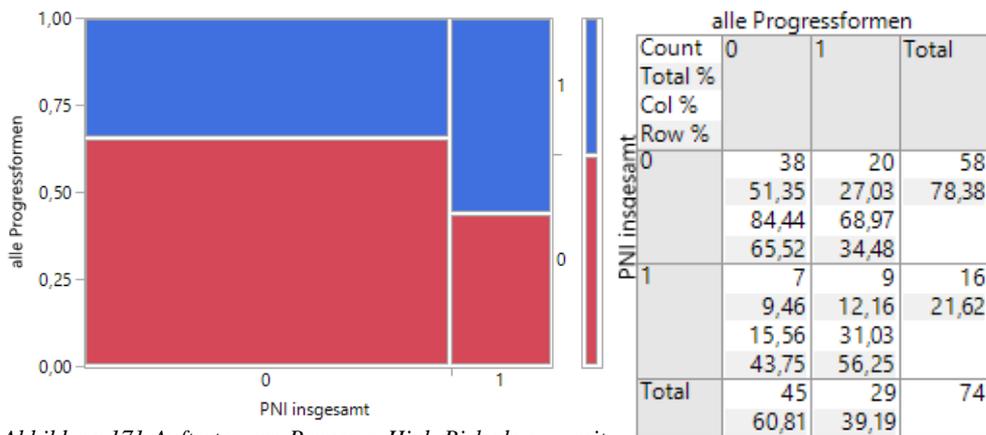


Abbildung 171: Auftreten von Progress, High-Risk ohne vs. mit PNI

Die durchschnittliche Progress-freie Zeit ist bei High-Risk Tumoren mit PNI signifikant kürzer als bei solchen ohne (0,69 Jahre vs. 1,75 Jahre).

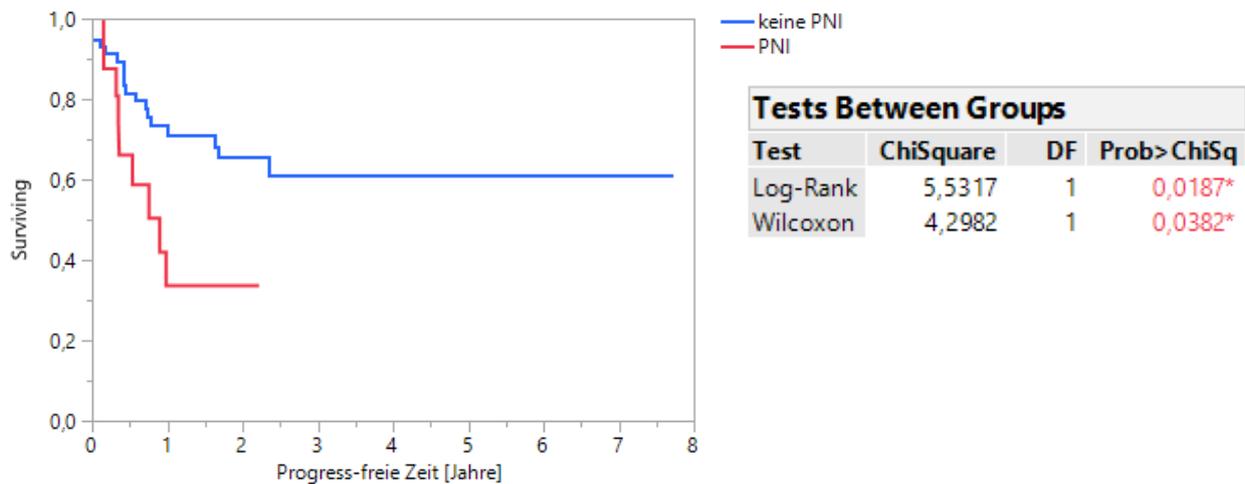


Abbildung 172: Progress-freie Zeit, High-Risk mit vs. ohne PNI

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei 14 der 58 (24%) Tumoren ohne und bei 7 der 16 (44%) Tumoren mit perineuraler Infiltration kommt es zu Lokalrezidiven.

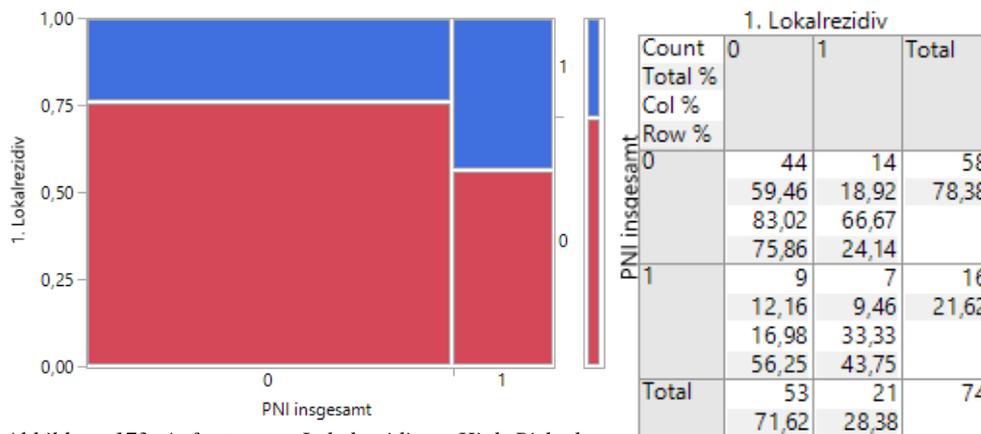


Abbildung 173: Auftreten von Lokalrezidiven, High-Risk ohne vs. mit PNI

Bei 3 der 58 (5%) Tumoren ohne und bei 2 der 16 (13%) Tumoren mit perineuraler Infiltration kommt es zu Satelliten- oder Intransit-Metastasen.

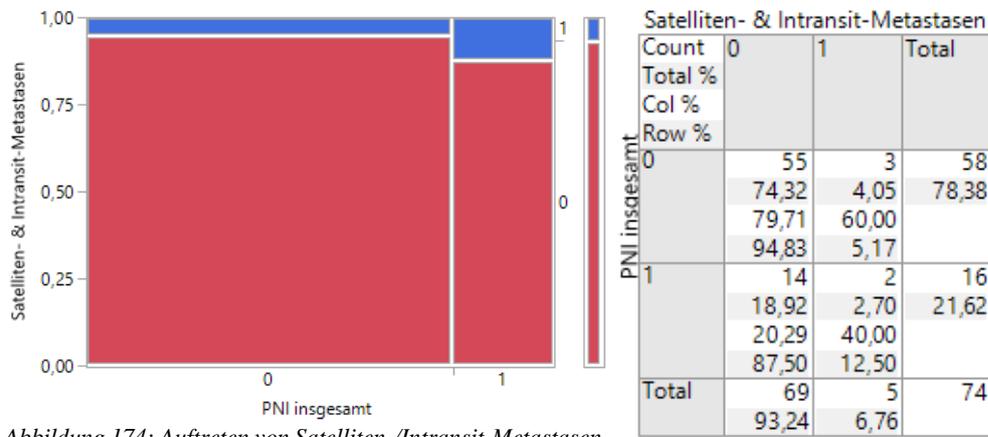


Abbildung 174: Auftreten von Satelliten-/Intransit-Metastasen, High-Risk ohne vs. mit PNI

Bei 8 der 58 (14%) Tumoren ohne und bei 6 der 16 (37,5%) Tumoren mit perineuraler Infiltration kommt es zu Lymphknoten-Metastasen. Dieser Unterschied erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.

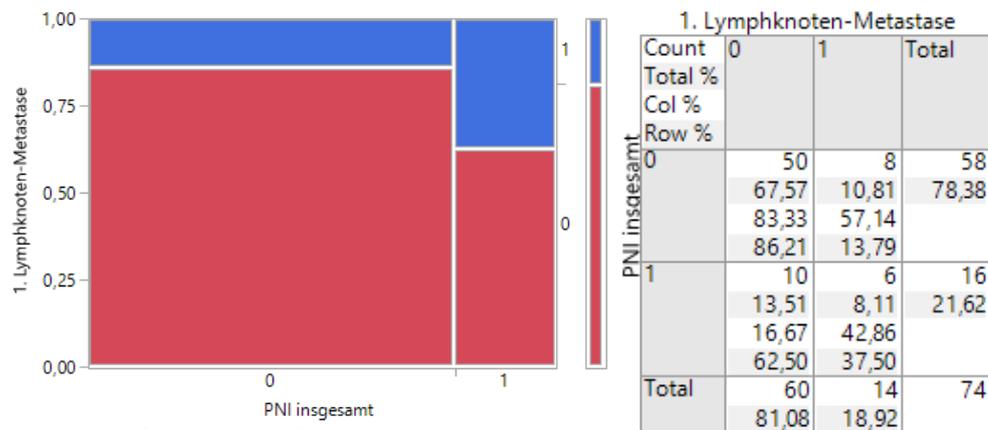


Abbildung 175: Auftreten von Lymphknoten-Metastasen, High-Risk ohne vs. mit PNI

Tests			
	N	DF	-LogLike RSquare (U)
	74	1	2,0393167 0,0568
Test	ChiSquare	Prob>ChiSq	
Likelihood Ratio	4,079	0,0434*	
Pearson	4,595	0,0321*	
Fisher's Exact Test	Prob	Alternative Hypothesis	
Left	0,9912	Prob(1. Lymphknoten-Metastase=1) is greater for PNI insgesamt=0 than 1	
Right	0,0425*	Prob(1. Lymphknoten-Metastase=1) is greater for PNI insgesamt=1 than 0	
2-Tail	0,0647	Prob(1. Lymphknoten-Metastase=1) is different across PNI insgesamt	

Bei keinem der 58 Tumoren ohne und bei 2 der 16 (13%) Tumoren mit perineuraler Infiltration kommt es zu Fernmetastasen. Dieser Unterschied erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.

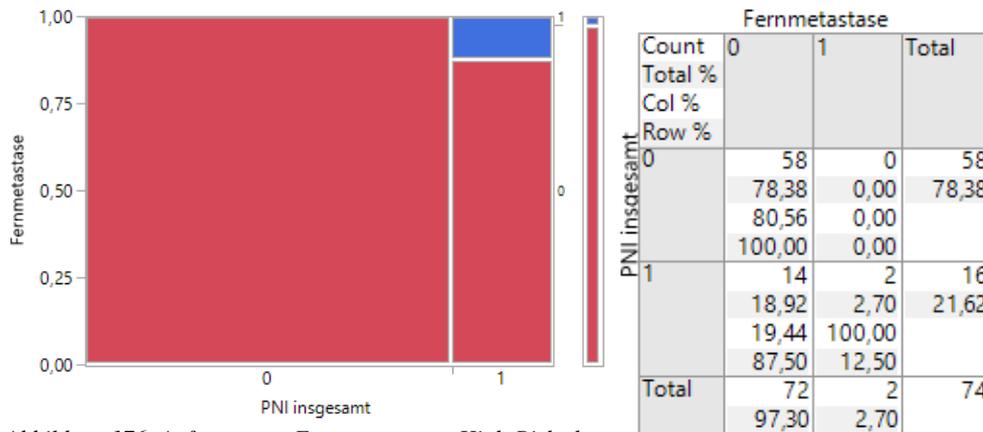


Abbildung 176: Auftreten von Fernmetastasen, High-Risk ohne vs. mit PNI

Tests				
	N	DF	-LogLike	RSquare (U)
	74	1	3,1662394	0,3444

Test	ChiSquare	Prob> ChiSq
Likelihood Ratio	6,332	0,0119*
Pearson	7,451	0,0063*

Fisher's Exact Test	Prob	Alternative Hypothesis
Left	1,0000	Prob(Fernmetastase=1) is greater for PNI insgesamt=0 than 1
Right	0,0444*	Prob(Fernmetastase=1) is greater for PNI insgesamt=1 than 0
2-Tail	0,0444*	Prob(Fernmetastase=1) is different across PNI insgesamt

### 3.13.2 Progress bei Low-Risk Tumoren mit Progress

#### 3.13.2.1 Gesamt

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

#### 3.13.2.2 Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei 18 der 23 (78%) Tumoren kommt es zu Lokalrezidiven, Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in dieser Gruppe nicht vor, bei 8 der 23 (35%) Tumoren kommt es zu Lymphknoten-Metastasen und bei 1 der 23 (4%) Tumoren zu einer Fernmetastase.

1. Lokalrezidiv	Column %	N
0	21,74%	5
1	78,26%	18
<b>Satelliten- &amp; Intransit-Metastasen</b>		
0	100,00%	23
<b>1. Lymphknoten-Metastase</b>		
0	65,22%	15
1	34,78%	8
<b>Fernmetastase</b>		
0	95,65%	22
1	4,35%	1

Die durchschnittliche Zeit, bis es zu Progress kommt, beträgt bei Tumoren ohne perineurale Infiltration 2,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,3 Jahren. Bei solchen mit beträgt sie 4,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,8 Jahren.

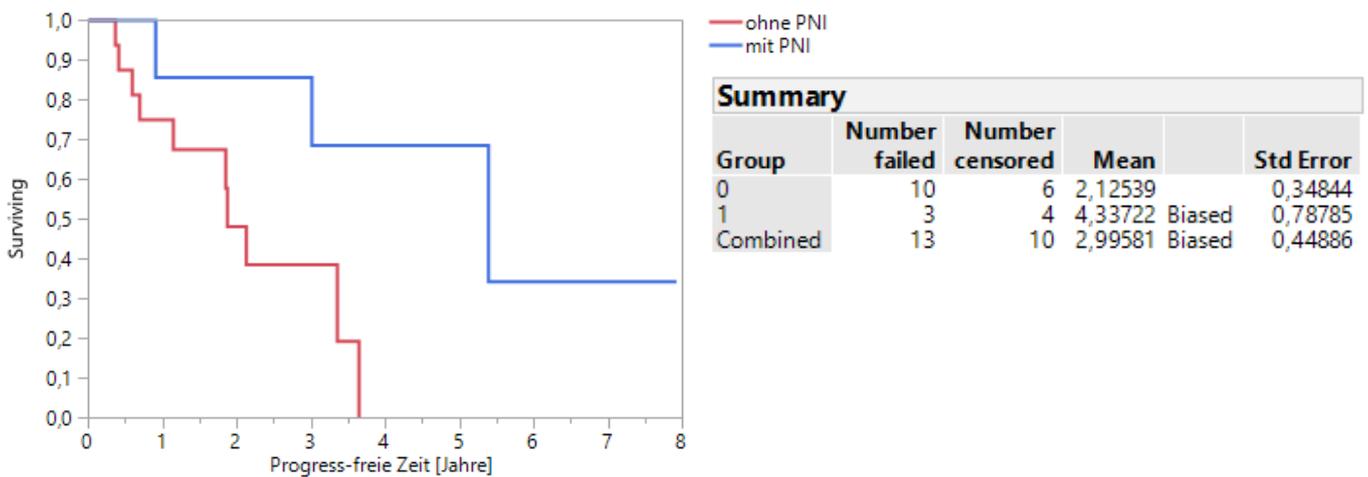


Abbildung 177: Progress-freie Zeit, Low-Risk mit Progress, mit vs. ohne PNI

### 3.13.2.3 PNI

Bei 12 der 16 (75%) Tumoren ohne und bei 6 der 7 (86%) Tumoren mit perineuraler Infiltration kommt es zu Lokalrezidiven.

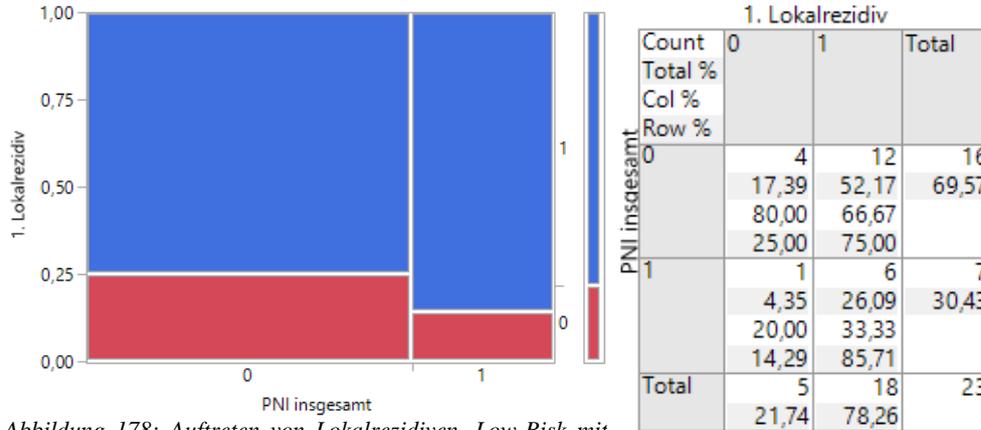


Abbildung 178: Auftreten von Lokalrezidiven, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit PNI

Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in dieser Gruppe nicht vor.

Bei 7 der 16 (44%) Tumoren ohne und bei 1 der 7 (14%) Tumoren mit perineuraler Infiltration kommt es zu Lymphknoten-Metastasen.

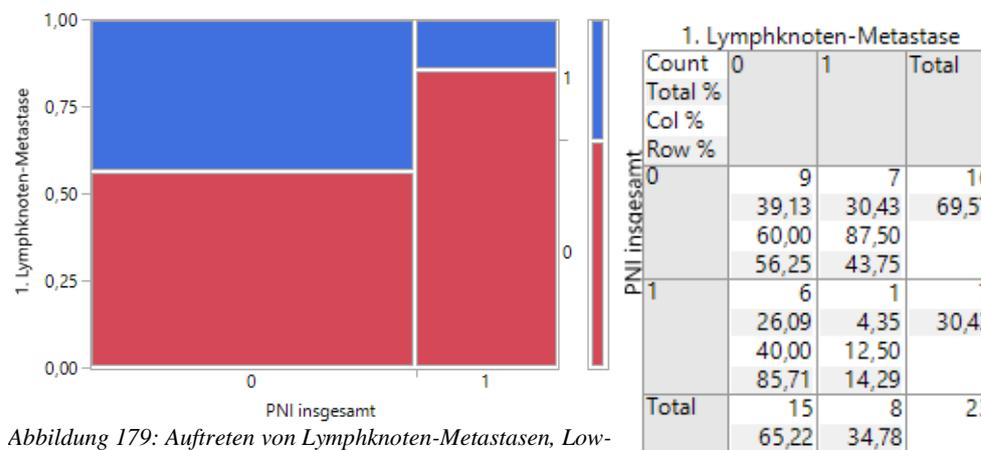


Abbildung 179: Auftreten von Lymphknoten-Metastasen, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit PNI

Bei 1 der 16 (6%) Tumoren ohne und bei keinem der 7 Tumoren mit perineuraler Infiltration kommt es zu einer Fernmetastase.



Abbildung 180: Auftreten von Fernmetastasen, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit PNI

### 3.13.3 Zusammenfassung von Progress

Die Einteilung der beiden Low-Risk Gruppen erfolgte anhand des Vorhandenseins von Progress, was bei dieser Auswertung zu beachten ist. Die häufigste Progressform bei High- und Low-Risk Tumoren ist das Lokalrezidiv, gefolgt von Lymphknotenmetastasen. Bei High-Risk Tumoren mit PNI ist die Progress-freie Zeit signifikant verkürzt (0,69 Jahre vs. 1,75 Jahre).

### 3.14 Level

Hier sei noch einmal auf die erweiterte Skala hingewiesen:

- 1 = Infiltration von Epidermis
- 2 = Infiltration von Stratum papillare der Dermis
- 3 = Infiltration von bis an die Grenze des Stratum reticulare der Dermis
- 4 = Infiltration von Stratum reticulare der Dermis
- Level 5 = Muskel-Infiltration
- Level 6 = Knorpel-Infiltration
- Level 7 = Periost-Infiltration
- Level 8 = Knochen-Infiltration

### 3.14.1 Level bei High-Risk Tumoren

#### 3.14.1.1 Gesamt

In der Gruppe der High-Risk Tumoren haben 43 der 75 (40%) Tumoren Level 5, Level 1 und 2 kommen nicht vor. 16 der 75 (21%) Tumoren haben Level 4 oder geringer, 59 der 75 (79%) Tumoren haben Level 5 oder höher.

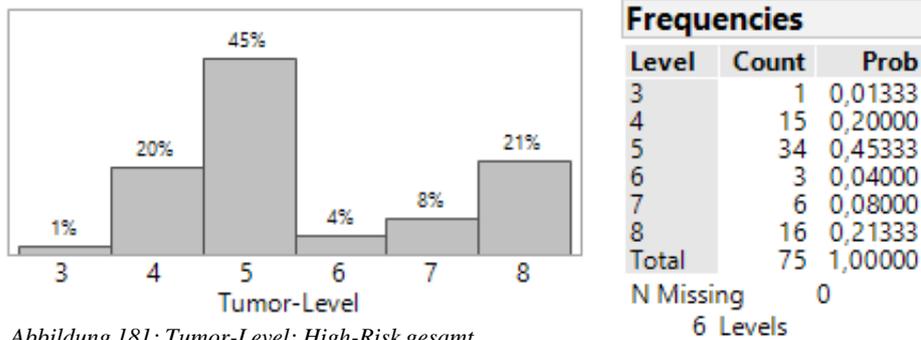


Abbildung 181: Tumor-Level; High-Risk gesamt

#### 3.14.1.2 Progress

Beim Vergleich von Tumoren mit und ohne Progress fällt auf, dass in beiden Gruppen Level 5 am häufigsten auftritt (20 der 45 (44%) Tumoren ohne, bzw. 14 der 30 (47%) Tumoren mit Progress), es danach einen starken Abfall der Häufigkeit gibt, welche hin zu Level 8 wieder zunimmt (7 der 45 (16%) Tumoren ohne, bzw. 9 der 30 (30%) Tumoren mit Progress). Level 3 kommt nur bei Tumoren ohne Progress vor (1 der 45 Tumoren, 2%).

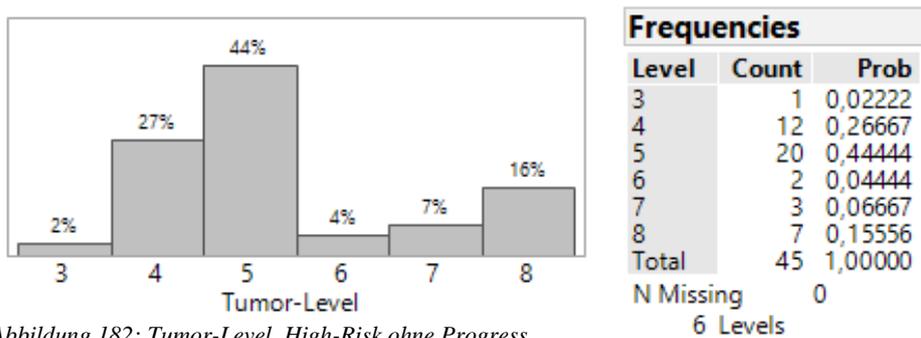


Abbildung 182: Tumor-Level, High-Risk ohne Progress

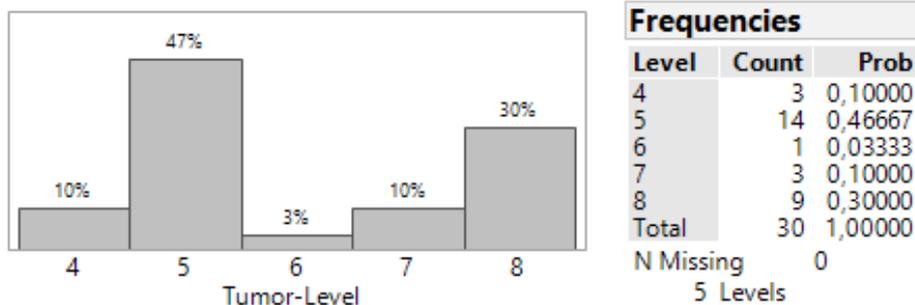


Abbildung 183: Tumor-Level, High-Risk mit Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Beim Vergleich von Tumoren mit und ohne Lokalrezidiv fällt dasselbe Verteilungsmuster auf, wie oben.

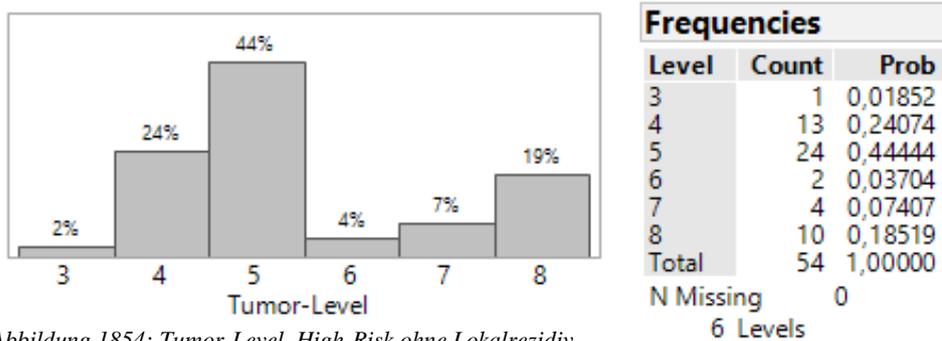


Abbildung 1854: Tumor-Level, High-Risk ohne Lokalrezidiv

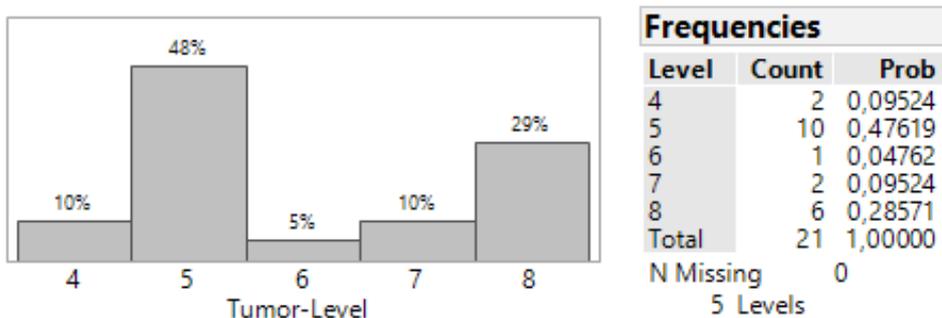
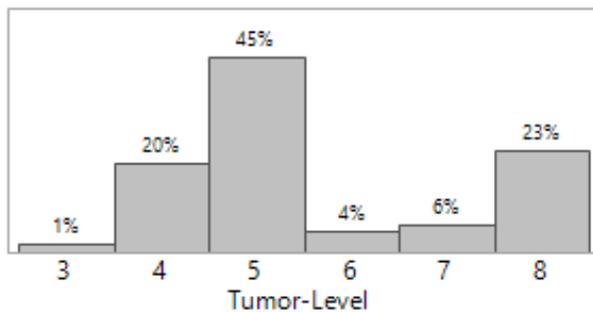


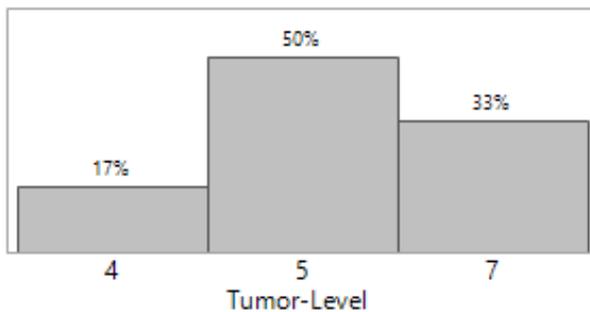
Abbildung 1845: Tumor-Level, High-Risk mit Lokalrezidiv

Bei Tumoren ohne Satelliten- oder Intransit-Metastasen fällt dasselbe Verteilungs-Muster auf, wie oben. Solche mit weisen ebenfalls am häufigsten Level 5 auf (3 der 6 Tumoren, 50%), daneben allerdings nur Level 7 (2 der 6 Tumoren, 33%) und 4 (1 der 6 Tumoren, 17%).



Frequencies		
Level	Count	Prob
3	1	0,01449
4	14	0,20290
5	31	0,44928
6	3	0,04348
7	4	0,05797
8	16	0,23188
Total	69	1,00000
N Missing	0	
6 Levels		

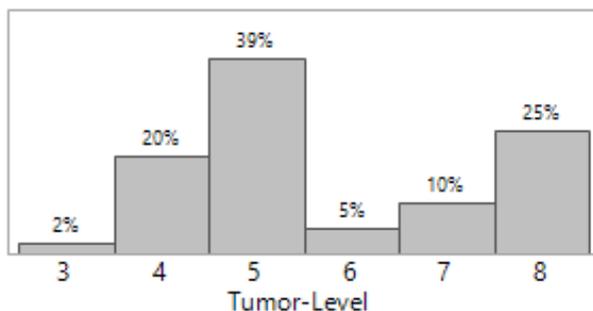
Abbildung 1876: Tumor-Level, High-Risk ohne Satelliten-/Intransit-Metastasen



Frequencies		
Level	Count	Prob
4	1	0,16667
5	3	0,50000
7	2	0,33333
Total	6	1,00000
N Missing	0	
3 Levels		

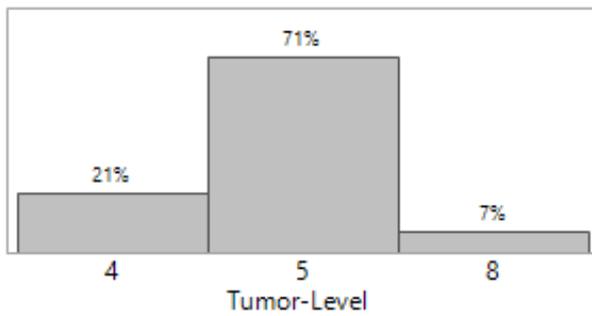
Abbildung 1867: Tumor-Level, High-Risk mit Satelliten-/Intransit-Metastasen

Bei Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase fällt dasselbe Verteilungs-Muster auf, wie oben. Solche mit weisen ebenfalls am häufigsten Level 5 auf (10 der 14 Tumoren, 71%), daneben allerdings nur Level 4 (3 der 14 Tumoren, 21%) und 8 (1 der 14 Tumoren, 7%).



Frequencies		
Level	Count	Prob
3	1	0,01639
4	12	0,19672
5	24	0,39344
6	3	0,04918
7	6	0,09836
8	15	0,24590
Total	61	1,00000
N Missing	0	
6 Levels		

Abbildung 188: Tumor-Level, High-Risk ohne Lymphknoten-Metastase



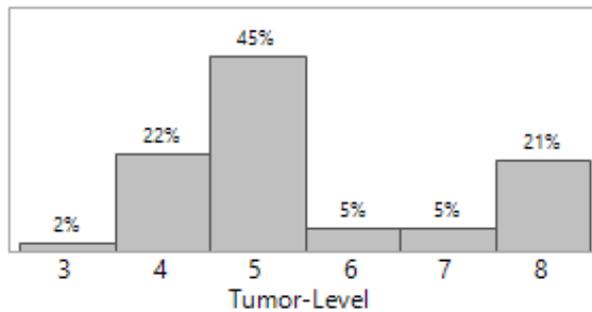
Frequencies		
Level	Count	Prob
4	3	0,21429
5	10	0,71429
8	1	0,07143
Total	14	1,00000
N Missing	0	
3 Levels		

Abbildung 189: Tumor-Level, High-Risk mit Lymphknoten-Metastase

Die beiden Tumoren mit Fernmetastase haben Level 5 und Level 8.

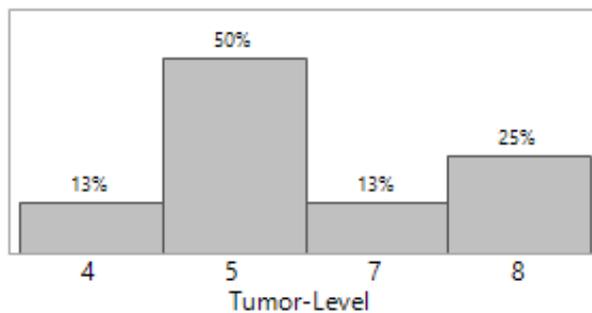
### 3.14.1.3 PNI

Beim Vergleich von Tumoren mit und ohne perineurale Infiltration fällt dasselbe Verteilungs-Muster auf, wie oben.



Frequencies		
Level	Count	Prob
3	1	0,01724
4	13	0,22414
5	26	0,44828
6	3	0,05172
7	3	0,05172
8	12	0,20690
Total	58	1,00000
N Missing	0	
6 Levels		

Abbildung 1910: Tumor-Level, High-Risk ohne PNI



Frequencies		
Level	Count	Prob
4	2	0,12500
5	8	0,50000
7	2	0,12500
8	4	0,25000
Total	16	1,00000
N Missing	0	
4 Levels		

Abbildung 1901: Tumor-Level, High-Risk mit PNI

### 3.14.2 Level bei Low-Risk Tumoren ohne Progress

Bei Low-Risk Tumoren ohne Progress kommt Level 4 mit großem Abstand am häufigsten vor (15 der 22 Tumoren, 68%), gefolgt von Level 3 (3 der 22 Tumoren, 14%). Level 1, 2 und 5 kommen nicht vor.

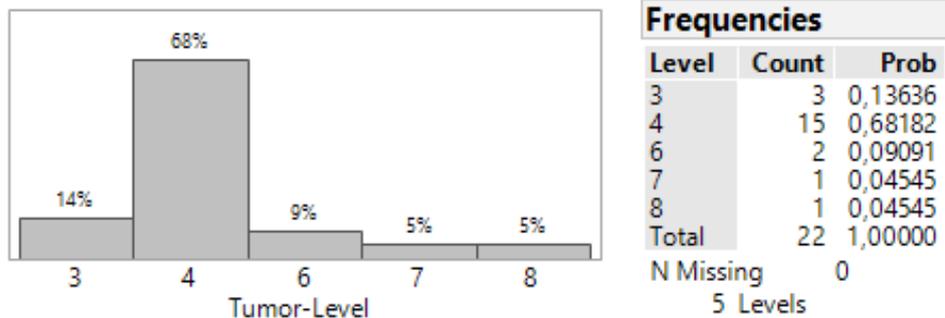


Abbildung 192: Tumor-Level, Low-Risk ohne Progress

### 3.14.3 Level bei Low-Risk Tumoren mit Progress

#### 3.14.3.1 Gesamt

Bei Low-Risk Tumoren mit Progress kommt Level 4 am häufigsten vor (9 der 23 Tumoren, 39%), gefolgt von Level 5 (5 der 23 Tumoren, 22%) und Level 2 (4 der 23 Tumoren, 17%). Level 1 kommt nicht vor.

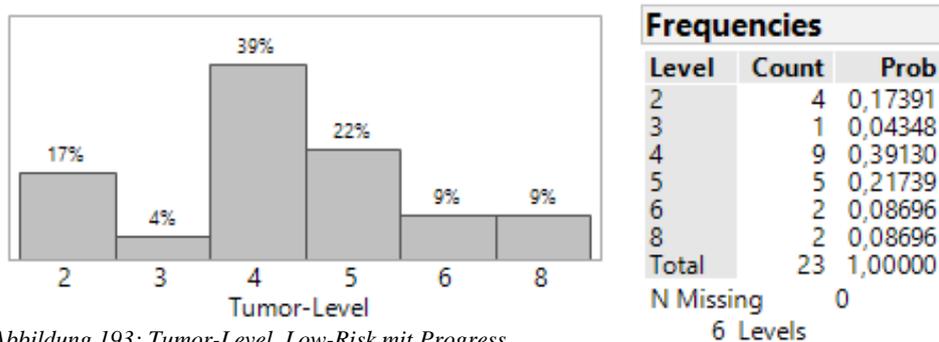


Abbildung 193: Tumor-Level, Low-Risk mit Progress

#### 3.14.3.2 Progress

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei Tumoren ohne Lokalrezidiv kommt Level 4 am häufigsten vor (2 der 6 Tumoren, 50%), die restlichen Tumoren verteilen sich gleichmäßig auf die Gruppen 2, 3 und 6. Gruppe 1, 5, 7 und 8 kommen nicht vor.

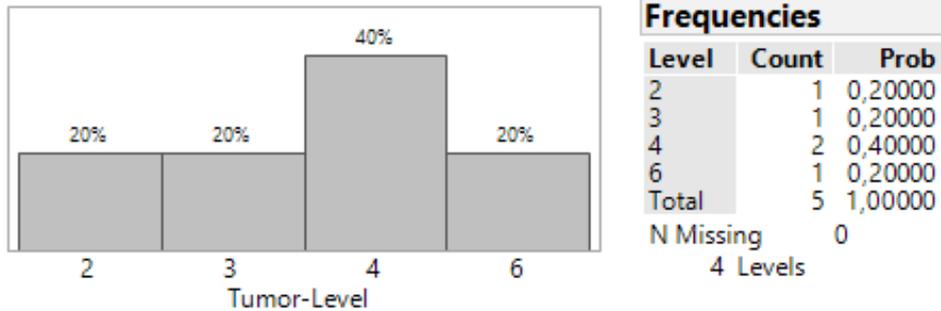


Abbildung 194: Tumor-Level, Low-Risk mit Progress, ohne Lokalrezidiv

Bei Tumoren mit Lokalrezidiv kommt Level 4 ebenfalls am häufigsten vor (7 der 18 Tumoren, 39%), gefolgt von Level 5 (5 der 18 Tumoren, 28%) und Level 2 (3 der 18 Tumoren, 17%). Hier kommt Level 1 ebenfalls nicht vor, Level 8 hingegen schon (2 der 18 Tumoren, 11%).

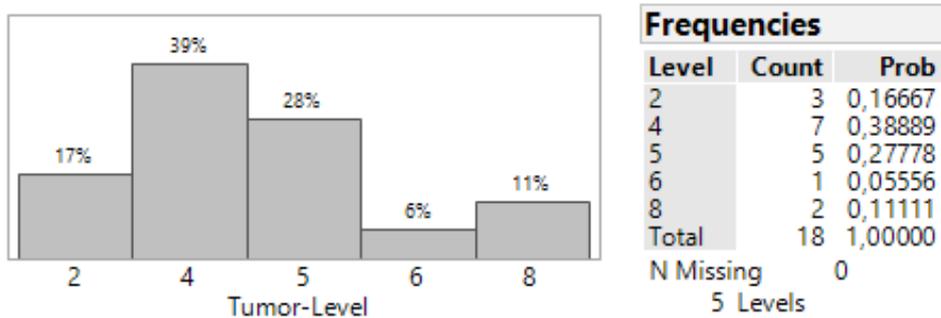


Abbildung 195: Tumor-Level, Low-Risk mit Progress, mit Lokalrezidiv

Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in dieser Gruppe nicht vor.

Bei Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase kommen Level 4 und 5 am häufigsten vor (je 5 der 15 Tumoren, 33%), gefolgt von Level 2 (3 der 15 Tumore) und Level 8 (2 der 15 Tumoren, 13%). Level 1, 3, 6 und 7 kommen nicht vor.

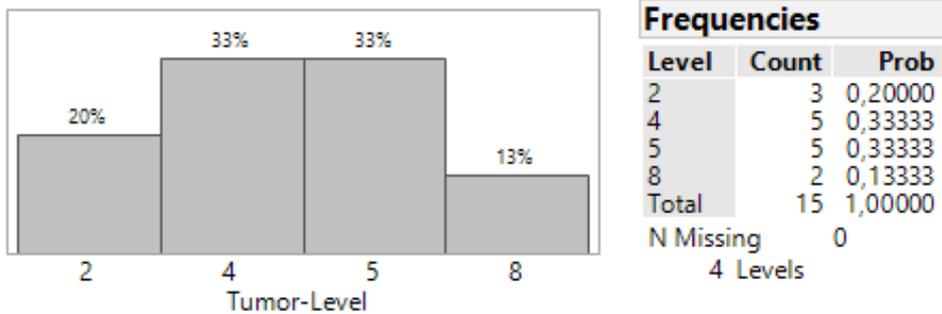


Abbildung 196: Tumor-Level, Low-Risk mit Progress, ohne Lymphknoten-Metastase

Bei solchen mit kommt Level 4 am häufigsten vor (4 der 8 Tumoren, 50%), gefolgt von Level 6 (2 der 8 Tumoren, 25%). Level 1, 5, 7 und 8 kommen nicht vor.

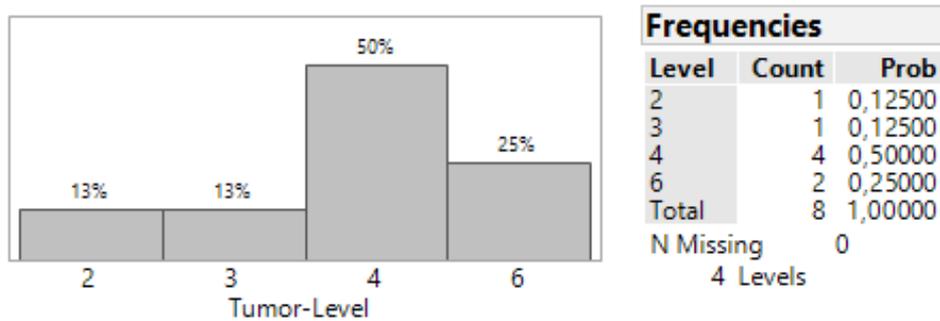


Abbildung 197: Tumor-Level, Low-Risk mit Progress, mit Lymphknoten-Metastase

Der einzige Tumor mit Fernmetastase hat Level 6.

### 3.14.3.3 PNI

Bei Tumoren ohne perineurale Infiltration zeigt sich dieselbe Häufigkeits-Verteilung, wie oben. Bei solchen mit kommt Level 4 am häufigsten vor (der 7 Tumoren, 43%), gefolgt von Level 2 (2 der 7 Tumoren, 29%) und Level 5 und 8 (je 1 der 7 Tumoren, 14%). Andere Level kommen nicht vor.

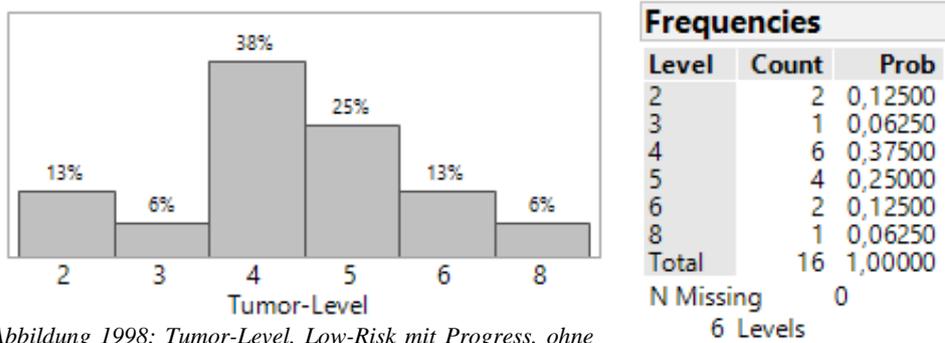


Abbildung 1998: Tumor-Level, Low-Risk mit Progress, ohne PNI

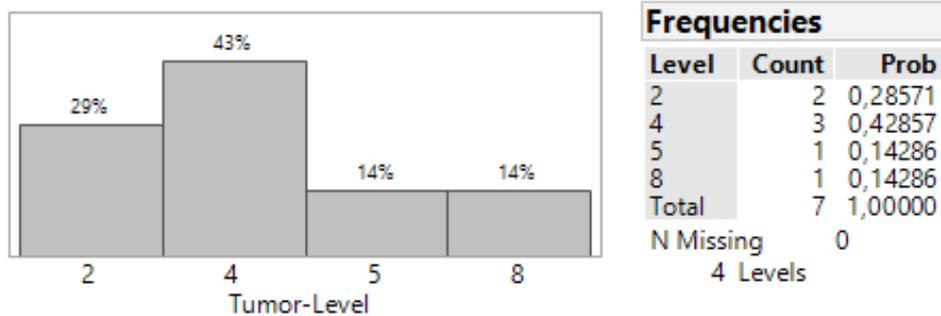


Abbildung 1989: Tumor-Level, Low-Risk mit Progress, mit PNI

### 3.14.4 Zusammenfassung von Level

Während hohe Level bei High-Risk Tumoren deutlich häufiger vorkommen, kommen niedrigere Level vermehrt bei den beiden Low-Risk Gruppen vor. Progress zeigt sich nicht mit einem höheren Level assoziiert, ebenso wenig PNI. Das häufigste Level bei High-Risk Tumoren ist 5, während es bei Low-Risk Tumoren 4 ist. Bei den High-Risk Tumoren fällt nach Level 5 die Häufigkeit zunächst stark ab, nimmt dann bis Level 8 aber wieder zu. Bei Low-Risk Tumoren ist dieses Phänomen nicht zu beobachten.

## 3.15 Grading

### 3.15.1 Grading bei High-Risk Tumoren

#### 3.15.1.1 Gesamt

In der Gruppe der High-Risk Tumoren kommt Grad 1 mit großem Abstand am häufigsten vor (62 der 72 Tumoren, 86%), gefolgt von Grad 3 (7 der 72 Tumoren, 10%) und Grad 2 (3 der 72 Tumoren, 4%).

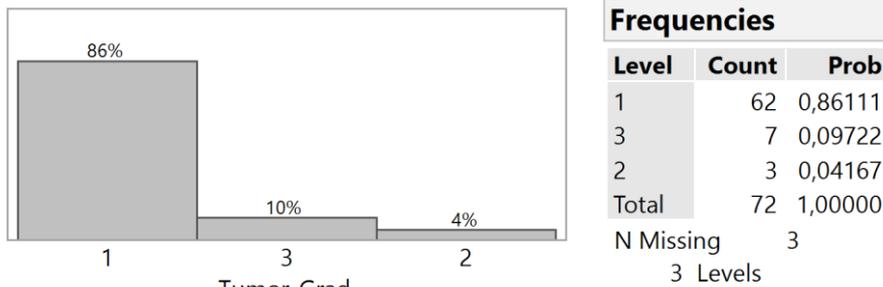


Abbildung 200: Tumor-Grad, High-Risk

#### 3.15.1.2 Progress

Der Vergleich von Tumoren mit und ohne Progress zeigt keine deutlichen Unterschiede.

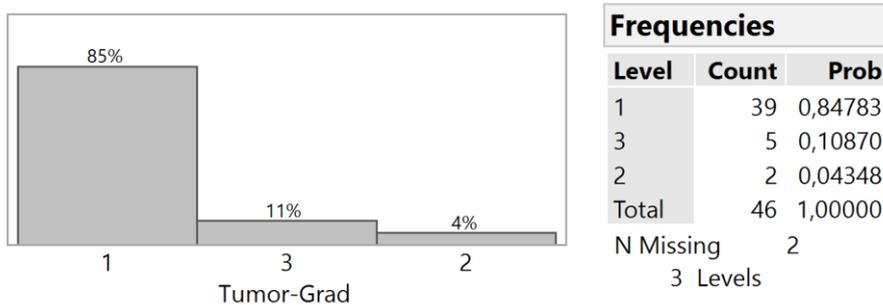


Abbildung 2021: Tumor-Grad, High-Risk ohne Progress

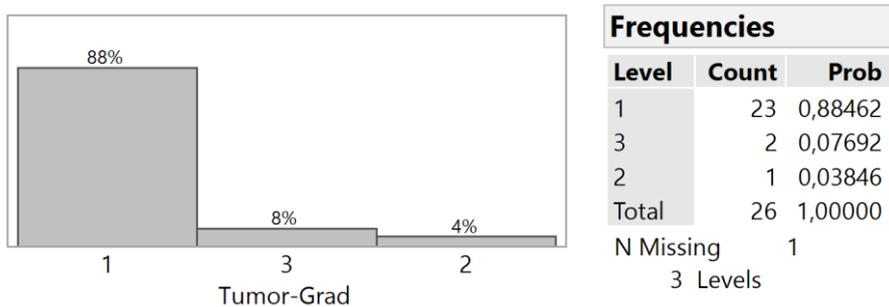


Abbildung 2012: Tumor-Grad, High-Risk mit Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Der Vergleich von Tumoren mit und ohne Lokalrezidiv zeigt keine deutlichen Unterschiede.

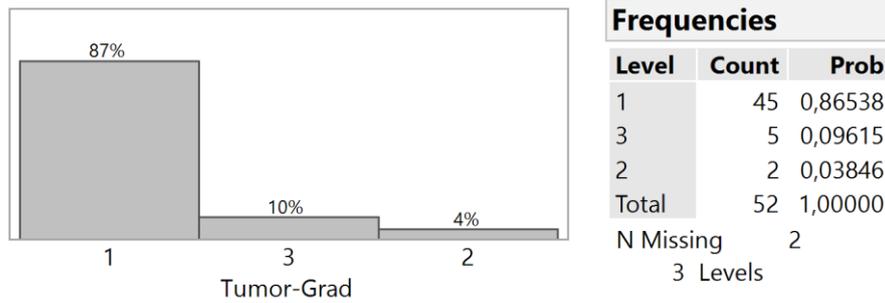


Abbildung 2043: Tumor-Grad, High-Risk ohne Lokalrezidiv

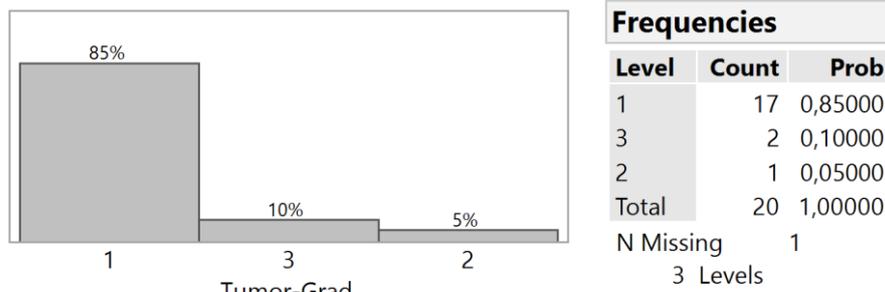


Abbildung 2034: Tumor-Grad, High-Risk mit Lokalrezidiv

Der Vergleich von Tumoren mit und ohne Satelliten- oder Intransit-Metastasen zeigt keine deutlichen Unterschiede.

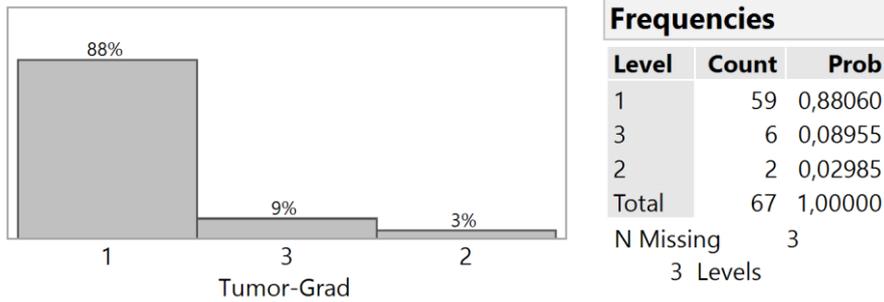


Abbildung 2065: Tumor-Grad, High-Risk ohne Satelliten-/Intransit-Metastase

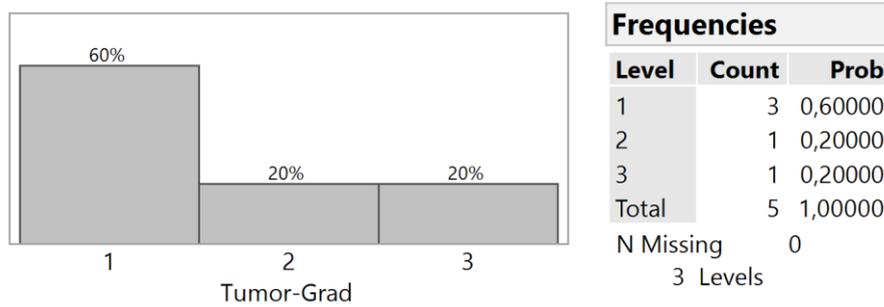


Abbildung 2056: Tumor-Grad, High-Risk mit Satelliten-/Intransit-Metastase

Der Vergleich von Tumoren mit und ohne Lymphknoten-Metastase zeigt keinen deutlichen Unterschied, Grad 2 kommt bei solchen mit nicht vor.

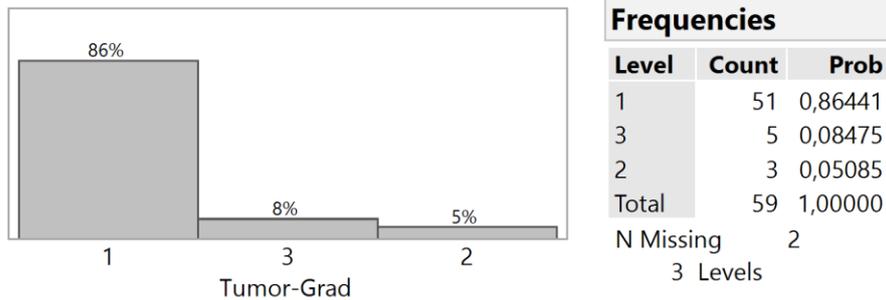


Abbildung 2087: Tumor-Grad, High-Risk ohne Lymphknoten-Metastase

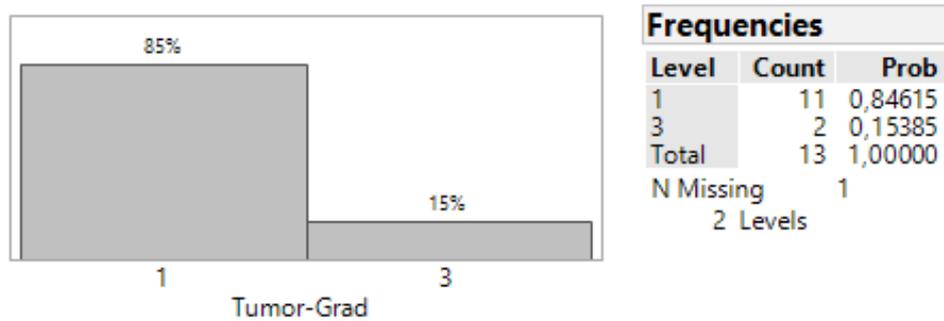


Abbildung 2078: Tumor-Grad, High-Risk mit Lymphknoten-Metastase

Die beiden Tumoren mit Fernmetastase haben Grad 1 und 3.

### 3.15.1.3 PNI

Der Vergleich von Tumoren mit und ohne perineurale Infiltration zeigt keinen deutlichen Unterschied.

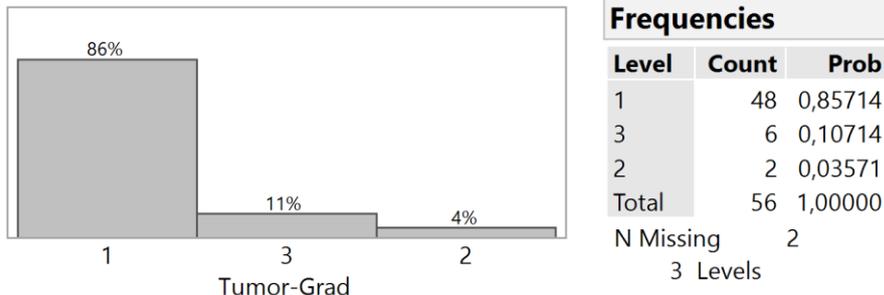


Abbildung 2109: Tumor-Grad, High-Risk ohne PNI

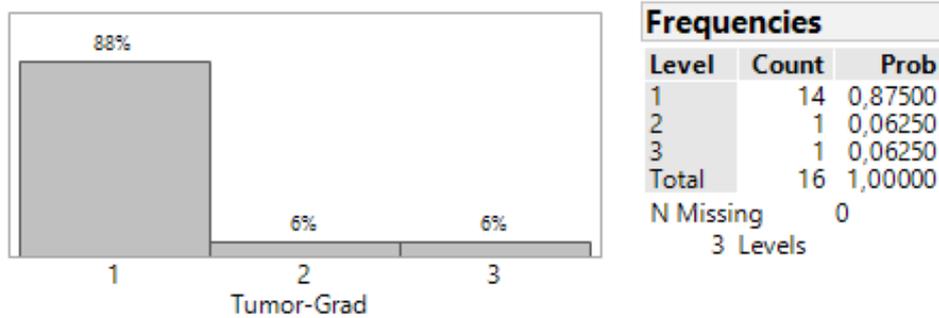


Abbildung 209: Tumor-Grad, High-Risk mit PNI

### 3.15.2 Grading bei Low-Risk Tumoren ohne Progress

Bei Tumoren ohne Progress kommt Grad 1 mit großem Abstand am häufigsten vor (17 der 21 Tumoren, 81%), gefolgt von Grad 2 (3 der 21 Tumoren, 14%) und Grad 3 (1 der 21 Tumoren, 5%).

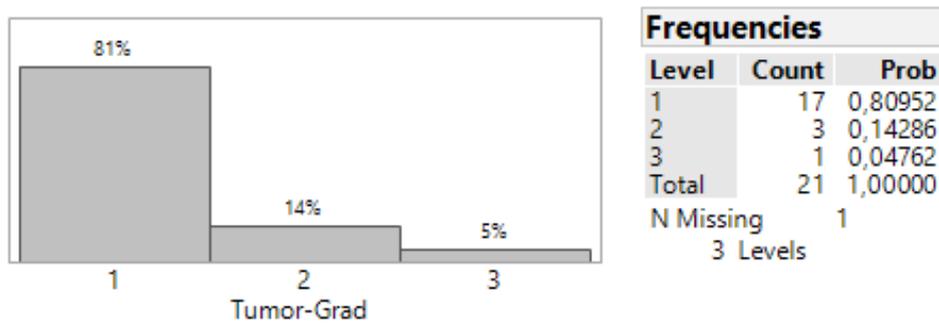


Abbildung 211: Tumor-Grad, Low-Risk ohne Progress

### 3.15.3 Grading bei Low-Risk Tumoren mit Progress

#### 3.15.3.1 Gesamt

Bei Low-Risk Tumoren mit Progress kommt Grad 1 mit großem Abstand am häufigsten vor (17 der 20 Tumoren, 85%), gefolgt von Grad 3 (2 der 20 Tumoren, 10%) und Grad 2 (1 der 21 Tumoren, 5%).

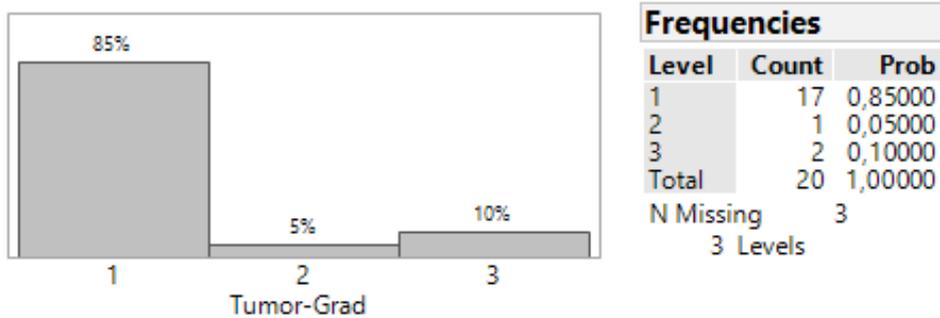


Abbildung 212: Tumor-Grad, Low-Risk mit Progress

#### 3.15.3.2 Progress

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Der Vergleich von Tumoren mit und ohne Lokalrezidiv zeigt keinen großen Unterschied.

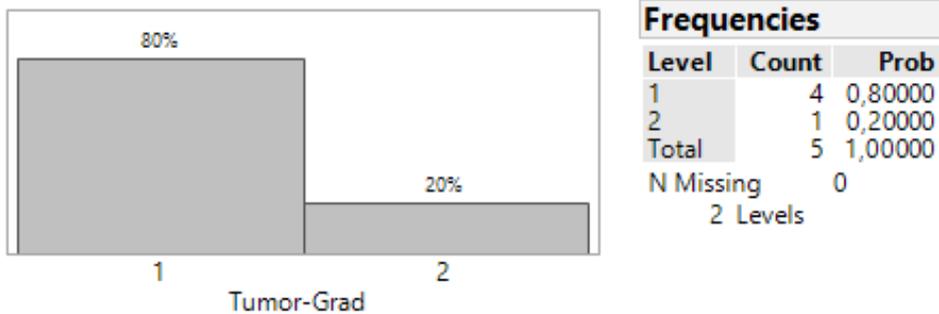


Abbildung 213: Tumor-Grad, Low-Risk mit Progress, ohne Lokalrezidiv

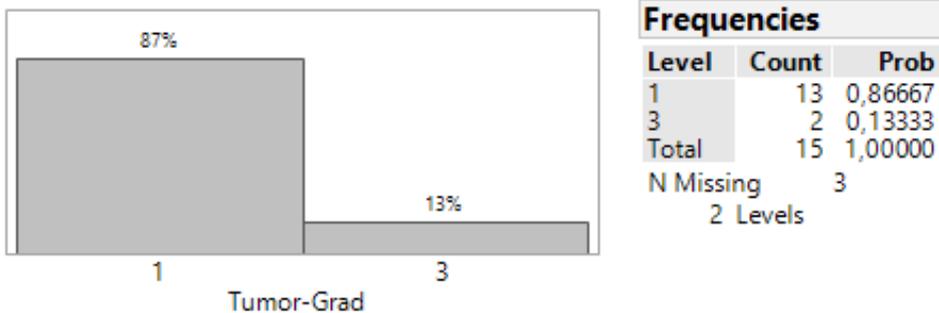


Abbildung 214: Tumor-Grad, Low-Risk mit Progress, mit Lokalrezidiv

Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in dieser Gruppe nicht vor.

Alle 13 Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase haben Grad 1. Bei solchen mit zeigt sich dasselbe Verteilungsmuster, wie oben.

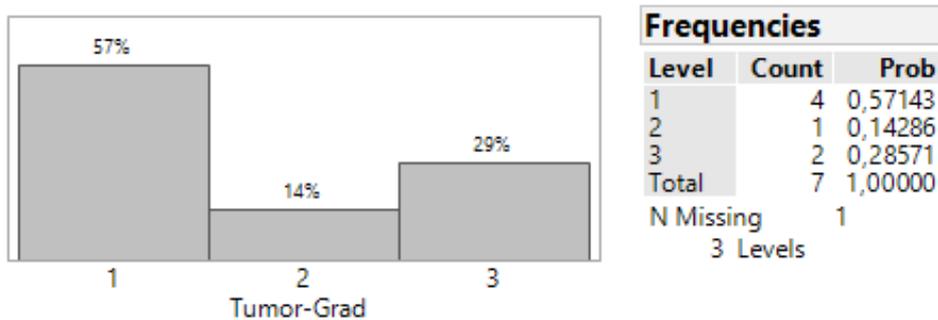


Abbildung 215: Tumor-Grad, Low-Risk mit Progress, mit Lymphknoten-Metastase

Der einzige Tumor mit Fernmetastase hat Grad 3.

### 3.15.3.3 PNI

Bei Tumoren ohne perineurale Infiltration zeigt sich dasselbe Verteilungs-Muster, wie

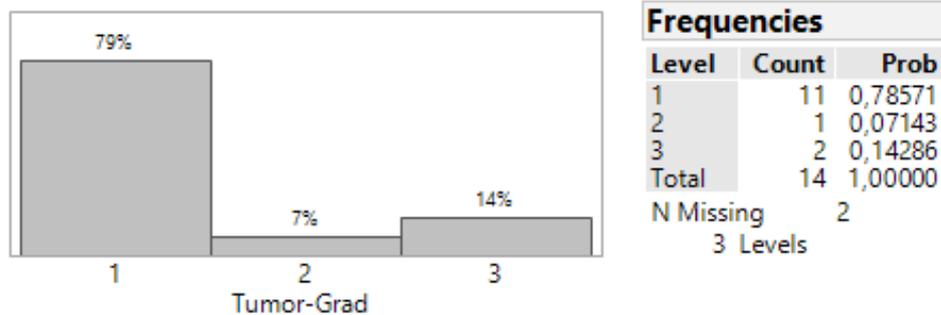


Abbildung 216: Tumor-Grad, Low-Risk mit Progress, ohne PNI

oben. Alle 6 Tumoren mit perineuraler Infiltration haben Grad 1.

### 3.15.4 Zusammenfassung von Grading

In allen drei Gruppen ist Grad 1 der häufigste. Weder Progress noch PNI haben darauf einen Einfluss.

## 3.16 R1 Resektion

### 3.16.1 R1 Resektion bei High-Risk Tumoren

#### 3.16.1.1 Gesamt

In der Gruppe der High-Risk Tumoren werden 13 der 74 (18%) Tumoren mit dem Ergebnis R1 primär-reseziert.

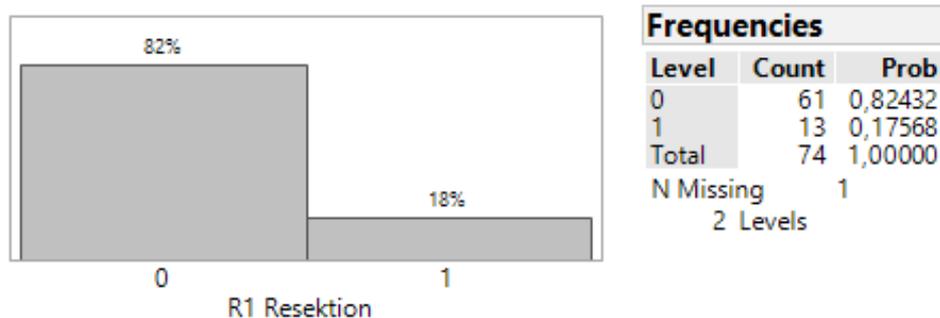


Abbildung 217: R1 Resektion, High-Risk

### 3.16.1.2 Progress

Der Vergleich von Tumoren mit und ohne Progress zeigt ein leicht häufigeres Auftreten von R1 Resektionen bei Tumoren mit Progress (6 der 29 (21%) Tumoren mit, bzw. 7 der 45 (16%) Tumoren ohne).

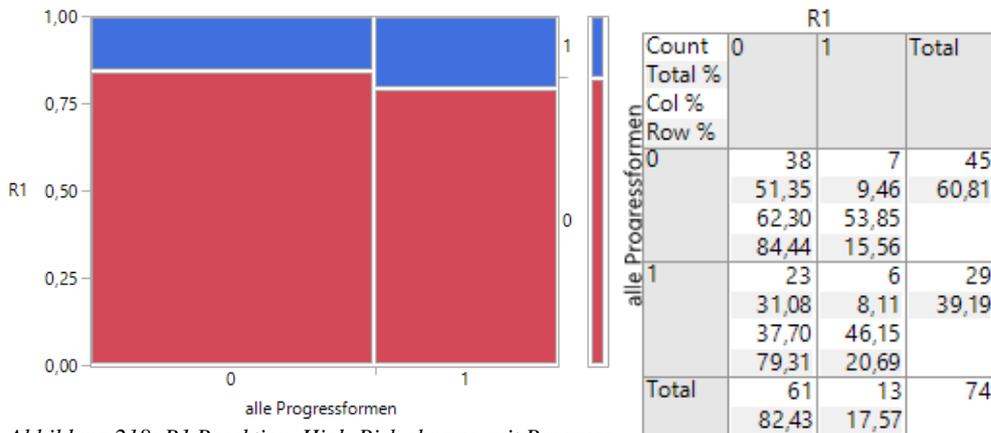


Abbildung 218: R1 Resektion, High-Risk ohne vs. mit Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Der Vergleich von Tumoren mit und ohne Lokalrezidiv zeigt dasselbe Verteilungsmuster, wie oben.

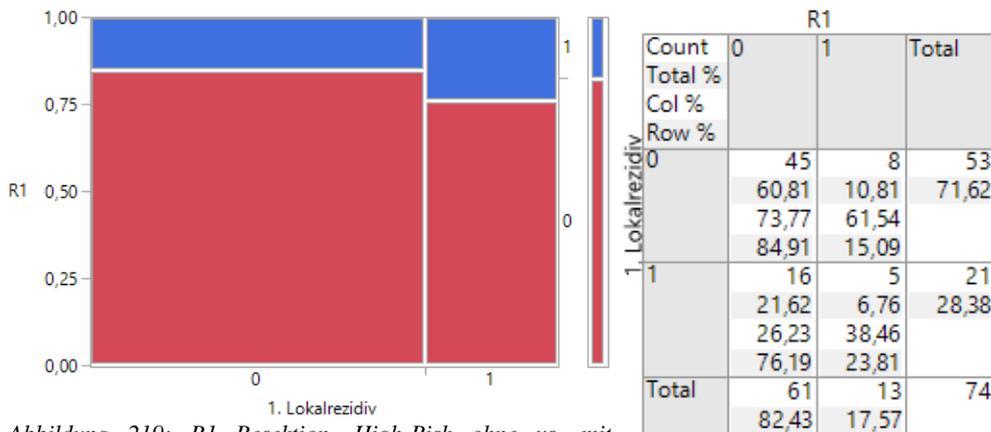


Abbildung 219: R1 Resektion, High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

Der Vergleich von Tumoren mit und ohne Satelliten- oder Intransit-Metastasen zeigt dasselbe Verteilungs-Muster, wie oben.

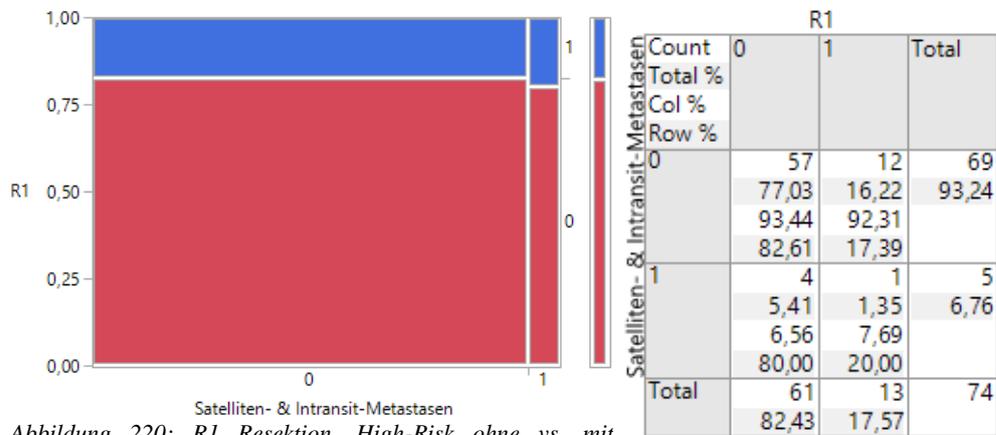


Abbildung 220: R1 Resektion, High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastase

Der Vergleich von Tumoren mit und ohne Lymphknoten-Metastase zeigt ein leicht gehäuftes Auftreten von R1 Resektionen bei Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase (11 der 60 (18%) Tumoren ohne, bzw. 2 der 14 (14%) Tumoren mit Lymphknoten-Metastase).

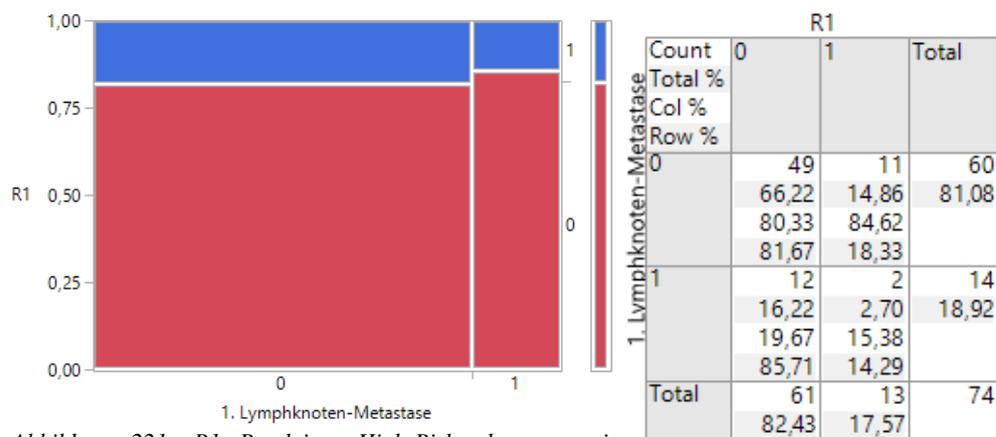


Abbildung 221: R1 Resektion, High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Beide Tumoren mit Fernmetastase wurden primär nicht mit dem Ergebnis R1 reseziert.

### 3.16.1.3 PNI

Der Vergleich von Tumoren mit und ohne perineuraler Infiltration zeigt keinen deutlichen Unterschied.

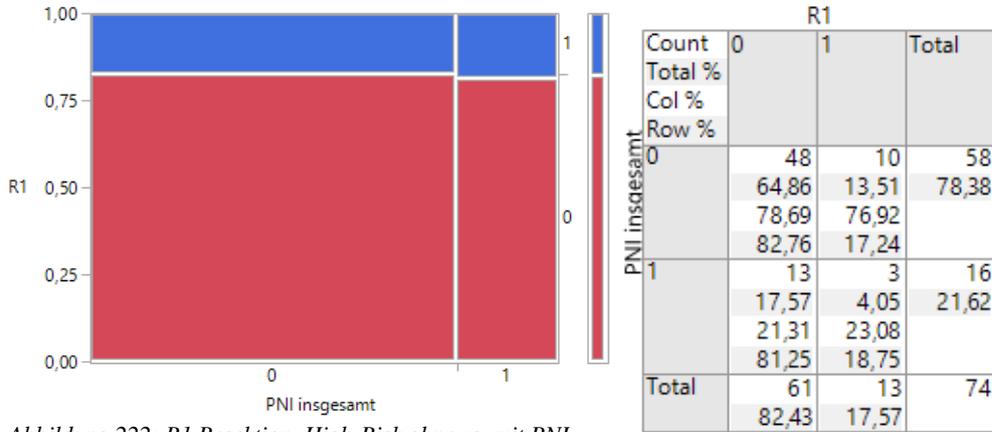


Abbildung 222: R1 Resektion, High-Risk ohne vs. mit PNI

### 3.16.2 R1 Resektion bei Low-Risk Tumoren ohne Progress

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren ohne Progress wurde 1 der 22 (5%) Tumoren mit dem Ergebnis R1 primär-reseziert.

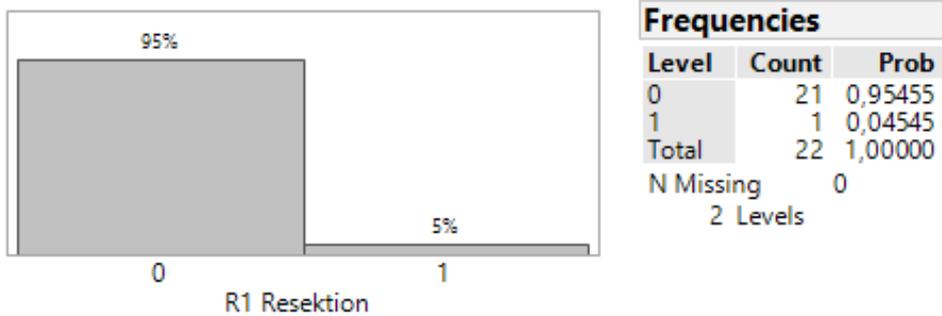


Abbildung 223: R1 Resektion, Low-Risk ohne Progress

### 3.16.3 R1 Resektion bei Low-Risk Tumoren mit Progress

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren mit Progress wurde ebenfalls 1 der 22 (5%) Tumoren mit dem Ergebnis R1 primär-reseziert. Dieser Tumor weist ein Lokalrezidiv, keine Satelliten- oder Intransit-Metastasen, eine Lymphknoten-Metastase und keine Fernmetastase auf. Bei ihm tritt keine perineurale Infiltration auf.

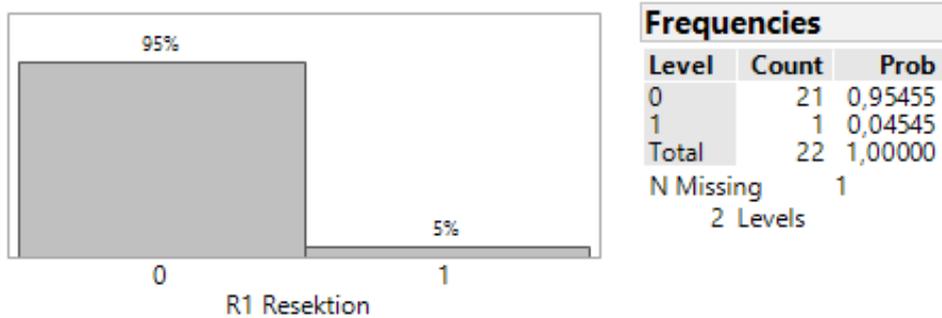


Abbildung 224: R1 Resektion, Low-Risk mit Progress

### 3.16.4 Zusammenfassung von R1 Resektion

Nahezu alle Tumoren werden primär R1 reseziert (82% High-Risk, 95% Low-Risk). Es lassen sich keine weiteren Schlüsse ziehen.

## 3.17 Tod am Tumor

### 3.17.1 Tod am Tumor bei High-Risk Tumoren

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 39 der 68 (57%) Patienten bereits verstorben. Den Arztbriefen wurde entnommen, ob es sich um einen durch den Tumor, bzw. seine Lokalrezidive oder Metastasen verursachten Tod handelt, oder nicht. Das Fehlen dieser Information wurde als ein nicht durch den Tumor verursachter Tod gewertet.

#### 3.17.1.1 Gesamt

In der Gruppe der High-Risk Tumoren waren 13 der 39 (33%) Tumoren verstorbenen Patienten für den Tod des Patienten ursächlich.

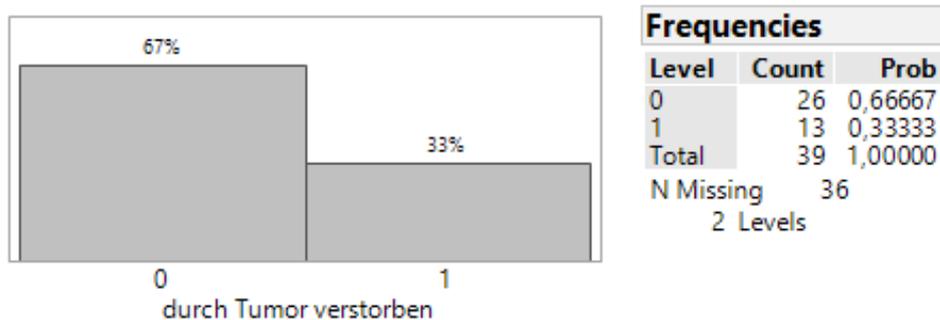


Abbildung 225: Tumor als Todesursache, High-Risk

Bei 7 dieser 13 (54%) Tumoren war das Lokalrezidiv, bei 3 der 13 (23%) Tumoren eine Lymphknoten-Metastase und bei 2 der 13 (15%) Tumoren eine Fernmetastase die Todesursache. Bei einem Tumor konnte keine klare Aussage zur Todesursache getroffen werden.

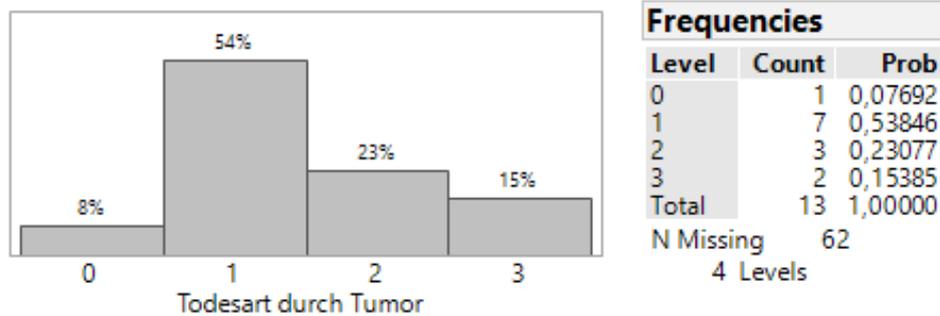


Abbildung 226: Todesart durch Tumor (1=Lokalrezidiv, 2=Lymphknoten-Metastase, 3=Fernmetastase), High-Risk

### 3.17.1.2 Progress

2 der 20 (10%) Tumoren ohne und 11 der 19 (58%) Tumoren mit Progress führten zum Tod des Patienten. Dieser Unterschied erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.

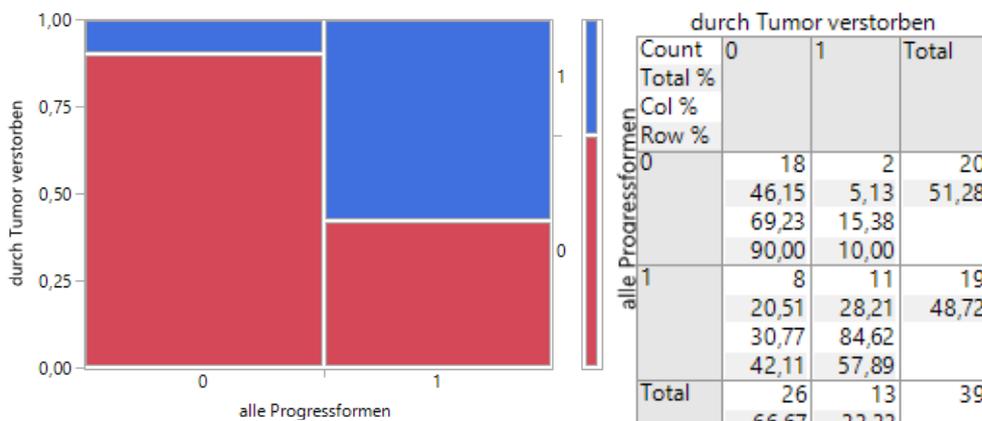


Abbildung 227: Tumor als Todesursache, High-Risk ohne vs. mit Progress

Tests				
	N	DF	-LogLike	RSquare (U)
	39	1	5,3904328	0,2171
Test	ChiSquare	Prob> ChiSq		
Likelihood Ratio	10,781	0,0010*		
Pearson	10,058	0,0015*		
Fisher's Exact Test	Prob	Alternative Hypothesis		
Left	0,9999	Prob(durch Tumor verstorben=1) is greater for alle Progressformen=0 than 1		
Right	0,0019*	Prob(durch Tumor verstorben=1) is greater for alle Progressformen=1 than 0		
2-Tail	0,0022*	Prob(durch Tumor verstorben=1) is different across alle Progressformen		

In der Gruppe mit Progress sind bei 7 der 11 (64%) Tumoren Lokalrezidive und bei je 2 der 11 (je 18%) Tumoren Lymphknoten-, bzw. Fernmetastasen für den Tod des Patienten ursächlich. In der Gruppe ohne Progress verstarb einer der beiden Patienten an einer Lymphknoten-Metastase, bei dem anderen lässt sich keine genaue Aussage über die Todesursache treffen.

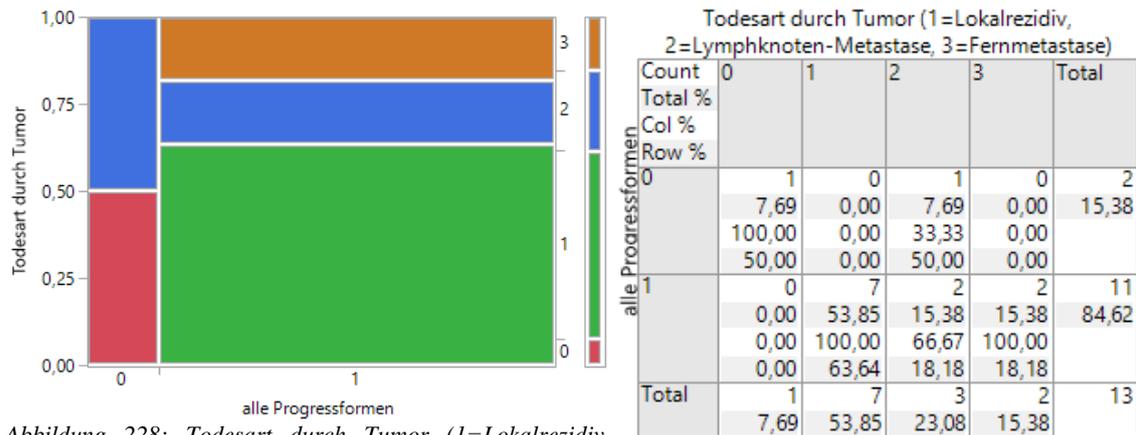


Abbildung 228: Todesart durch Tumor (1=Lokalrezidiv, 2=Lymphknoten-Metastase, 3=Fernmetastase), High-Risk ohne vs. mit Progress

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

4 der 27 (15%) Tumoren ohne und 9 der 12 (75%) Tumoren mit Lokalrezidiv führten zum Tod des Patienten. Dieser Unterschied erweist sich in der weiteren Untersuchung als statistisch signifikant.

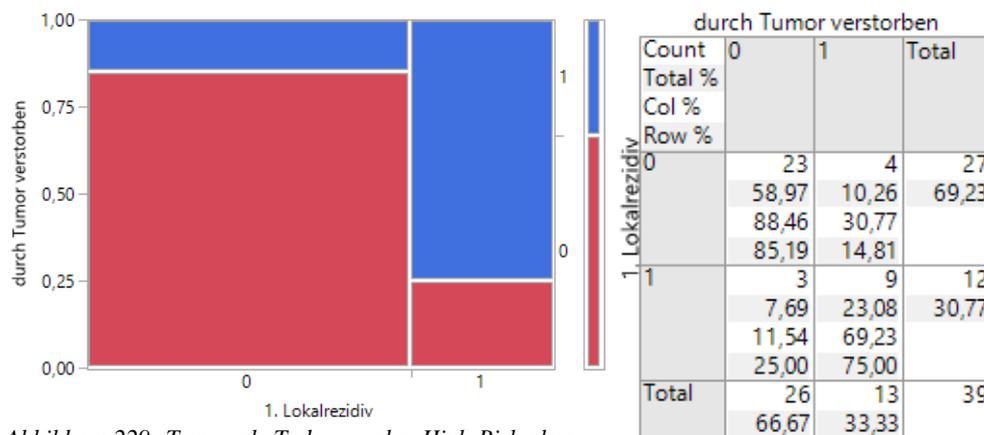


Abbildung 229: Tumor als Todesursache, High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

Tests				
	N	DF	-LogLike	RSquare (U)
	39	1	6,7499799	0,2719
Test	ChiSquare	Prob>ChiSq		
Likelihood Ratio	13,500	0,0002*		
Pearson	13,542	0,0002*		
Fisher's Exact Test	Prob	Alternative Hypothesis		
Left	1,0000	Prob(durch Tumor verstorben=1) is greater for 1. Lokalrezidiv=0 than 1		
Right	0,0005*	Prob(durch Tumor verstorben=1) is greater for 1. Lokalrezidiv=1 than 0		
2-Tail	0,0005*	Prob(durch Tumor verstorben=1) is different across 1. Lokalrezidiv		

In der Gruppe mit Lokalrezidiv sind bei 7 der 9 (78%) Tumoren Lokalrezidive und bei je 1 der 9 (je 11%) Tumoren Lymphknoten-, bzw. Fernmetastasen für den Tod des Patienten ursächlich. In der Gruppe ohne Lokalrezidiv verstarben 2 der 4 (50%) Tumoren an Lymphknoten-Metastasen und 1 der 4 (25%) Tumoren an einer Fernmetastase. Bei einem Tumor lässt sich keine genaue Aussage über die Todesursache treffen.

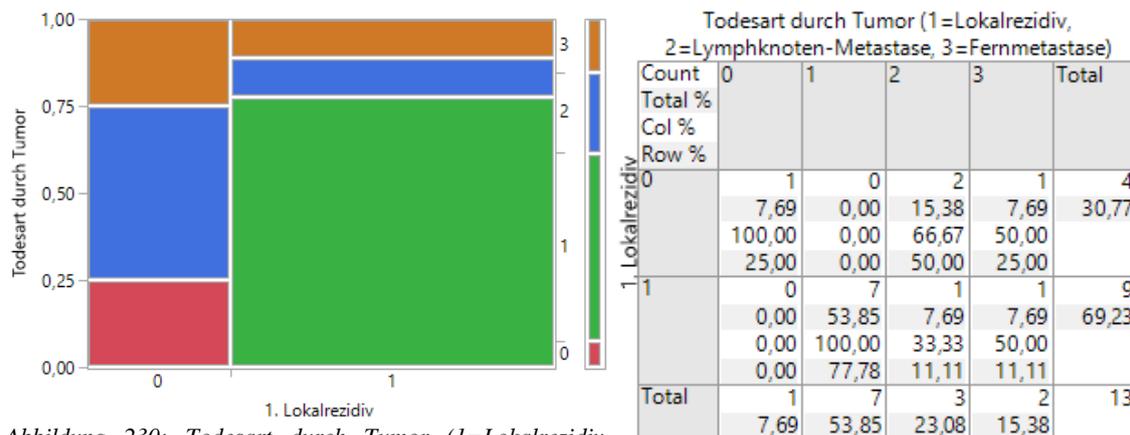


Abbildung 230: Todesart durch Tumor (1=Lokalrezidiv, 2=Lymphknoten-Metastase, 3=Fernmetastase), High-Risk ohne vs. mit Lokalrezidiv

11 der 35 (31%) Tumoren ohne und 2 der 4 (50%) Tumoren mit Satelliten- oder Intransit-Metastasen führten zum Tod des Patienten.

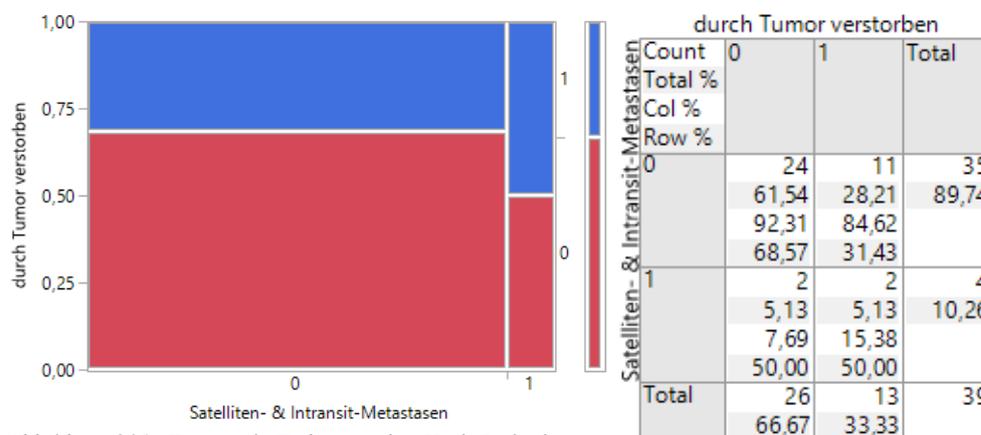


Abbildung 231: Tumor als Todesursache, High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastase

In der Gruppe mit Satelliten- oder Intransit-Metastase ist bei einem der beiden Tumoren das Lokalrezidiv und bei dem anderen die Fernmetastase ursächlich für den Tod des Patienten. In der Gruppe ohne sind bei 6 der 11 (55%) Tumoren Lokalrezidive, bei 3 der 11 (27%) Tumoren Lymphknoten-Metastasen und bei 1 der 11 (9%) Tumoren die Fernmetastase ursächlich für den Tod des Patienten. Bei einem Tumor lässt sich keine genaue Aussage über die Todesursache treffen.

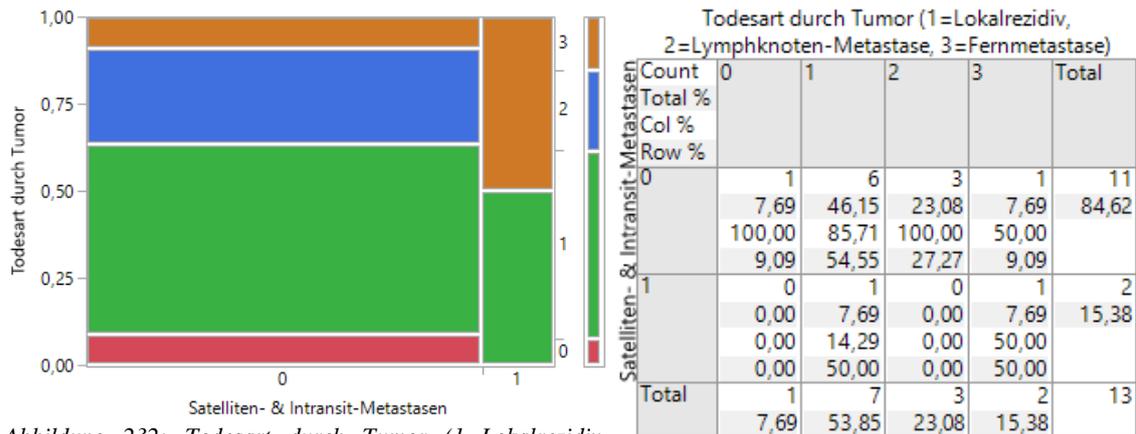


Abbildung 232: Todesart durch Tumor (1=Lokalrezidiv, 2=Lymphknoten-Metastase, 3=Fernmetastase), High-Risk ohne vs. mit Satelliten-/Intransit-Metastase

9 der 31 (29%) Tumoren ohne und 4 der 8 (50%) Tumoren mit Lymphknoten-Metastase führen zum Tod des Patienten.

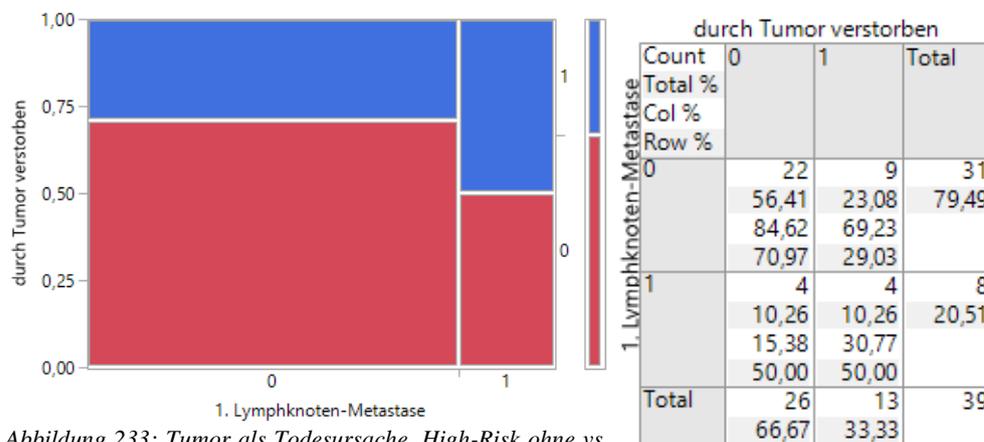


Abbildung 233: Tumor als Todesursache, High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

In der Gruppe mit Lymphknoten-Metastasen sind bei je 2 der 4 (je 50%) Tumoren Lymphknoten-, bzw. Fernmetastasen ursächlich für den Tod des Patienten. In der Gruppe ohne sind bei 7 der 9 (78%) Tumoren Lokalrezidive und bei 1 der 9 (11%) Tumoren eine Lymphknoten-Metastase ursächlich für den Tod des Patienten. Bei einem Tumor lässt sich keine genaue Aussage über die Todesursache treffen.

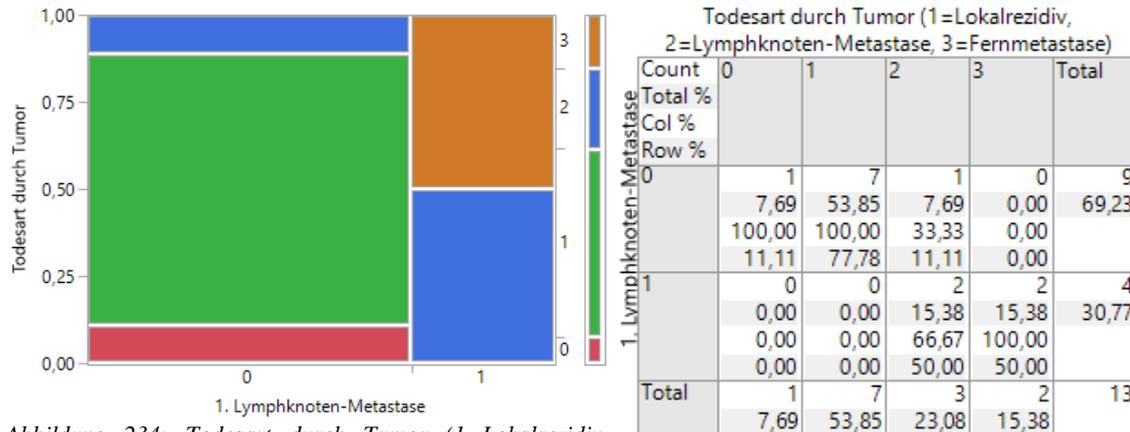


Abbildung 234: Todesart durch Tumor (1=Lokalrezidiv, 2=Lymphknoten-Metastase, 3=Fernmetastase), High-Risk ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Beide Tumoren mit Fernmetastase führen zum Tod des Patienten. Bei Beiden Tumoren ist die Fernmetastase auch ursächlich für den Tod des Patienten.

### 3.17.1.3 PNI

8 der 31 (26%) Tumoren ohne und 5 der 8 (63%) Tumoren mit perineuraler Infiltration führten zum Tod des Patienten.

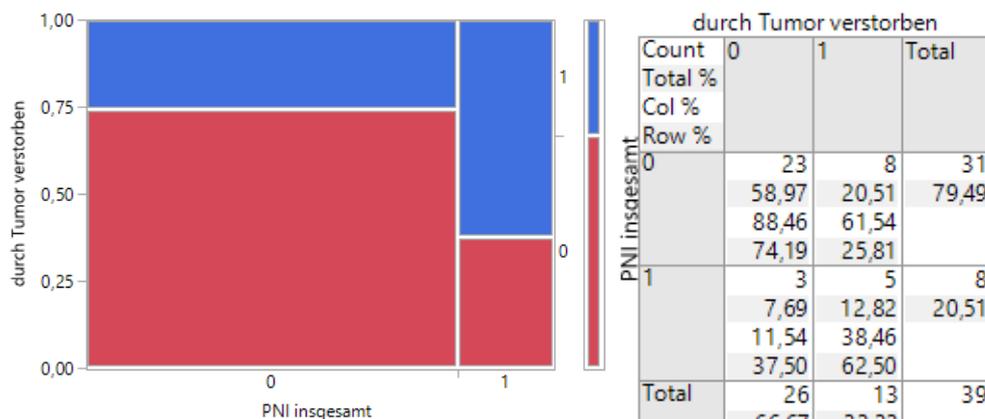


Abbildung 235: Tumor als Todesursache, High-Risk ohne vs. mit PNI

In der Gruppe mit perineuraler Infiltration sind bei 3 der 5 (60%) Tumoren Lokalrezidive und bei 2 der 5 (40%) Tumoren Fernmetastasen ursächlich für den Tod des Patienten. In der Gruppe ohne sind bei 4 der 8 (50%) Tumoren Lokalrezidive und bei 3 der 8 (37,5%) Tumoren Lymphknoten-Metastasen ursächlich für den Tod des Patienten. Bei einem Tumor lässt sich keine genaue Aussage über die Todesursache treffen.

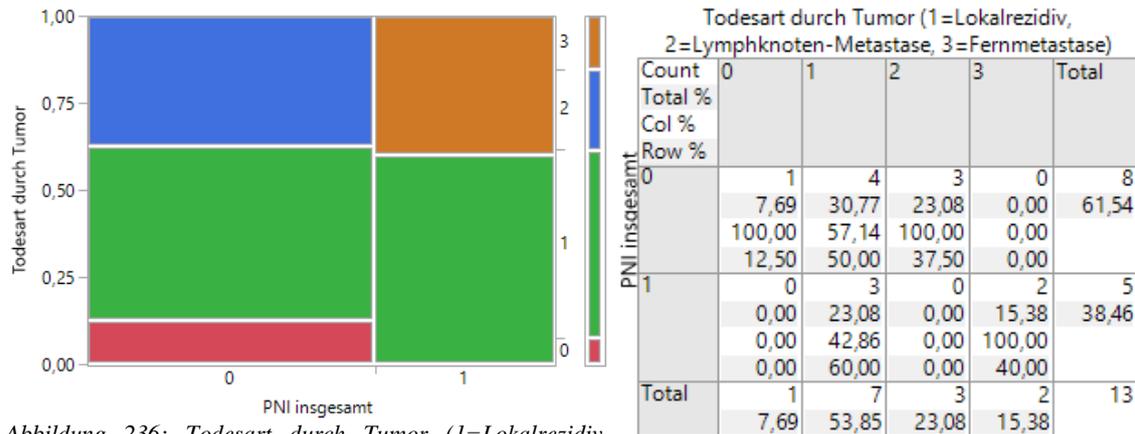


Abbildung 236: Todesart durch Tumor (1=Lokalrezidiv, 2=Lymphknoten-Metastase, 3=Fernmetastase), High-Risk ohne vs. mit PNI

### 3.17.2 Tod am Tumor bei Low-Risk Tumoren ohne Progress

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren ohne Progress war kein Tumor für den Tod des Patienten ursächlich.

### 3.17.3 Tod am Tumor bei Low-Risk Tumoren mit Progress

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 8 der 23 (35%) Patienten bereits verstorben. Den Arztbriefen wurde entnommen, ob es sich um einen durch den Tumor, bzw. seine Lokalrezidive oder Metastasen, verursachten Tod handelt, oder nicht. Das Fehlen dieser Information wurde als ein nicht durch den Tumor verursachter Tod gewertet.

### 3.17.3.1 Gesamt

In der Gruppe der Low-Risk Tumoren waren 5 der 8 (63%) Tumoren verstorbener Patienten für den Tod des Patienten ursächlich.

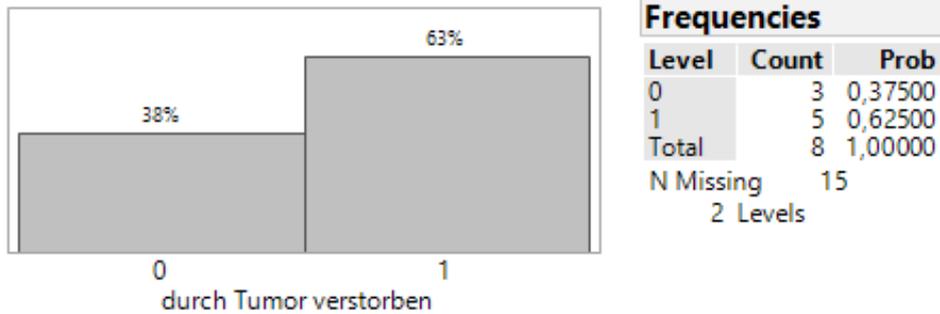


Abbildung 237: Tumor als Todesursache, Low-Risk mit Progress

Bei 3 der 5 (60%) Tumoren war das Lokalrezidiv und bei jeweils 1 der 5 (je 20%) Tumoren die Lymphknoten-, bzw. Fernmetastase die Todesursache.

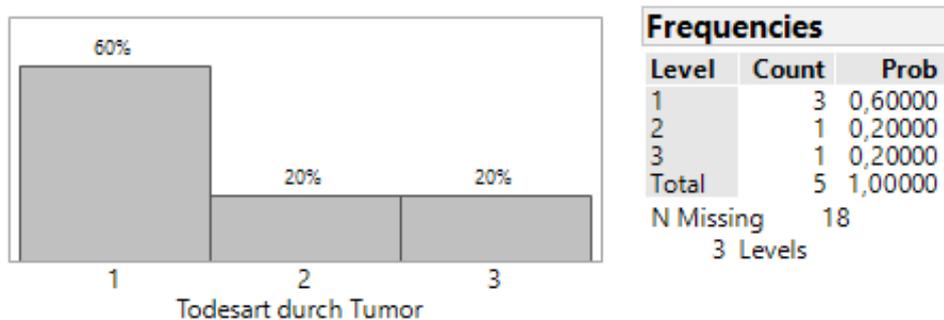


Abbildung 238: Todesart durch Tumor (1=Lokalrezidiv, 2=Lymphknoten-Metastase, 3=Fernmetastase), Low-Risk mit Progress

### 3.17.3.2 Progress

Es gilt zu beachten, dass hier, im Gegensatz zu der High-Risk Gruppe, 100% der Patienten Progress aufweisen, da sie entsprechend selektiert wurden.

Werden die einzelnen Progress-Formen (Lokalrezidive, Satelliten-/Intransit-Metastasen, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen) unterschieden, ergeben sich folgende Verteilungen:

Bei beiden Tumoren ohne Lokalrezidiv war der Tumor nicht die Todesursache des Patienten. Bei 5 der 6 (83%) Tumoren mit Lokalrezidiv war der Tumor die Todesursache des Patienten.

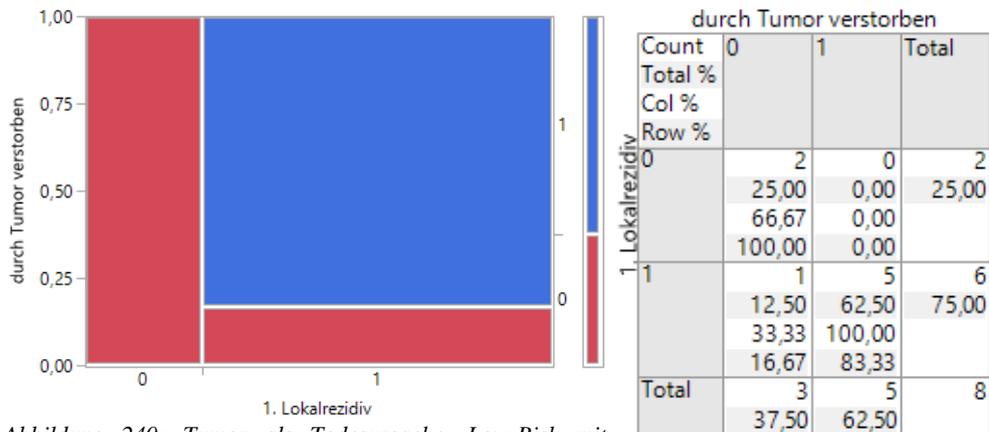


Abbildung 240: Tumor als Todesursache, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lokalrezidiv

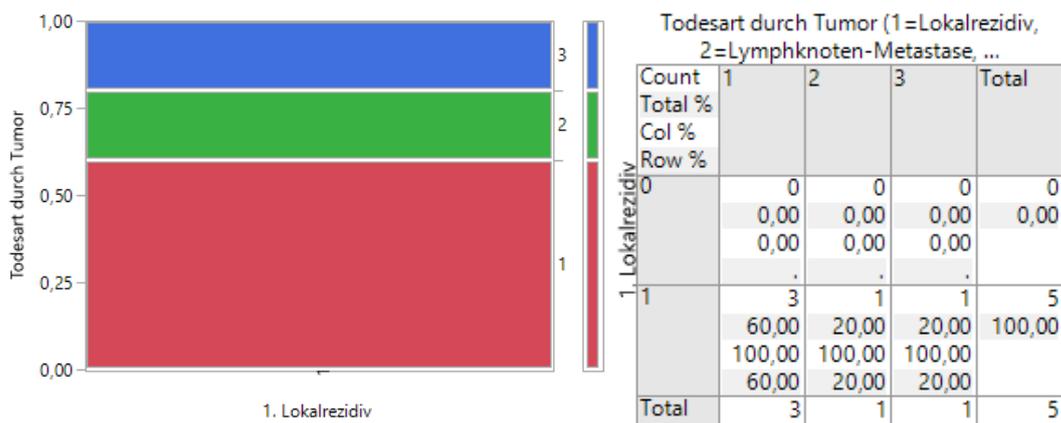


Abbildung 239: Todesart durch Tumor (1=Lokalrezidiv, 2=Lymphknoten-Metastase, 3=Fernmetastase), Low-Risk mit Progress, mit Lokalrezidiv

Satelliten- oder Intransit-Metastasen kommen in dieser Gruppe nicht vor.

Bei 3 der 4 (75%) Tumoren ohne Lymphknoten-Metastase und bei 2 der 4 (50%) Tumoren mit war der Tumor die Todesursache des Patienten.

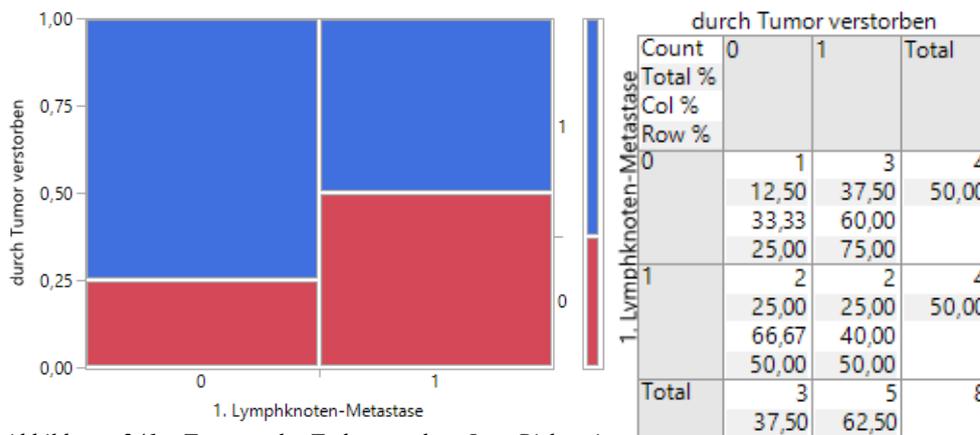


Abbildung 241: Tumor als Todesursache, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

In der Gruppe der Tumoren ohne Progress war bei allen 3 Tumoren das Lokalrezidiv ursächlich für den Tod des Patienten. In der Gruppe mit war bei jeweils 1 der 2 Tumoren die Lymphknoten-, bzw. Fernmetastase ursächlich für den Tod des Patienten.

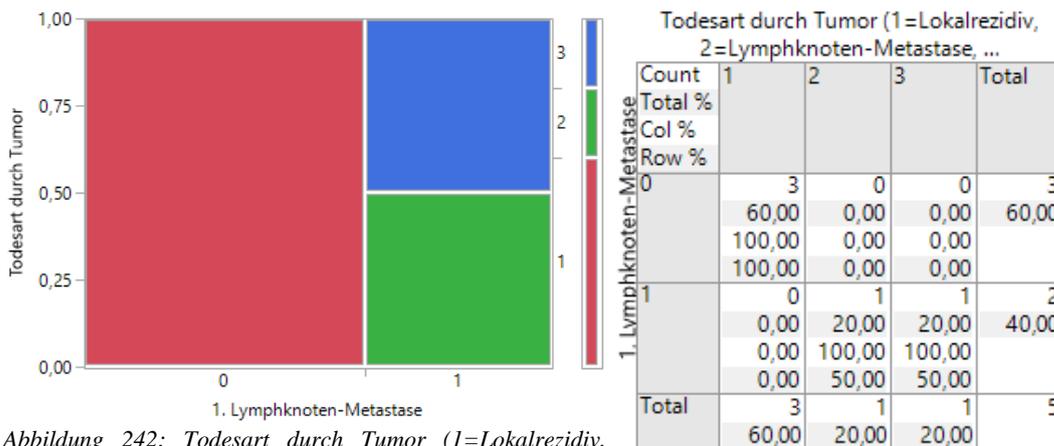


Abbildung 242: Todesart durch Tumor (1=Lokalrezidiv, 2=Lymphknoten-Metastase, 3=Fernmetastase), Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Lymphknoten-Metastase

Bei 4 der 7 (57%) Tumoren ohne und dem einzigen Tumor mit Fernmetastase war der Tumor die Todesursache des Patienten.

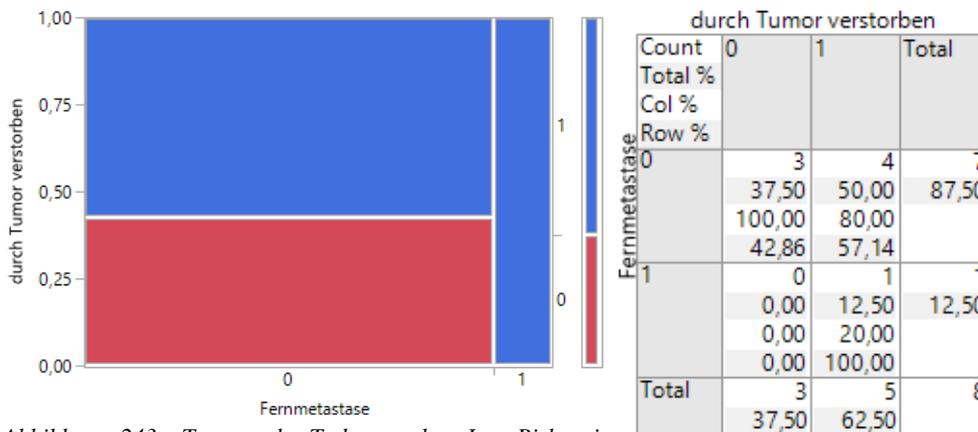


Abbildung 243: Tumor als Todesursache, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Fernmetastase

In der Gruppe der Tumoren ohne Fernmetastase war bei 3 der 4 (75%) Tumoren das Lokalrezidiv und bei 1 der 4 (25%) Tumoren die Lymphknoten-Metastase ursächlich für den Tod des Patienten. Bei dem einzigen Tumor mit Fernmetastase war die Fernmetastase auch für den Tod des Patienten ursächlich.

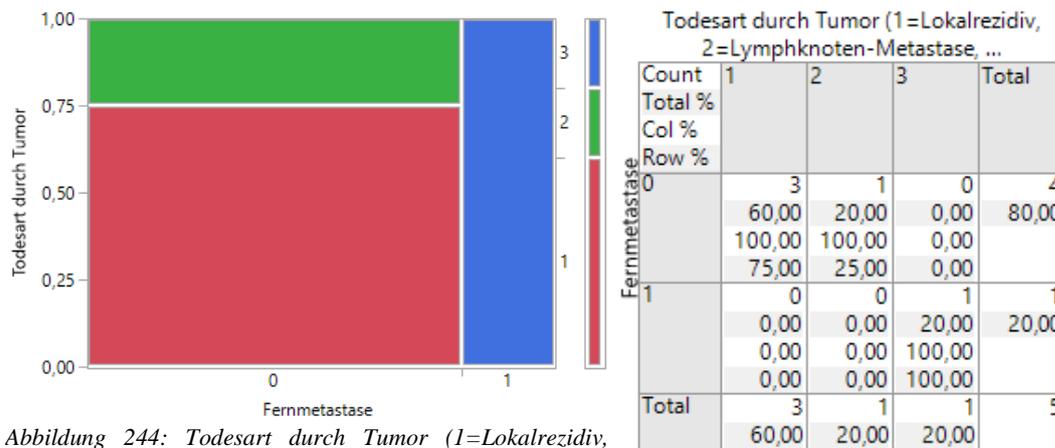


Abbildung 244: Todesart durch Tumor (1=Lokalrezidiv, 2=Lymphknoten-Metastase, 3=Fernmetastase), Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit Fernmetastase

### 3.17.3.3 PNI

Bei 4 der 7 (57%) Tumoren ohne und dem einzigen Tumor mit perineuraler Infiltration war der Tumor die Todesursache des Patienten.

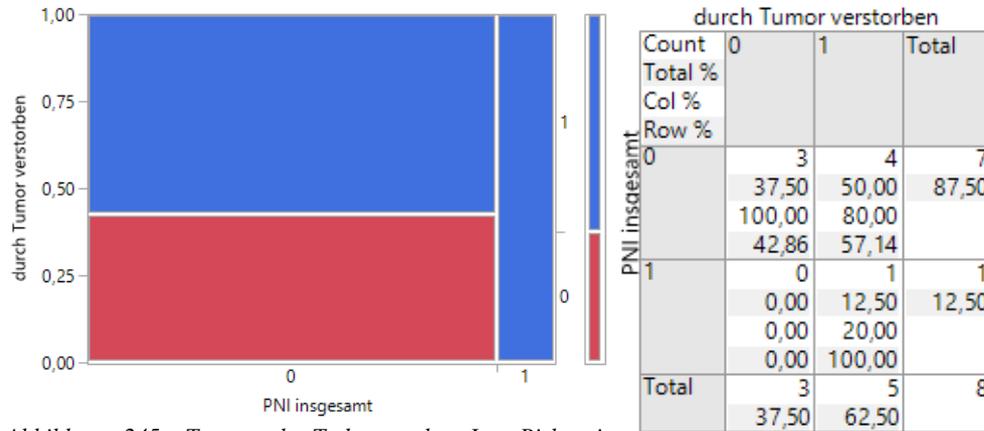


Abbildung 245: Tumor als Todesursache, Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit PNI

In der Gruppe ohne perineurale Infiltration ist bei 2 der 4 (50%) Tumoren das Lokalrezidiv und bei jeweils 1 der 4 (je 25%) Tumoren die Lymphknoten-, bzw. Fernmetastase für den Tod des Patienten ursächlich. Bei dem einzigen Tumor mit Fernmetastase ist diese auch für den Tod des Patienten ursächlich.

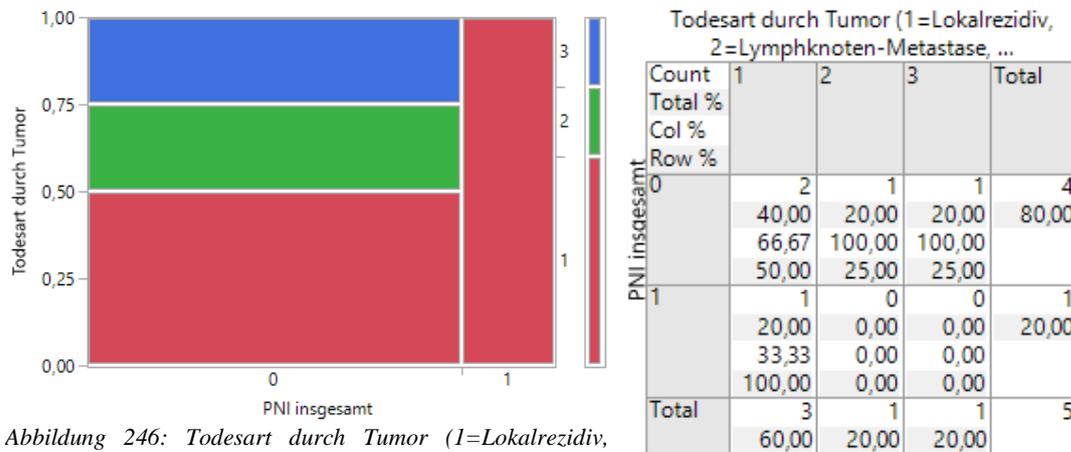


Abbildung 246: Todesart durch Tumor (1=Lokalrezidiv, 2=Lymphknoten-Metastase, 3=Fernmetastase), Low-Risk mit Progress, ohne vs. mit PNI

### 3.17.4 Zusammenfassung von Tod am Tumor

1/3 der Patienten mit High-Risk Tumor verstarben durch den Tumor. Am häufigsten durch ein Lokalrezidiv. Tumoren mit Progress führen hier signifikant häufiger zum Tod, im Einzelnen beim Lokalrezidiv. Während 2 der am Tumor verstorbenen Patienten mit High-Risk Tumoren keinen Progress aufwiesen, hatten die am Tumor verstorbenen Patienten mit Low-Risk Tumoren alle eine Form von Progress. Die häufigste Todesursache war hier ebenfalls das Lokalrezidiv. In beiden Gruppen gibt es einen

positiven Trend bei PNI-positiven Tumoren, der allerdings keine statistische Signifikanz erreicht.

## 4. Diskussion

### 4.1 Die primären Endpunkte

Diese Arbeit beschäftigt sich mit zwei der wichtigsten prognostischen Endpunkte des Plattenepithelkarzinoms:

- dem Progress in Form von Lokalrezidiven, Satelliten-, Intransit-, Lymphknoten- und Fernmetastasen
- dem Versterben durch lokal destruierendes Wachstum des Tumors oder seiner Metastasen

Das desmoplastische Wachstumsmuster konnte bereits als ein mit diesen Merkmalen assoziierter Risikofaktor identifiziert werden. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, June 2014, Dunn et al., 2009, Roozeboom et al., 2013, Eigentler et al., 2017, Breuninger et al., 1997) Überraschend an der hier vorliegenden Untersuchung war, dass PNI ausschließlich beim desmoplastischen Typ gefunden werden konnte. Dies hat weitreichende Folgen für die Suche nach diesem Phänomen im Rahmen der histologischen Untersuchung. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit im Hinblick auf die Rolle von Desmoplasie und PNI analysiert, um Schlüsse in Bezug auf klinische Routine, Behandlungskonzepte und weitere Forschung zu ziehen.

#### 4.1.1 Progress

Kapitel 3.13 zeigt, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von PNI und nicht-lokalem Progress (Lymphknoten- und Fernmetastasen) gibt, welcher wesentlich für Klassifikation und Prognose ist.

Kapitel 3.13.1 zeigt, dass sich bei High-Risk Patienten mit PNI signifikant häufiger Lymphknoten-, bzw. Fernmetastasen manifestieren, als bei solchen ohne (37,5% vs. 13,8%; bzw. 12,5% vs. 0%). Auch bei Betrachtung lokaler Progressformen (Lokalrezidive, Satelliten- und Intransitmetastasen) ist ein positiver Trend bei Patienten mit PNI zu erkennen. Dieser ist allerdings weniger stark ausgeprägt, in der weiteren Untersuchung nicht signifikant und auch klinisch weniger bedeutsam. Das verwundert deshalb, weil mit perineuralem Wachstum eine kontinuierliche Infiltration entlang der Nerven verstanden wird, die sich beispielsweise im Kopfbereich in den Schädel fortsetzt. Erklären ließe sich das dadurch, dass PNI nicht Ursache, sondern Ausdruck eine höheren

Tumormalignität sei und ein lokal begrenztes Problem des Primarius und dessen Metastasen darstelle. Die lokale Infiltration scheint durch das desmoplastische Wachstumsmuster mit disseminierten Einzelzellformationen bedingt zu sein. Die PNI zeigt sich als indirektes Merkmal dieser disseminierten Tumorausbreitung.

Der zeitliche Abstand zwischen Diagnose und Auftreten von Progress ist bei High-Risk Patienten mit PNI stark verkürzt. Bereits nach  $\frac{3}{4}$  Jahren haben ca. 50% der PNI-positiven Patienten den ersten Progress, was zu diesem Zeitpunkt lediglich bei ca. 25% der PNI-negativen Patienten der Fall ist (Kapitel 3.13.1.3).

Es zeigt sich also, dass das perineurale Wachstumsmuster ein wichtiger histologisch feststellbarer Prognosefaktor von desmoplastischen Plattenepithelkarzinomen der Haut ist.

#### 4.1.2 Tod am Tumor

Im Kollektiv der Patienten mit einem High-Risk desmoplastischen Plattenepithelkarzinom verstarb ein Drittel (33,3%) an diesem Karzinomtyp. Diese Untersuchung zeigt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von PNI und dem Versterben am Tumor besteht (Kapitel 3.17.1).

Zwei Drittel (66,7%) der verstorbenen High-Risk Patienten mit PNI verstarben an ihrem Tumor, während das in der Gruppe ohne PNI lediglich bei 23,3% der Fall ist. Bei Patienten mit PNI besteht also ein beinahe dreifaches Risiko, durch den Tumor zu versterben (Kapitel 3.17.1.3).

Es zeigt sich also eindeutig, dass das Vorliegen von PNI mit einer massiven Verschlechterung der Prognose einhergeht.

## 4.2 Patientenkollektiv

Die meisten in Kapitel 3 angestellten Beobachtungen zum Patientenkollektiv stimmen mit den bisherigen Erkenntnissen überein. Im Folgenden wird nur auf die besonderen Merkmale von Desmoplasie und PNI eingegangen.

Kapitel 3.2 zeigt, dass High-Risk Tumoren mit PNI ausschließlich am Gesicht vorkommen, ebenso wie alle Low-Risk Tumoren mit Progress. In der Gruppe der High-Risk Tumoren ohne PNI gibt es wenige Ausnahmen dieses Musters (Kapitel 3.2.1.3).

Kapitel 3.3 zeigt, dass das desmoplastische PEK ein Tumor des höheren Lebensalters ist. Die meisten Patienten erkranken zwischen dem 70. und 90. Lebensjahr, ungeachtet der Risiko-Gruppe. In beiden Risikogruppen besteht bei Patienten mit PNI ein Trend zu einem höheren Alter bei Diagnose.

Kapitel 3.5 zeigt, dass in beiden Risikogruppen ein Drittel der Patienten unter Immunsuppression steht. In der Gruppe der Low-Risk Tumoren mit Progress zeigt sich, dass eine Immunsuppression mit einem dreifach häufigeren Auftreten von PNI assoziiert ist (Kapitel 3.5.3.3). Es lässt sich kein Zusammenhang zum Auftreten von Progress beobachten.

### 4.3 Histologische Merkmale

Diese Arbeit zeigt, dass in der klinischen Routine aktuell in nur 77% (High-Risk), bzw. 78% (Low-Risk) der Fälle der PNI-Status korrekt erfasst wird. Wie sich herausstellt, befinden sich die meisten der nachträglich gefundenen PNI in Schnitten, die in der Routine üblicherweise nicht überprüft werden – in 6 der 12 Fälle bei High-Risk Tumoren im Basis-Schnitt und in 8 der 12 Fälle bei High-Risk Tumoren im Rand-Schnitt (Kapitel 3.7). Solange die histologische Routine also auf Tumormitte-Präparate, bzw. die Brotlaib-Technik beschränkt bleibt, kann also nicht gewährleistet werden, PNI sicher auszuschließen. Die 3D-Histologie nach dem Tübinger Modell (Breuninger and Adam, 2013) bietet hingegen den nötigen Umfang, diesen prognostisch wichtigen Faktor sicher feststellen zu können.

Bei dieser Untersuchung konnte PNI bei High-Risk Tumoren gleich häufig in allen histologischen Schnittarten (Rand, Mitte, Basis) festgestellt werden (Kapitel 3.6.1). Bei Low-Risk Tumoren mit Progress konnte PNI deutlich häufiger in Basis-Schnitten festgestellt werden (Kapitel 3.6.3).

Während der Untersuchung der High-Risk Tumoren kam der Verdacht auf, dass Nerven nahe der Tumorzone prognostisch, als auch pathophysiologisch ein Vorläufer von PNI sein könnten. Etwas über die Hälfte der High-Risk Tumoren weist Nerven nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision auf (Kapitel 3.8.1). In der genaueren Untersuchung stellt sich ein leicht positiver Trend zum Auftreten von PNI bei Tumoren mit Nerven nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision dar (Kapitel 3.8.3).

Entgegen des ursprünglichen Verdachtes stellt sich allerdings heraus, dass alle Progress-Formen deutlich häufiger bei Tumoren ohne Nerven nahe der Tumorzone in Schnitten der Primärexzision auftreten (Kapitel 3.8.2). Eine mögliche Erklärung ist, dass in den meisten Schnitten von Tumoren mit hoher Graduierung oder hohem Level überhaupt keine Nerven mehr zu sehen sind und nahezu das gesamte Kutan- und Subkutangewebe von Tumor- und Leukozyten-Infiltration durchsetzt ist.

Es lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Tumordicke und dem Auftreten von PNI feststellen (Kapitel 3.11.1.3 und 3.11.3.3). Die durchschnittliche Tumordicke von Tumoren mit oder ohne PNI unterscheidet sich nicht signifikant (Kapitel 3.11.1.3 und 3.11.3.3). Die mittlere Tumordicke bei High-Risk Tumoren mit Progress ist deutlich größer als bei solchen ohne Progress. Bei Progress insgesamt und lokalem Progress ist dieser Zusammenhang besonders stark (Kapitel 3.11.1.2). Die Tumordicke muss also als prognostischer Faktor verstanden werden.

Kapitel 3.14 zeigt, dass hohe Level häufiger bei High-Risk Tumoren, niedrige Level häufiger bei Low-Risk Tumoren vorkommen. Es lassen sich keine Aussagen zu weiteren Zusammenhängen treffen.

Das prognostisch ungünstige Operationsergebnis R1 tritt bei High-Risk Tumoren deutlich häufiger auf als in den beiden Low-Risk Gruppen (18% vs. je 5%). Ein Zusammenhang zum Auftreten von PNI ist nicht zu beobachten (Kapitel 3.16).

#### 4.4 Zusammenfassende Beurteilung

Das desmoplastische PEK stellt sich in dieser Arbeit als ein Hoch-Risiko Subtyp dar, der durch das häufigere und frühere Auftreten von Progress, sowie tumorspezifischem Tod charakterisiert wird. Zusätzlich zur Tumordicke scheint Desmoplasie ein guter Prognosemarker zu sein.

Die PNI zeigt sich als hochmaligne Untergruppe des desmoplastischen PEK. Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich nur wenig Schlüsse statistisch signifikant abbilden. Es entsteht der Eindruck, dass es sich hier nicht um Ursache, sondern Ausdruck einer besonders hohen Tumormalignität handelt. Warum PNI eher bei älteren, als bei jüngeren Patienten festgestellt wurde, lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht erklären. Ob PNI

zur Früherkennung besonders maligner PEKs dienen könnte, lässt sich nur durch weitere, prospektive Studien mit deutlich größerer Fallzahl bestimmen.

Die aktuelle klinische Routine der histologischen Aufarbeitung des PEK nach Brotlaib-Technik scheint nicht adäquat zu sein, um Proben sicher beurteilen zu können. Die Tübinger Methode der 3D-Histologie ermöglicht eine vollständige Beurteilung des Tumors und seiner Schnittträger.

Diese Arbeit zeigt, dass Tumordicke und Desmoplasie aktuell die besten Marker für eine hohe Wahrscheinlichkeit, einen Progress zu erleiden, darstellen. Aufgrund dieser Auswertungen zeigen weder Grading noch Tumorlevel solch einen Zusammenhang, obwohl dieses zu erwarten gewesen wäre. Die Auswertungen in dieser Arbeit haben gezeigt, dass es klare Indizien dafür gibt, dass die PNI als Prognosemarker verwendet werden kann.

In der internationalen Diskussion wird Desmoplasie häufig als negativer Prognosemarker gehandelt. PNI wird oft als eigenständiges Phänomen oder Zeichen von Entdifferenzierung betrachtet. (Campoli et al., 2014, Schmults et al., 2013, Carter et al., 2013, Clayman et al., 2005) Diese Arbeit zeigt, dass Desmoplasie und PNI eng zusammenhängen. Die hier gezeigte Rolle von Desmoplasie als Marker für Progress und tumorspezifischen Tod bestätigt vorangegangene Publikationen. (Brantsch et al., 2008, Breuninger et al., 1997, Eigentler et al., 2017) Im Gegensatz dazu zeigt sich allerdings kein Zusammenhang des Differenzierungsgrades mit einem schlechteren Outcome, was ebenfalls in Einklang mit anderen Untersuchungen ist. (Brantsch et al., 2008, Breuninger et al., 1997)

Wie in Kapitel 3 zu sehen ist, erreichen einige Aussagen keine statistische Signifikanz, was auch an der geringen Fallzahl liegen kann. Ein erster Schritt, diese Gegebenheiten mit einer größeren Fallzahl zu untersuchen, ist in (Haug et al.) beschrieben. Das dort angewandte Maximum Likelihood Modell zeigt, dass Desmoplasie der stärkste Prädiktor für Progress ist. Aber selbst diese Arbeit mit 1399 Tumoren kommt durch die geringe Zahl an PNI-positiven Tumoren immer wieder an die Grenzen der statistischen Aussagekraft.

Die PNI bleibt also ein hoch interessantes Phänomen, streng assoziiert zum desmoplastischen Wachstumstyp. Um dieses Phänomen besser verstehen zu können, sind Untersuchungen in noch größerem Rahmen von Nöten. Die Desmoplasie selbst qualifiziert sich auch in dieser Arbeit als hochwertiger Marker für Progress.

## 5. Zusammenfassung

Die perineurale und perivasale Infiltration beim Plattenepithelkarzinomen der Haut (PEK) gelten in der Literatur als Risikofaktoren für eine schlechte Prognose. Ebenfalls gilt das desmoplastische Wachstumsmuster als Hochrisikofaktor. Die Rolle der perineuralen Infiltration (PNI) selbst, sowie die histologischen Merkmale wurden in dieser Arbeit untersucht. Die Auswahl aus einem Kollektiv von 2150 Patienten, die ein oder mehrere PEK in den Jahren 2006-2014 entwickelten erfolgte entsprechend der Risiko-Klassifizierung durch die Tumordicke (High-risk  $\geq 6$ mm, low-risk 2-5,9 mm).

Im o.g. Kollektiv wurde die PNI nur beim desmoplastischen Typ gefunden. Innerhalb dieses Typs wurden bei 120 Tumoren die Präparate der Tübinger Methode der 3D-Histologie hinsichtlich des Auftretens von PNI untersucht: Alle desmoplastischen high-risk Tumoren (n=75), low-risk mit Progress (n=23) und low-risk an der oberen Grenze zu high-risk ohne Progress (n=22). Alle Untersuchungen wurden in Beziehung zum Progress gesetzt. Diese Arbeit zeigt die PNI als hochmaligne Untergruppe des desmoplastischen PEK mit sehr schlechter Prognose. Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich nur wenige Schlüsse statistisch signifikant abbilden. PNI tritt eher bei älteren, als bei jüngeren Patienten auf. Der Zusammenhang mit dem männlichen Geschlecht, von Tumordicke und Tumorprogress und das Auftreten erst im höheren Lebensalter sind in der entsprechenden Literatur belegt und wurden auch in diesem Kollektiv beobachtet. Interessant ist, dass bei keinem einzigen Patienten perivaskuläre Infiltration festgestellt werden konnte – entgegen der ursprünglichen Annahme. Außerdem zeigte sich PNI in der Gruppe der Low-Risk Tumoren ausschließlich bei solchen mit Progress.

Die aktuelle klinische Routine der histologischen Aufarbeitung des PEK nach Brotlaib-Technik scheint nicht adäquat zu sein, um Proben sicher hinsichtlich PNI beurteilen zu können. Die 3D-Histologie ermöglicht eine vollständige Beurteilung des Tumors und seiner Schnittränder, womit gerade an der Peripherie gelegene PNI sichtbar wird.

Die PNI bleibt ein hoch interessantes Phänomen, streng assoziiert zum desmoplastischen Wachstumstyp. Um dieses Phänomen besser verstehen zu können, sind Untersuchungen in noch größerem Rahmen von Nöten. Die Desmoplasie selbst qualifiziert sich auch in dieser Arbeit als hochwertiger Marker für Progress. Wegen des seltenen Auftretens von PNI sind weitere, prospektive Studien mit deutlich größerer Fallzahl notwendig.

## Literaturverzeichnis

- ALLEN, J. E. & STOLLE, L. B. 2015. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 41, 197-200.
- AWMF, D. K. D. K. 2018. S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 1.0. *Registernummer: 032/0220L*, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/> (Zugriff am 21.01.2020).
- BONERANDI, J. J., BEAUVILLAIN, C., CAQUANT, L., CHASSAGNE, J. F., CHAUSSADE, V., CLAVERE, P., DESOUCHES, C., GARNIER, F., GROLEAU, J. L., GROSSIN, M., JOURDAIN, A., LEMONNIER, J. Y., MAILLARD, H., ORTONNE, N., RIO, E., SIMON, E., SEI, J. F., GROB, J. J., MARTIN, L. & FRENCH DERMATOLOGY RECOMMENDATIONS, A. 2011. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 25 Suppl 5, 1-51.
- BRANTSCH, K. D., MEISNER, C., SCHONFISCH, B., TRILLING, B., WEHNER-CAROLI, J., ROCKEN, M. & BREUNINGER, H. 2008. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*, 9, 713-20.
- BREUNINGER, H. & ADAM, P. 2013. 3D Histology Evaluation of Dermatologic Surgery. Springer Publishing London.
- BREUNINGER, H., SCHAUMBURG-LEVER, G., HOLZSCHUH, J. & HORNY, H. P. 1997. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer*, 79, 915-9.
- BREUNINGER, H., SEBASTIAN, G., KORTMANN, R. D., WOLFF, K., BOOTZ, F. & GARBE, C. 2005. Deutsche Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut, der Lippen und der Augenlider. *Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren*. Garbe, C.
- BREUNINGER, H. E., T.; BOOTZ, F.; HAUSCHILD, A.; KORTMANN, R. D.; WOLFF, K.; STOCKFLETH, E.; SZEIMIES, R. M.; ROMPEL, R.; TISCHENDORF, L.; BECKER, J. C.; LÖSER, C.; VORDERMARK, D.; PISTNER, H.; GARBE, C.; GRABBE, S. 2013. Kurzleitlinie - Plattenepithelkarzinom der Haut.
- BREUNINGER; H.; HOLZSCHUH, J. S. L., G.; SCHIPPERT, W.; HORNY, H. P. 1998. Das desmoplastische Plattenepithelkarzinom der Haut und Unterlippe Eine morphologische Entität mit hohem Metastasierungs- und Rezidivierungsrisiko. *Der Hautarzt*, 2.
- CAMPOLI, M., BRODLAND, D. G. & ZITELLI, J. 2014. A prospective evaluation of the clinical, histologic, and therapeutic variables associated with incidental perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 70, 630-636.
- CARTER, J. B., JOHNSON, M. M., CHUA, T. L., KARIA, P. S. & SCHMULTS, C. D. 2013. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. *JAMA Dermatol*, 149, 35-41.
- CLAYMAN, G. L., LEE, J. J., HOLSINGER, F. C., ZHOU, X., DUVIC, M., EL-NAGGAR, A. K., PRIETO, V. G., ALTAMIRANO, E., TUCKER, S. L., STROM, S. S., KRIPKE, M. L. & LIPPMAN, S. M. 2005. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol*, 23, 759-65.
- DUNN, M., MORGAN, M. B. & BEER, T. W. 2009. Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition. *Dermatol Surg*, 35, 214-21.
- EIGENTLER, T. K., LEITER, U., HAFNER, H. M., GARBE, C., ROCKEN, M. & BREUNINGER, H. 2017. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol*, 137, 2309-2315.
- FRITSCH, P. & SCHWARZ, T. 2018. *Dermatologie Venerologie Auflage 3*, Berlin, Heidelberg, Springer.

- HARWOOD, C. 2014. Guidelines for the Treatment and Referral of Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the Skin.
- HAUG, K., BREUNINGER, H., METZLER, G., EIGENTLER, T., EICHNER, M., HÄFNER, H. & SCHNABL, S. Prognostic impact of perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. Results of a prospective study of 1399 tumors. *Journal of Investigative Dermatology (zur Publikation angenommen)*.
- MIGDEN, M. R., RISCHIN, D., SCHMULTS, C. D., GUMINSKI, A., HAUSCHILD, A., LEWIS, K. D., CHUNG, C. H., HERNANDEZ-AYA, L., LIM, A. M., CHANG, A. L. S., RABINOWITS, G., THAI, A. A., DUNN, L. A., HUGHES, B. G. M., KHUSHALANI, N. I., MODI, B., SCHADENDORF, D., GAO, B., SEEBACH, F., LI, S., LI, J., MATHIAS, M., BOOTH, J., MOHAN, K., STANKEVICH, E., BABIKER, H. M., BRANA, I., GIL-MARTIN, M., HOMSI, J., JOHNSON, M. L., MORENO, V., NIU, J., OWONIKOKO, T. K., PAPADOPOULOS, K. P., YANCOPOULOS, G. D., LOWY, I. & FURY, M. G. 2018. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 379, 341-351.
- ROOZEBOOM, M. H., LOHMAN, B. G., WESTERS-ATTEMA, A., NELEMANS, P. J., BOTTERWECK, A. A., VAN MARION, A. M. & KELLENSERS-SMEETS, N. W. 2013. Clinical and histological prognostic factors for local recurrence and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma: analysis of a defined population. *Acta Derm Venereol*, 93, 417-21.
- SABA, N. F., CHEN, Z. G., HAIGENTZ, M., BOSSI, P., RINALDO, A., RODRIGO, J. P., MAKITIE, A. A., TAKES, R. P., STROJAN, P., VERMORKEN, J. B. & FERLITO, A. 2019. Targeting the EGFR and Immune Pathways in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN): Forging a New Alliance. *Mol Cancer Ther*, 18, 1909-1915.
- SCHMULTS, C. D., KARIA, P. S., CARTER, J. B., HAN, J. & QURESHI, A. A. 2013. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*, 149, 541-7.
- SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK June 2014. Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign140.pdf> (Zugriff am 11.12.2019).
- STRATIGOS, A., GARBE, C., LEBBE, C., MALVEHY, J., DEL MARMOL, V., PEHAMBERGER, H., PERIS, K., BECKER, J. C., ZALAUDEK, I., SAIAG, P., MIDDLETON, M. R., BASTHOLT, L., TESTORI, A., GROB, J. J., EUROPEAN DERMATOLOGY, F., EUROPEAN ASSOCIATION OF, D.-O., EUROPEAN ORGANIZATION FOR, R. & TREATMENT OF, C. 2015. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 51, 1989-2007.

## Anhang

### Anhang 1: Primäre Datenerhebung

Zur Vorbereitung der vorliegenden Arbeit wurden im Zuge einer HiWi-Stelle an der Universitäts-Hautklinik Tübingen im Zeitraum von Februar 2015 bis Oktober 2015 die folgenden Daten erhoben:

- Patienten ID
- Geschlecht
  - m
  - w
- Geburtsdatum
- Histologische Schnitt-Nummer
- Organtransplantation
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Immunsuppression
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Chemotherapie
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- CLL
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- HIV
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Geburtsdatum
- Diagnosedatum
- Risikogruppe
  - H = High Risk
  - LP = Low Risk mit Progress
  - LnP = Low Risk ohne Progress
- Schnittart
  - Tumormitte
  - Tumorrand
  - Tumorbasis
- Vermerk von PNI in der klinischen Dokumentation
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Operationsart
  - TE = Totalexzision
  - NE = Nachexzision
  - R = Rezidiv-OP
- Anzahl Rezidiv-OPs
- Tumorlokalisation
  - 0 = Schläfe
  - 2 = Stirn
  - 4 = Hand
  - 5 = Unterlippe
  - 6 = Retro-Ohr
  - 7 = Unterschenkel
  - 8 = Kopf
  - 9 = Kinn

- 10 = Wange
- 11 = Unterarm
- 12 = Nase
- 15 = Augenwinkel
- 16 = Ohr
- 17 = Hals
- 18 = Finger
- 19 = Augenbraue
- 23 = Brust
- 25 = Prä-Ohr
- 26 = Oberlippe
- 33 = Hüfte
- Tumordicke in mm
- Tumurlänge in mm
- Sicherheitsabstand in mm
- Erweitertes Clark-Level, Angabe zur Eindringtiefe
  - 1 = Infiltration von Epidermis
  - 2 = Infiltration von Stratum papillare der Dermis
  - 3 = Infiltration von bis an die Grenze des Stratum reticulare der Dermis
  - 4 = Infiltration von Stratum reticulare der Dermis
  - 5 = Infiltration von Muskulatur
  - 6 = Infiltration von Knorpel
  - 7 = Infiltration von Periost
  - 8 = Infiltration von Knochen
- Grading
  - 1 = gut differenziert
  - 2 = mäßig differenziert
  - 3 = schlecht differenziert
- R1 Resektion
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Anzahl PEK
- Sicherheits-Nachexzision
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Makrometastasen
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Sentinel Lymphknoten Biopsie
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Satellit
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Datum Satellit
- Intransit
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Datum Intransit
- 1. Lokalrezidiv
  - 0 = nein
  - 1 = ja

- Datum 1. Lokalrezidiv
  - 1 = ja
- 2. Lokalrezidiv
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Datum 2. Lokalrezidiv
- 3. Lokalrezidiv
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Datum 3. Lokalrezidiv
- 1. Lymphknotenmetastasierung
  - 0 = nein
- Datum Fernmetastasierung
- Datum d. letzten Untersuchung am UKT
- Datum d. letzten Tumorstatus d. CCC
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Datum
  - 1 = ja
- Datum Lymphknotenmetastasierung 1.
- 2. Lymphknotenmetastasierung
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Datum Lymphknotenmetastasierung 2.
- Fernmetastasierung
  - 0 = nein
  - 1 = ja
- Todesdatum
- Tod durch desmoplastisches PEK
  - 0 = nein
  - 1 = ja

## Anhang 2: Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Helmut Breuninger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Breuninger und Konrad Haug.

Die Arbeit am Mikroskop wurde nach Einarbeitung durch Herrn Prof. Dr. Breuninger von mir mit Unterstützung von Frau Dr. Metzler durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

### Anhang 3: Danksagungen

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Breuninger für seine tatkräftige Unterstützung bei dieser Doktorarbeit. Er war stets für mich erreichbar und konnte mir bei allen Rückfragen und Unsicherheiten weiterhelfen.

Ich danke Frau Dr. Metzler, die mir bei der mikroskopischen Auswertung zur Seite stand und mit der ich besonders schwierige Präparate diskutieren konnte.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Herrn Prof. Eichner herzlich bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Vater bedanken, der mir trotz (oder gerade aufgrund) völliger Fachfremde stets eine große Stütze und Hilfe war.