

Aus der
Universitäts-Hautklinik Tübingen

Stellenwert der Wächterlymphknotenbiopsie bei kutanem
Plattenepithelkarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Kofler, Lukas
2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. H-M. Häfner
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. M. Krimmel

Tag der Disputation: 06.08.2019

meiner Familie gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	10
1.1. Das kutane Plattenepithelkarzinom	10
1.2. Allgemeines zu Risikofaktoren für Tumorentstehung und Metastasierung	12
1.2.1. Risiko für Lokalrezidiv	14
1.2.2. Risiko für Metastasierung	17
1.2.3. Risiko für tumorspezifischen Tod	18
1.2.4. Immunsuppression als Risikofaktor	19
1.2.5. Kutane Plattenepithelkarzinome und Ultraviolett-Strahlung	20
1.3. Möglichkeiten der Risikostratifizierung von kutanen Plattenepithelkarzinomen	22
1.4. Diagnostik des kutanen Plattenepithelkarzinoms	23
1.4.1. klinische Diagnostik von kutanen Plattenepithelkarzinoms	23
1.4.2. Histologische Diagnostik von kutanen Plattenepithelkarzinomen	24
1.5. Therapie des Plattenepithelkarzinoms	26
1.5.1. Chirurgische Therapie des Plattenepithelkarzinoms	26
1.5.1.1. Mikrographisch-kontrollierte Chirurgie	26
1.5.1.2. 3D-Histologie	27
1.5.1.3. Sentinellymphknotenbiopsie	30
1.5.2. Systemtherapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms	37
1.5.2.1. Chemotherapie und Therapie mit EGFR-Antagonisten	37
1.5.2.2. Immuntherapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms	39
1.5.2.3. Adjuvante Therapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms	40
1.5.3. Strahlentherapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms	40
1.6. Zielsetzung der Arbeit	41

2. MATERIAL und METHODEN	42
<hr/>	
2.1. Nuklearmedizinische Markierung und Operation des Wächterlymphknotens	42
2.2. Präparatgewinnung des Primärtumors	46
2.3. Einbettung des gewonnenen Gewebes	48
2.4. Histopathologische Untersuchung des Wächterlymphknotens	49
2.5. Patienten und Studiendesign	50
2.6. Statistische Methoden	52
3. ERGEBNISSE	53
<hr/>	
3.1. Deskription des Patientenkollektives	53
3.2. Metastasierung	56
3.3. Lokalrezidivierung	58
3.4. Überleben	59
3.5. Kasuistischer Verlauf der Patienten im Studienkollektiv mit Tumornachweis im Wächterlymphknoten	60
4. DISKUSSION	66
<hr/>	
4.1. Sentinellymphknotenbiopsie bei kutanen Plattenepithelkarzinomen	66
4.2. Patientenkollektiv	71
4.3. Lymphknotenmetastasierung	72
4.4. Lokalrezidivierung	73
4.5. Überleben	74
4.6. Diskussion der kasuistischen Verläufe nach Metastasierung des Wächterlymphknotens	75
4.7. Limitierungen	76
5. FAZIT UND AUSBLICK	77
<hr/>	

6. ZUSAMMENFASSUNG	78
---------------------------	-----------

7. LITERATURVERZEICHNIS	81
--------------------------------	-----------

ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	94
----------------------------------	-----------

DANKSAGUNG	95
-------------------	-----------

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Tumormittelschnitt aus einem desmoplastischen Plattenepithelkarzinom; Hämatoxylin/Eosin-Färbung. Stränge von polymorphen Tumorzellen mit vergrößerten Kernen und umgebendem Stroma.	24
Abbildung 2	Schematische Darstellung der Präparatorientierung bei 3D-Histologie. Die ‚12-Uhr-Markierung‘ ist nach oben orientiert und durch einen Einschnitt gekennzeichnet.	28
Abbildung 3	Tumorrandschnitte; in eine Standard-Histologiekassette eingelegt und mit der Epidermis auf die rechte Seite orientiert (Sicht des Operators).	28
Abbildung 4	Schematische Darstellung des Lymphabstroms aus dem Tumor beziehungsweise der lymphogenen Metastasierung in den Wächterlymphknoten	30
Abbildung 5	Schematische Darstellung des peritumorealen Injektion von Technetium 99 und Anreicherung im Wächterlymphknoten	33
Abbildung 6	Intraoperative Darstellung von radioaktiv markiertem Gewebes mittels einer steril abgedeckten Gammasonde. Um einen übersichtlichen Zugang zum OP-Gebiet zu ermöglichen, werden Roux-Haken eingesetzt.	34
Abbildung 7a	Peritumorale Injektion von Patentblau.	36
Abbildung 7b	Verteilung von Patentblau in den Lymphkapillaren wenige Sekunden nach Injektion.	36
Abbildung 8	Technetium-99 kollimierten Messsonde (Gammasonde; (Neoprobe GDS, Devicor Medical)	43
Abbildung 9	Überprüfung der Aktivität des exstirpierten Lymphknotens außerhalb des Situs	44
Abbildung 10	Markierung der klinischen Tumorgrenzen sowie des Sicherheitsabstandes mit steriler Eosinlösung	46

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Risikofaktoren für die Entwicklung von kutanen Plattenepithelkarzinomen (adaptiert nach: Alam, M. & Ratner, D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. <i>N. Engl. J. Med.</i> 344, 975–983 (2001))	13
Tabelle 2	Risikofaktoren für Metastasierung und Rezidivierung von kutanen Plattenepithelkarzinomen (adaptiert nach: Alam, M. & Ratner, D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. <i>N. Engl. J. Med.</i> 344, 975–983 (2001) und Brantsch, K. D. <i>et al.</i> Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. <i>Lancet Oncol.</i> 9, 713–720 (2008))	14
Tabelle 3	Einteilung von kutanen Plattenepithelkarzinomen (adaptiert nach: Broders, A.C., 1932. Practical points on the microscopic grading of carcinoma. <i>New York State Journal of Medicine</i> , (32), p.667.)	25
Tabelle 4	Schematische Darstellung der Gruppeneinteilung von SLNB-Gruppe und Observationsgruppe (PEK = Plattenepithelkarzinom)	51
Tabelle 5	Patientencharakteristika in beiden Untersuchungsgruppen (mm = Millimeter)	54
Tabelle 6	Tumorlokalisationen (n = Anzahl)	55

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BWH	Brigham and Women's Hospital
bzw.	beziehungsweise
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
COPP-Chemotherapie	Abkürzung für ein Chemotherapieschema, welches folgende Medikamente umfasst: Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazin, Prednisolon
CT	Computertomographie
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	epidermal growth factor receptor
et al.	et alia
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferasen
HER	human epidermal growth factor receptor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IgG	Immunglobulin G
JAK/STAT	Janus kinase-signal transducer and activator of transcription
MAP	Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase
Mb.	Morbus
mm	Millimeter
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen
nm	Nanometer
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PI3K	Phosphatidylinositol-3-kinase
PUVA-Therapie	Psoralen-UV-A-Therapie
SIA	Subkutane Infusionsanästhesie
SLNB	sentinel lymph node biopsy
UICC	Union International Contre le Cancer
UV-Licht	Ultraviolettlicht
UVA	Ultraviolett-A
UVB	Ultraviolett-B
WHO	World Health Organization

1. EINLEITUNG

1.1. Das kutane Plattenepithelkarzinom

Das kutane Plattenepithelkarzinom und seine Vorläuferläsionen werden neben Basalzellkarzinomen zur Tumorentität der nichtmelanozytären Hauttumore gezählt. Dabei machen Plattenepithelkarzinome etwa 20% aller nichtmelanozytärer Hauttumore aus (Leverkus 2012). In den USA werden etwa eine Million Fälle pro Jahr gezählt; in Europa zeigen sich Inzidenzdaten von etwa 100 bis 170 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Madan et al. 2010; Alam & Ratner 2001; Trakatelli et al. 2007). In einer rezenten epidemiologischen Arbeit von Leiter et al. wird eine Verdoppelung der Inzidenzraten nichtmelanozytärer Hauttumoren in Deutschland bis zum Jahr 2030 angenommen (Leiter et al. 2017). Einen wesentlichen Anteil haben hierbei die steigende Lebenserwartung und der Anstieg von Personen in fortgeschrittenem Lebensalter. Im Jahr 2019 sind in Deutschland nach Daten des Statistischen Bundesamtes 18,1 Millionen Menschen (22% der Bevölkerung) älter als 65 Jahre; innerhalb der kommenden zehn Jahre wird dieser Anteil auf 21,4 Millionen Menschen (27% der Bevölkerung) ansteigen (Bevölkerungsstatistik - Statistisches Bundesamt) .

Die UV-Exposition stellt eine der wichtigsten Noxen für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen dar. Das erhöhte relative Risiko für Menschen mit hellem Hauttyp, vermehrter beruflicher UV-Exposition sowie für Menschen, welche in Gebieten mit hoher Sonneneinstrahlung leben unterstreicht die Bedeutung von UV-Strahlung für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Haut (Green & Battistutta 1990; English et al. 1998).

Das kutane Plattenepithelkarzinom umfasst verschiedene histologische Subtypen, die jeweils eigenständige histopathologische Muster zeigen. Dazu zählen nach internationaler WHO-Klassifikation das spindelzellige Plattenepithelkarzinom, das akantholytische oder pseudoglanduläre Plattenepithelkarzinom, das verruköse Plattenepithelkarzinom, das Plattenepithelkarzinom mit Hornbildung sowie das lymphoepitheliomartige

Plattenepithelkarzinom (Breuninger, Eigentler, Bootz, Hauschild, Kortmann, Wolff, Stockfleth, Szeimies, Rompel, Garbe & Grabbe 2013b; Velazquez et al. 2010; Petter & Haustein 2000; Smoller 2006; Cassarino et al. 2006).

1.2. Allgemeines zu Risikofaktoren für Tumorentstehung und Metastasierung

Risikofaktoren für die Entstehung von kutanen Plattenepithelkarzinomen sind einerseits physische Faktoren wie beispielsweise ein heller Hauttyp; andererseits erhöhen auch verschiedene physikalische, chemische und entzündliche Noxen, iatrogene oder krankheitsbedingte Immunsuppression oder chronische Entzündungen das Risiko ein Plattenepithelkarzinom zu entwickeln (Alam & Ratner 2001). Darüber hinaus wird das Risiko auch durch verschiedene Genodermatosen mit einer verminderten Möglichkeit der Reparatur von (UV-induzierten) DNA-Schäden wie Xeroderma pigmentosum erhöht, was gemeinsam mit dem Risikofaktor der Immunsuppression die Bedeutung der UV-Exposition unterstreicht (Alam & Ratner 2001). Eine detaillierte Auflistung der Risikofaktoren findet sich in Tabelle 1 angefügt.

Tabelle 1. RISIKOFAKTOREN für die ENTWICKLUNG von KUTANEN PLATTENPITHELKARZINOMEN (adaptiert nach: Alam, M. & Ratner, D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. <i>N. Engl. J. Med.</i> 344, 975–983 (2001))
<p>physische Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> blondes oder rotes Haar blaue oder grüne Augen heller Hauttyp
<p>Physikalische, chemische sowie entzündliche Noxen</p> <ul style="list-style-type: none"> UV-Licht <ul style="list-style-type: none"> UVA, UVB, Methoxsalen und UVA chemischen Karzinogene wie z.B. Arsen ionisierender Strahlung (chronische) Infektion mit HPV 6, 11, 16, 18 chronische Hautentzündungen (chronische) Wunden (z.B. Marjolin-Ulcus)
<p>Genodermatosen</p> <ul style="list-style-type: none"> Albinismus Xeroderma pigmentosum
<p>Immunsuppression</p> <ul style="list-style-type: none"> Organtransplantationen mit folgender Immunsuppressiva-Therapie Leukämien, Lymphome andere immunsuppressive Medikamente <ul style="list-style-type: none"> z.B. im Rahmen chronisch entzündlicher Erkrankungen bzw. Autoimmunerkrankungen
<p>Chronische Entzündungen, u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lupus erythematoses discoides Lichen sclerosus et atrophicans Lichen ruber planus Epidermolysis bullosa dystrophicans Lupus vulgaris
<p>Carcinomata in situ/Präkanzerosen</p> <ul style="list-style-type: none"> (multiple) aktinische Keratosen Mb.Bowen Erythroplasia de Queyrat

Für das Risiko einer Metastasierung beim kutanen Plattenepithelkarzinom wurden neben klinischen Faktoren wie zum Beispiel raschem Tumorwachstum und Risikolokalisationen wie Lippe oder Ohr weitere Risikofaktoren beschrieben (Alam & Ratner 2001; Brantsch et al. 2008) (siehe Tabelle 2). Diese umfassen histologische Charakteristika wie einen geringer Differenzierungsgrad des Tumors, perineurale oder perivaskuläre Infiltration oder spezielle Subtypen wie

akantholytische, spindelzellige und desmoplastische Plattenepithelkarzinome; im weiteren konnte auch die Tumordicke als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden (Alam & Ratner 2001; Brantsch et al. 2008; Cassarino et al. 2006).

Tabelle 2. RISIKOFAKTOREN für METASTASIERUNG und REZIDIVIERUNG von KUTANEN PLATTENPITHELKARZINOMEN <small>(adaptiert nach: Alam, M. & Ratner, D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. <i>N. Engl. J. Med.</i> 344, 975–983 (2001) und Brantsch, K. D. et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. <i>Lancet Oncol.</i> 9, 713–720 (2008))</small> <small>mm = Millimeter</small>	
klinische Faktoren rasches Wachstum horizontaler Tumor-Durchmesser > 2 cm Lokalisation an Ohr, Lippe, genital, Handrücken Immunsuppression (medikamentös z.B. im Rahmen einer Organtransplantation oder durch Grunderkrankung) St.p. Bestrahlungstherapie kutanes Plattenepithelkarzinom in der Vorgeschichte	
Histologische Faktoren Tumordicke 2-6 mm (low risk) > 6 mm (high risk) geringer Grad an Tumordifferenzierung Infiltration der Schnittländer zum tiefen oder seitlichen Absetzungsrand spindelzelliger Subtyp desmoplastischer Subtyp akantholytischer Subtyp Perineurale oder intraneurale bzw. perivaskuläre oder intravaskuläre Invasion	

Betont werden muss in diesem Zusammenhang die grundlegende Unterscheidung, welches ‚Risiko‘ betrachtet werden soll. Zu differenzieren ist einerseits das Risiko für ein Lokalrezidiv, andererseits aber auch für eine Metastasierung und tumorspezifischen Tod. Auf diese Punkte soll im Folgenden gesondert eingegangen werden.

1.2.1. Risiko für Lokalrezidiv

Eine Assoziation von aggressivem biologischem Verhalten und dem Auftreten von Lokalrezidiven betont die Bedeutung einer Risikostratifikation hinsichtlich

Lokalrezidiven (Alam & Ratner 2001; Dinehart & Peterson 2005). Stärkster Risikofaktor für die Entwicklung eines Lokalrezidives ist die Tumordicke. Dies zeigt sich sowohl in einer rezenten Metaanalyse von Thompson et al., aber auch in den Arbeiten von Brantsch et al. und Schmults et al. (Thompson et al. 2016; Brantsch et al. 2008; Schmults et al. 2013). Das größte relative Risiko zeigte sich in der Metaanalyse bei einer Tumordicke von über zwei Millimetern (Risk Ratio 9,64; Konfidenzintervall: 1,30 – 71,52); mit ähnlichem relativen Risiko folgen die Invasion über das subkutane Fettgewebe hinaus (Risk Ratio 7,61; Konfidenzintervall: 4,17 – 13,88) und eine Tumordicke von über sechs Millimetern (Risk Ratio 7,13; Konfidenzintervall: 3,04 – 16,72) (Thompson et al. 2016). Dabei ist zu bemerken, dass unterschiedliche Systeme zur Klassifikation der Tumordicke Verwendung finden. Einerseits die Messung der absoluten Tumordicke in Millimetern, wie beispielsweise in der erwähnten Arbeit von Brantsch et al. (Brantsch et al. 2008; Thompson et al. 2016). Andererseits wird die Tumordicke auch anhand der Infiltration anatomischer Strukturen beschrieben, wie dies beispielsweise bei Schmults et al. der Fall ist (Schmults et al. 2013; Thompson et al. 2016).

Ein weiterer relevanter Risikofaktor für die Entstehung von Lokalrezidiven stellt die perineurale Invasion dar, also eine histologisch mehr oder weniger kontinuierlich nachweisbare Invasion des Tumors entlang von Nerven als Leitstruktur. Sowohl in der von Thompson et al. durchgeführten Metaanalyse als auch in der Arbeit von Schmults findet sich ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv, wenn eine perineurale Invasion nachgewiesen werden konnte (Schmults et al. 2013; Thompson et al. 2016). In den etablierten Tumorklassifikationen nach AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), UICC (*Union International Contre le Cancer*) sowie BWH (Brigham and Women's Hospital) findet sich die perineurale Invasion ebenfalls als Risikofaktor abgebildet (Amin et al. 2017; D et al. 2017; Jambusaria-Pahlajani et al. 2013). Interessanterweise unterscheidet jedoch nur die Klassifikation nach BWH den Durchmesser des beteiligten Nerven und führt als Hochrisikofaktor die perineurale Invasion bei einem Nerv mit einem Durchmesser größer oder gleich 0,1 Millimeter

an (Jambusaria-Pahlajani et al. 2013). Dies erscheint insbesondere deshalb überraschend, da Karia et al. zeigen konnten, dass bei perineuraler Invasion eines Nervs mit einem Durchmesser von größer 0,1 Millimeter verglichen mit Nerven geringeren Durchmessers ein hochsignifikant erhöhtes Risiko besteht (relatives Risiko bei Durchmesser < 0,1 mm: 4,30; relatives Risiko bei Durchmesser > 0,1 mm: 10,4; $p < 0,001$) (Karia et al. 2013).

Ein Tumordurchmesser von über 20 Millimeter ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv assoziiert; insbesondere sind hier die Arbeiten von Karia et al., Eroglu et al., sowie Metchnikoff et al. hervorzuheben, wobei diese Arbeiten als retrospektive Analysen durchgeführt wurden (Karia et al. 2013; Eroglu et al. 1996; Metchnikoff et al. 2012). In der prospektiv durchgeführten Studie von Brantsch et al. zeigte sich in der multivariaten Analyse hingegen keine Signifikanz ($p = 0,023$) für einen horizontalen Tumordurchmesser von größer oder gleich 20 Millimetern, jedoch Signifikanz im Univariatmodell ($p < 0,0001$) (Brantsch et al. 2008).

Bezüglich Lokalrezidiv findet sich für kutane Plattenepithelkarzinome an der Schläfe, der Lippe sowie am Ohr jeweils ein erhöhtes relatives Risiko (Thompson et al. 2016; Rowe et al. 1992; Karia et al. 2014; Brantsch et al. 2008; Eroglu et al. 1996; Roozeboom et al. 2013). In der Metaanalyse von Thompson et al. zeigt sich ein fast dreimal höheres relatives Risiko bei Tumorlokalisation an der Schläfe (Risk Ratio 3,2; Konfidenzintervall 1,12 – 9,15) gegenüber Lippe (Risk Ratio 1,28; Konfidenzintervall 0,41 – 3,97) und Ohr (Risk Ratio 1,28; Konfidenzintervall 0,56 – 2,90) (Thompson et al. 2016).

Eine Immunsuppression stellt einen weiteren wichtigen Risikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidives dar (Thompson et al. 2016; Brantsch et al. 2008). Dabei gilt jedoch zu beachten, dass meist gepoolte Daten bezüglich Immunsuppression als Grundlage von Analysen genutzt werden und der Typ der Immunsuppression häufig nicht differenziert wird (Karia et al. 2014; Roozeboom et al. 2013; Krediet et al. 2015; Thompson et al. 2016). Gezeigt werden konnte

eine Assoziation eines höheren Risikos für die Entwicklung von Lokalrezidiven für Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie und HIV-Infektionen (Mehran, Weenig, Pittelkow, et al. 2005; Maurer et al. 1997; Nguyen et al. 2002).

1.2.2. Risiko für Metastasierung

Das Auftreten von Metastasen bei kutanen Plattenepithelkarzinomen ist mit einer schlechten Prognose assoziiert (Schmults et al. 2013; Schmidt et al. 2015; Weinberg et al. 2007). Auch für die Metastasierung ist der größte Risikofaktor die Tumordicke, wobei die Invasion des Tumor über das subkutane Fettgewebe hinaus (Risk Ratio 11,21; Konfidenzintervall 3,59 – 34,97) ein ähnliches relatives Risiko zeigt wie eine Tumordicke von über zwei Millimetern (Risk Ratio 10,76; Konfidenzintervall 2,55 – 45,31) (Thompson et al. 2016). Brantsch et al. konnten anhand von prospektiven Daten zeigen, dass eine Subdifferenzierung der Tumordicke sinnvoll erscheint; in der betreffenden Arbeit aus dem Jahr 2008 zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit einer Tumordicke von unter zwei Millimetern keine Metastasierung im Untersuchungszeitraum ($p < 0,0001$) (Brantsch et al. 2008).

Ferner wurde ein höheres relatives Risiko für Tumore mit einer Tumordicke von mindestens zwei Millimetern (Risk Ratio 10,76; Konfidenzintervall 2,55 – 45,31) gegenüber denen mit einer Tumordicke von mindestens sechs Millimetern (Risk Ratio 6,93; Konfidenzintervall 4,02 – 11,94) beschrieben, was auf den ersten Blick paradox scheint – insbesondere angesichts der Daten von Brantsch et al. Das erhöhte relative Risiko für diese Subgruppe dürfte jedoch darauf zurückzuführen sein, dass eine dichtere Datenlage für die Einteilung der Tumordicke in größer beziehungsweise kleiner zwei Millimetern vorliegt (Thompson et al. 2016; Brantsch et al. 2008).

Ein weiterer Risikofaktor für die Metastasierung von kutanen Plattenepithelkarzinomen ist die horizontale Tumorausdehnung. In den drei Staging-Klassifikationen nach AJCC, UICC und BWH findet sich die horizontale

Tumorausdehnung von über zwei Zentimetern als Risikofaktor (Amin et al. 2017; D et al. 2017; Jambusaria-Pahlajani et al. 2013).

Außerdem zeigt sich ein erhöhtes Risiko für eine Metastasierung bei geringer Differenzierung des Ursprungstumors (Risk Ratio 4,98; Konfidenzintervall 3,30 – 7,49), perineuraler Invasion (Risk Ratio 2,95; Konfidenzintervall 2,31 – 3,75) sowie bei Patienten mit Immunsuppression (Risk Ratio 1,59; Konfidenzintervall 1,07 – 2,37) (Thompson et al. 2016)

Auch für die Lokalisation des Primärtumors wurde eine Assoziation auf das Metastasierungsrisiko nachgewiesen. Hier zeigen sich die Tumorlokalisation an der Schläfe, dem Ohr, der Lippe sowie der Wange mit einem erhöhten Risiko für eine Metastasierung (Thompson et al. 2016). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass für die Lokalisation an der Schläfe das höchste relative Risiko aller Lokalisationen in der Metaanalyse von Thompson et al. gefunden wurde, diese Lokalisation jedoch bisher in keiner der drei Staging-Klassifikationen nach UICC, AJCC oder BWH Eingang gefunden hat (A. K. Thompson et al. 2016; Amin et al. 2017; D et al. 2017; Jambusaria-Pahlajani et al. 2013).

1.2.3. Risiko für tumorspezifischen Tod

Für das Risiko zu tumorspezifischem Tod durch kutane Plattenepithelkarzinome liegen weniger belastbare Daten vor als zu Risikofaktoren für Lokalrezidive oder Metastasierung. Thompson et al. konnten insbesondere für einen maximalen Tumordurchmesser und eine schlechte Differenzierung ein erhöhtes Risiko für Tumorspezifischen Tod zeigen (Thompson et al. 2016). Eine rezente Arbeit von Eigentler et al., welche 1434 Patienten mit kutanen Plattenepithelkarzinomen einschloss, fand tumorspezifischen Tod bei 2,8% der Patienten (Eigentler et al. 2017). Hiervon verstarben 70% der Patienten aufgrund einer lokalen Infiltration tieferer Strukturen im Sinne einer per continuitatem-Metastasierung und 30% der Patienten aufgrund viszeraler Metastasen (Eigentler et al. 2017). Es konnten neben der Tumordicke (Hazard Ration 6,73) auch ein desmoplastisches

Wachstumsmuster (Hazard Ratio 4,14) und eine Immunsuppression (Hazard Ratio 2,07) als prognostische Faktoren für tumorspezifischen Tod bei kutanem Plattenepithelkarzinom identifiziert werden (Eigentler et al. 2017).

1.2.4. Immunsuppression als Risikofaktor

Ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung, aber auch für die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufes ist, wie bereits beschrieben, das Vorhandensein von Immunsuppression (Rangwala & Tsai 2011). In vielen Arbeiten wird Immunsuppression bei Patienten als binäre Variable („immunsupprimiert versus nicht immunsupprimiert“) behandelt und häufig nicht weiter differenziert (Karia et al. 2014; Roozeboom et al. 2013; Krediet et al. 2015; Thompson et al. 2016). Für eine geeignete Strategie sowohl zur Therapie-, als auch zur Nachsorgeplanung ist eine genaue Kenntnis der zugrundeliegenden Ursache einer Immunsuppression von großer Bedeutung.

Einerseits kann eine Immunsuppression iatrogen erforderlich sein, beispielsweise im Falle einer chronisch-entzündlichen Erkrankung oder nach Organtransplantation. Andererseits sind hämatologische beziehungsweise hämatoonkologische Grunderkrankungen eine bedeutende Ursache einer vorliegenden Immunsuppression.

Zu den Patienten, die eine konsequente und langfristige medikamentöse Immunsuppression benötigen, zählen unter anderem Empfänger von Organtransplantaten (Herman et al. 2007). In dieser Gruppe treten kutane Plattenepithelkarzinome mit einem 60- bis 100-fach erhöhten Risiko im Vergleich zur gesunden, nicht immunsupprimierten Normalbevölkerung als häufigster Tumor nach Organtransplantationen auf (Hofbauer et al. 2010). Organtransplantierte Patienten zeigen ferner ein bis zu 250-fach erhöhtes Risiko, aktinische Keratosen als Vorläuferläsionen von kutanen Plattenepithelkarzinomen zu entwickeln (Stockfleth et al. 2002).

Neben iatrogenen Immunsuppression nach Organtransplantation spielen hämatologische Grunderkrankungen eine wichtige Rolle als Risikofaktor bei Patienten mit kutanen Plattenepithelkarzinomen (Mehrary, Weenig, Lee, et al. 2005; Brin et al. 2014). Von besonderer Bedeutung ist hier die chronisch lymphatische Leukämie (CLL), die einem niedrig-malignen Non-Hodgkin-Lymphom entspricht (Chiorazzi et al. 2005). Es wurde gezeigt, dass nichtmelanozytäre Hauttumore bei Patienten mit CLL aggressivere Verläufe nehmen, häufiger rezidivieren und eine größere Tumorausdehnung aufweisen (Mehrary, Weenig, Pittelkow, et al. 2005; Mehrary, Weenig, Lee, et al. 2005; Hartley et al. 1996). Mehrary et al. beschreiben bei Patienten mit CLL eine signifikant höhere Rate an Metastasierung (0,0031) und Metastasen-bedingtem Tod ($p=0,0033$) im Vergleich zu Patienten ohne CLL (Mehrary, Weenig, Lee, et al. 2005). Neben einem konsequenten Sonnenschutz, der Patientenaufklärung und einer frühzeitiger histologischer Sicherung suspekter Hautläsionen kommt zur Prävention von kutanen Plattenepithelkarzinomen in diesem Hochrisiko-Kollektiv vor allem der engmaschigen Nachsorge eine Schlüsselrolle zu (Mehrary, Weenig, Lee, et al. 2005; Mehrary, Weenig, Pittelkow, et al. 2005).

1.2.5. Kutane Plattenepithelkarzinome und Ultraviolett-Strahlung

Ein ausreichender und konsequenter Sonnenschutz zählt jedoch nicht nur im Hochrisiko-Kollektiv der immunsupprimierten Patienten zu den wichtigsten Faktoren zur Prävention von kutanen Plattenepithelkarzinomen (Jacob & Goldenberg 2014; van der Pols et al. 2006; Gallagher et al. 1995). Beispielsweise konnte in einer Arbeit von Green et al. gezeigt werden, dass die tägliche Anwendung von Sonnenschutz einen signifikanten Präventionseffekt auf die Entwicklung von kutanen Plattenepithelkarzinomen hat (Green et al. 1999). Dabei kommt dem Sonnenschutz auch deshalb eine so wichtige Rolle zu, weil er nahezu den einzigen durch den Patienten selbst beeinflussbaren Risikofaktor darstellt.

In bestimmten Situationen erfolgt die Exposition mit Ultraviolett (UV)-Licht im Rahmen einer medizinischen Behandlung, wie zum Beispiel bei der Psoralen-UVA (PUVA)-Therapie. Dabei wird orales Methoxsalen mit langwelligem UVA-Licht kombiniert, was unter anderem einen immunmodulatorischen und antiproliferativen Effekt hat (Hönigsmann 1990; Vangipuram & Feldman 2016). In einer Arbeit von Lindelöf et al. wurde bezüglich der Entwicklung von kutanen Plattenepithelkarzinomen und PUVA eine Erhöhung des relativen Risikos von 12,8 für das gesamte Kollektiv beziehungsweise eine Erhöhung des relativen Risikos von 3,8 für Frauen und 5,6 für Männer gezeigt (Lindelöf et al. 1999). Eine rezente Metaanalyse von Archier et al. sieht das erhöhte Risiko ebenfalls bestätigt (Archier et al. 2012).

Eine weitere in der Dermatologie weit verbreitete Möglichkeit der Lichttherapie ist die Anwendung von kurzwelligem UVB-Licht, das besonders als ‚Schmalband-UVB‘-Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 311 Nanometern (nm) Anwendung findet (Vangipuram & Feldman 2016). Für diese Art der Lichttherapie konnte im Gegensatz zur PUVA-Therapie kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von kutanen Plattenepithelkarzinomen gezeigt werden (Archier et al. 2012).

1.3. Möglichkeiten der Risikostratifizierung von kutanen Plattenepithelkarzinomen

Das Metastasierungs-, und Rezidivrisiko von Plattenepithelkarzinomen hängt wie bereits beschrieben von verschiedenen Risikofaktoren ab, wozu einerseits die Tumorlokalisierung, andererseits aber auch die Tumordifferenzierung, der histologische Subtyp und der Immunstatus der Patienten zählen (Weinberg et al. 2007).

In den derzeit geltenden Leitlinien der *Union International Contre le Cancer* (UICC) sowie des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) wird die horizontale Tumorausdehnung von 2 cm oder mehr als bedeutender Risikofaktor angeführt (Breuninger et al. 2012; Farasat et al. 2011). Darüber hinaus sind Zusatzfaktoren wie Infiltration tiefer liegender anatomischer Schichten berücksichtigt. In einer Arbeit von Breuninger et al. konnte gezeigt werden, dass die etablierten Klassifikationen von UICC und AJCC keine adäquate Risikostratifizierung erlauben (Breuninger et al. 2012). Es wurde deshalb von Brantsch et al. ein alternatives System zur Risiko-Evaluation beschrieben, das auf der Tumordicke des Tumors als zentralen Parameter beruht (Brantsch et al. 2008). Dabei wird zwischen sogenannten ‚low risk‘ Plattenepithelkarzinomen mit einer Tumordicke zwischen 2 und 6 Millimetern und ‚high risk‘ Plattenepithelkarzinomen mit einer Tumordicke von über 6 Millimetern unterschieden. Es konnte nachgewiesen werden, dass neben den bekannten Risikofaktoren wie Immunsuppression, Lokalisation und horizontalem Tumordurchmesser die Tumordicke einen hochsignifikanten Risikofaktor für Metastasierung darstellt. Hinsichtlich lokaler Rezidivierung zeigte sich neben dem Vorliegen eines desmoplastischen Subtyps ebenfalls die Tumordicke als hochsignifikanter Risikofaktor (Brantsch et al. 2008).

1.4. Diagnostik des kutanen Plattenepithelkarzinoms

Die Diagnostik des kutanen Plattenepithelkarzinoms beruht auf der initialen klinischen Beurteilung eines Hauttumors und anschließender Festlegung der Verdachtsdiagnose eines epithelialen Tumors oder eventuell sogar spezifischer eines Plattenepithelkarzinoms. Anschließend kann nach chirurgischer Gewinnung von Gewebe die klinische Diagnose histologisch überprüft werden.

1.4.1. klinische Diagnostik von kutanen Plattenepithelkarzinoms

Klinisch stellen sich kutane Plattenepithelkarzinome typischerweise als schmerzlose, häufig exophytische Papel oder Knoten dar. Häufig finden sich zentral stark verhornte Anteile. Jedoch kann es auch zu einer zentralen Ulzeration kommen. Aufgrund der unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen von kutanen Plattenepithelkarzinomen beziehungsweise deren Vorläuferläsionen fällt die rein klinische Diagnose oft schwer. Insbesondere bei frühinvasiven Tumoren scheint die Klinik alleine nicht belastbar. So zeigten Terushkin et al. eine geringe Übereinstimmung zwischen klinischer und pathologischer Diagnose bei aktinischen Keratosen und frühen kutanen Plattenepithelkarzinomen {Terushkin, 2010, r00013}. Verschiedene klinische, aber auch dermatoskopische Kriterien zur Diagnose von kutanen Plattenepithelkarzinomen wurden beschrieben (Zalaudek et al. 2010; Lin et al. 2014; Rosendahl et al. 2012).

Die Verdachtsdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms wird klinisch gestellt und sollte durch eine Probiopsie beziehungsweise Exzision mit anschließender histologischer Aufarbeitung bestätigt werden (Breuninger et al. 2013.).

Wichtige Differentialdiagnosen umfassen abhängig von der klinischen Charakteristik und Lokalisation das Keratoakanthom aber auch das Basalzellkarzinom, die aktinische Keratose als nicht-invasive Vorläuferläsion des kutanen Plattenepithelkarzinoms oder den Morbus Bowen.

1.4.2. Histologische Diagnostik von kutanen Plattenepithelkarzinomen

Die feingewebliche Diagnosestellung erfolgt durch Lichtmikroskopie an typischerweise mit Hämatoxylin/Eosin-gefärbten Präparaten (Abbildung 1). Die Hämatoxylin/Eosin-gefärbten Schnitte können bei Bedarf durch immunhistochemische Färbungen wie Cytokeratin-AE1/AE3- oder Cytokeratin-7-Färbungen ergänzt werden (Schweinzer et al. 2017).

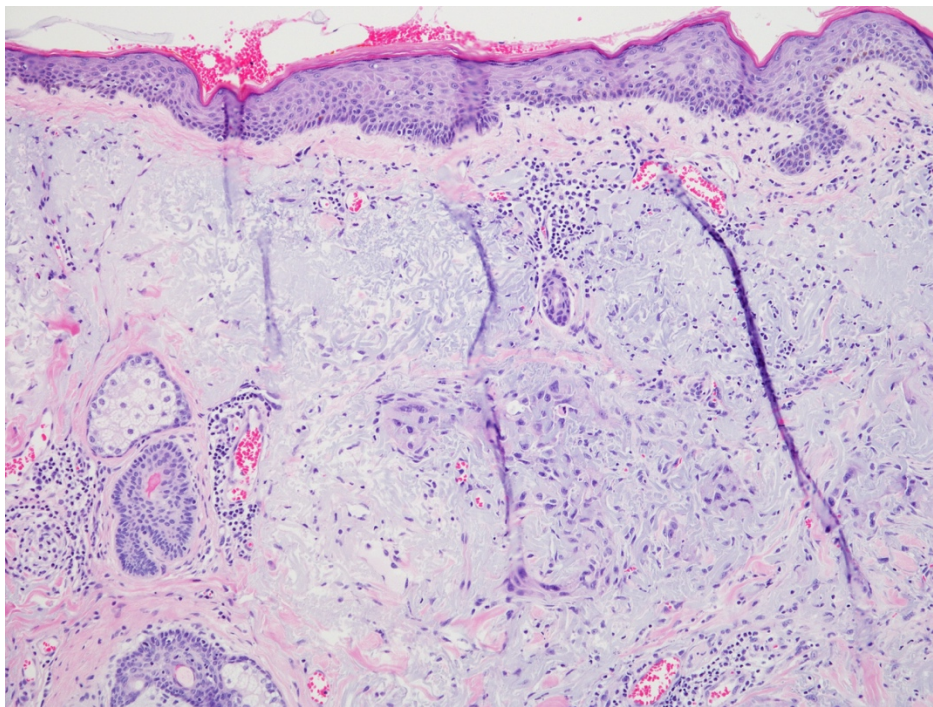


ABBILDUNG 1

Tumormittelschnitt aus einem desmoplastischen Plattenepithelkarzinom; Hämatoxylin/Eosin-Färbung. Stränge von polymorphen Tumorzellen mit vergrößerten Kernen und umgebendem Stroma.

Kutane Plattenepithelkarzinome sind histologisch durch proliferierende atypische Keratinozyten charakterisiert, die von der Epidermis ausgehen und sich zur Tiefe in Richtung Dermis ausbreiten (Cassarino et al. 2006). Dabei zeigt sich eine mehr oder weniger ausgeprägte Verhornung; ferner können einzelne verhornte Zellen sowie konzentrisch um eine zentrale Hornperle angeordnete Keratinozyten auftreten (Smoller 2006; Cassarino et al. 2006). In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung finden sich typischerweise eosinophile Zellproliferationen, die

landkartenartig in tieferliegende Hautschichten infiltrieren und unterschiedlich starke Zellpolymorphismen zeigen (Smoller 2006; Cassarino et al. 2006; Petter & Haustein 2000). Bereits 1932 beschrieb Broders eine Einteilung von kutanen Plattenepithelkarzinomen in Abhängigkeit des Anteils atypischer Zellen (Broders 1932). Diese wird auch heute noch verwendet und teilt Tumore entsprechend dem prozentualen Anteil von atypischen Zellen in vier Grade ein (siehe Tabelle 3). Dabei bezeichnet Grad IV einen Tumor, bei dem die Tumorzellen keinerlei Tendenz zur Differenzierung mehr zeigen.

Tabelle 3. EINTEILUNG von KUTANEN PLATTENEPITHELKARZINOMEN ENTSPRECHEND dem ANTEIL ATYPISCHER ZELLEN (GRADING)	
<small>(adaptiert nach: Broders, A.C., 1932. Practical points on the microscopic grading of carcinoma. <i>New York State Journal of Medicine</i>, (32), p.667.)</small>	
Grad	Anteil atypischer Zellen in Prozent
I	< 25 %
II	25 – 50 %
III	50 – 75%
IV	> 75%

Aufgrund der häufig im Kopf-Hals-Gesichtsbereich gelegenen Lokalisation mit entsprechend hoher Bedeutung eines ästhetisch ansprechenden Ergebnisses bei gleichzeitig höchstmöglicher Sicherheit kommt der mikrographisch kontrollierten Chirurgie mit lückenloser Randkontrolle des Präparates eine besondere Bedeutung zu.

1.5. Therapie des Plattenepithelkarzinoms

Goldstandard der Therapie des Plattenepithelkarzinoms ist die chirurgische Totalexzision. Abhängig von Lokalisation und Tumortyp beziehungsweise dem daraus resultierenden Risikoprofil des Tumors sollte eine Resektion mittels mikrographisch kontrollierter Chirurgie erfolgen. Neben der chirurgischen Therapie sind Systemtherapien beschrieben, wobei die Immuntherapie zuletzt vielversprechende Ergebnisse zeigte.

1.5.1. Chirurgische Therapie des Plattenepithelkarzinoms

Bei primär nicht resektablen oder aufgrund von Metastasierung chirurgisch nicht primär zugänglichen Plattenepithelkarzinomen besteht neben der Möglichkeit einer Strahlentherapie auch die Option einer Systemtherapie. Die Strahlentherapie hat ihre Bedeutung insbesondere in Situationen, in denen keine R0-Resektion zu erwarten ist oder bei bestehender R1-Situation, in der keine weitere Nachexzision möglich ist (Breuninger, Eigentler, Bootz, Hauschild, Kortmann, Wolff, Stockfleth, Szeimies, Rompel, Garbe & Grabbe 2013a). Ferner kann die Strahlentherapie in Kombination mit Systemtherapeutika eingesetzt werden (Preneau et al. 2014).

1.5.1.1. Mikrographisch-kontrollierte Chirurgie

Unter mikrographisch kontrollierter Chirurgie versteht man die Exzision eines Tumors mit anschließender kompletter Darstellung aller Schnittränder zur Tiefe und allen Seiten (Löser et al. 2015; Häfner et al. 2013; Häfner et al. 2011; Moehrle et al. 2007). Es werden verschiedenen Varianten dieser Technik unterschieden, wovon Mohs Chirurgie, Horizontalmethode und 3D-Histologie zu den wichtigsten zählen. Allen Methoden gemeinsam ist die Mehrzeitigkeit des Eingriffes mit finalelem Defektverschluss nach histologischer Tumorfreiheit. Mikrographisch kontrollierte Chirurgie wird aktuell bei verschiedenen Tumorentitäten eingesetzt, zu denen neben Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen unter anderem auch die Lentigo maligna beziehungsweise Lentigo maligna-Melanome,

die akrolentiginösen Melanome, das Dermatofibrosarkoma protuberans oder das Merkelzellkarzinom gehören (O'Connor et al. 1997; Moehrle et al. 2006; Lichte et al. 2009; Häfner et al. 2011; Leibovitch et al. 2005).

Erstmals wurde eine Methode zur mikrographisch kontrollierten Chirurgie 1941 vom amerikanischen Chirurgen Frederic Edward Mohs beschrieben, wofür er in vivo eine Zinkchloridätzung verwendete (Mohs 1941). Serielle Exzisionen mit Paraffin-fixierter Aufarbeitung des Tumors wurden 1963 von Drepper beschrieben und in Folge von Breuninger weiterentwickelt, wobei dieser 1988 die Paraffinfixierung als Routineaufarbeitung beschrieb (Drepper 1963; Breuninger & Schaumburg-Lever 1988).

1.5.1.2. 3D-Histologie

Die 3D-Histologie zählt neben anderen Techniken zu den mikrographisch kontrollierten Chirurgietechniken. Davon ist die mikrographische Chirurgie nach Mohs die bekannteste Methode und wird durch die Anwendung von Kryofixierung und Schnellfärbungen charakterisiert (Mohs 1941; Moehrle et al. 2007; Löser et al. 2015).

Wie bei der Mohs-Technik erfolgt auch bei der 3D-Histologie eine intraoperative Orientierung des Präparates, typischerweise durch einen Einschnitt oder eine Fadenmarkierung. Die Markierung kann prinzipiell an jeder beliebigen Stelle erfolgen, in aller Regel zeigt diese Markierung jedoch am (meist annähernd runden) Präparat analog zu einer Uhr die Orientierung nach 12°, also nach mittig oben (Abbildung 2). Diese Uhrzeit-analoge Orientierung erleichtert es bei Nachexzisionen die tumorfreien beziehungsweise noch nicht tumorfreien Areale in vivo zu identifizieren.

Intraoperativ beziehungsweise unmittelbar postoperativ erfolgt die Aufarbeitung des entnommenen Gewebes. Dabei werden bei der 3D-Histologie die Tumorränder als etwa ein bis drei Millimeter breiter Rand vom restlichen Präparat abgetrennt; die Tumorbasis wird als flache Scheibe abgetrennt. Anschließend erfolgt eine Teilung der Ränder sowie bei Bedarf auch der Basis, um diese in Histologiekassetten einlegen zu können (Abbildung 3).

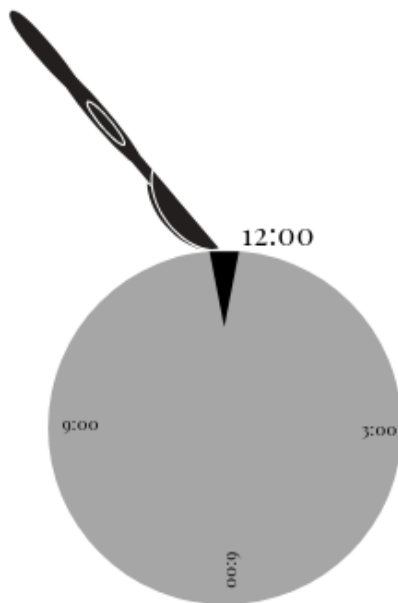


ABBILDUNG 2

Schematische Darstellung der Präparatorientierung bei 3D-Histologie. Die ‚12-Uhr-Markierung‘ ist nach oben orientiert und durch einen Einschnitt gekennzeichnet.

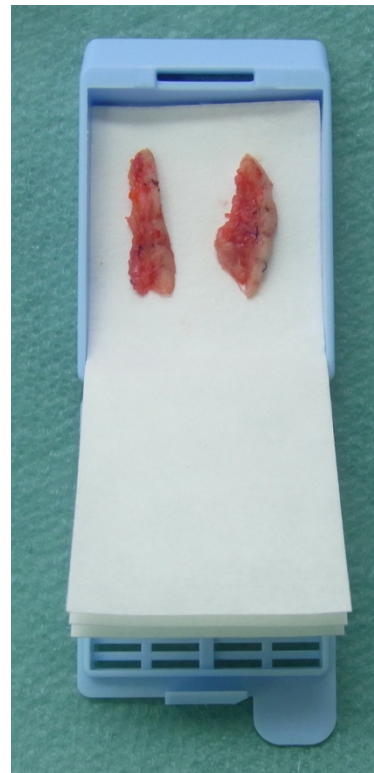


ABBILDUNG 3

Tumorrandschnitte; in eine Standard-Histologiekassette eingelegt und mit der Epidermis auf die rechte Seite orientiert (Sicht des Operateurs).

Üblicherweise erfolgt die Teilung der Ränder bei kleineren bis mittelgroßen Präparaten durch einen Einschnitt in der Mitte des Randstreifens. Dadurch entstehen zwei gleich lange Randstreifen, die jeweils die Tumorränder von 12° bis 6° sowie von 6° bis 12° repräsentieren. Bei größeren Tumoren erfolgt eine äquivalente Teilung der Tumorränder.

Die Tumorexzision erfolgt in der Regel en-bloc, wobei der Sicherheitsabstand je nach Tumorlokalisierung, Tumortyp und klinischer Tumorgröße gewählt wird. Typischerweise beträgt der Sicherheitsabstand zwei bis fünf Millimeter. Nach Exzision des Präparates erfolgt eine Blutstillung und provisorische Wundversorgung, beispielsweise durch sterile Wundstrips, selten durch Einlage oder Einnahm von Verbandsmaterialien.

Sowohl bei der Methode nach Mohs, als auch der Kryostatmethode werden die Präparate durch Umschneidung im 45° Winkel entnommen und Kryostat-fixiert aufgearbeitet (Löser et al. 2015). Da bei letzterer allerdings die Junctionszone nur schräg dargestellt werden kann, kommt es häufiger zu Tumoranteilen im Exzisionsrand.

Die Kryostatmethode ermöglicht eine rasche Diagnostik, ist jedoch aufgrund der Kryostat-Fixierung, der verwendeten Schnellfärbungen sowie der Tatsache, dass Präparate häufig geteilt werden müssen, meist schwerer zu beurteilen, als die 3D-Histologie. Bei der 3D-Histologie erfolgt im Gegensatz zur Mohs-Technik der Schnitt im rechten Winkel zur Hautoberfläche, was die bei der Mohs-Technik erforderliche Begradigung vor abschließendem plastischem Verschluss nicht erforderlich macht.

Die Technik der 3D-Histologie ermöglicht einerseits ein hohes Maß an Sicherheit bezüglich der kompletten Tumorfreiheit, andererseits aber auch ein verbessertes ästhetisches Ergebnis, da gesundes Gewebe so weit als möglich geschont wird, wodurch geringere Defektgrößen entstehen (Eberle et al. 2005; Löser et al. 2015). Dieser Punkt verdient deshalb besondere Beachtung, da nichtmelanozytäre Tumore häufig im Gesichtsbereich beziehungsweise am Kopf auftreten – Regionen, an denen ästhetischen Defektverschlüssen eine besondere Bedeutung zukommt. Eine Fragebogen-basierte Studie zu kosmetischen Resultaten nach Entfernung von nichtmelanozytären Tumoren der Kopf-, und Halsregion mittels 3D-Histologie zeigte eine Einschätzung der kosmetischen Resultate als ‚exzellent‘ oder ‚sehr gut‘ bei mehr als 80% der befragten nachbehandelnden Ärzte (Eberle et al. 2005).

Die 3D-Histologie zeigt sich zusammenfassend einer konventionellen histologischen Aufarbeitung überlegen, da aufgrund der Aufarbeitungstechnik keine diagnostischen Lücken entstehen, Präparate also lückenlos aufgearbeitet werden können (Häfner et al. 2011; Häfner et al. 2013).

1.5.1.3. Sentinellymphknotenbiopsie

Bei kutanen Plattenepithelkarzinomen mit erhöhtem Metastasierungsrisiko kann leitliniengerecht eine Wächterlymphknotenbiopsie (*sentinel lymph node biopsy*, SLNB) in Betracht gezogen werden (Krediet et al. 2015; Genders & Bouwes Bavinck 2015).

Das Prinzip der SLNB beruht dabei darauf, Tumorzellen von primär lymphogen metastasierenden Tumoren in demjenigen Lymphknoten des lokoregionären Bassins nachzuweisen, den der Lymphabstrom aus dem Tumor zuerst erreicht. Dieser wird als ‚Wächterlymphknoten‘ bezeichnet (Abbildung 4). Zeigt sich kein Tumornachweis in diesem Wächterlymphknoten, wird angenommen, dass die weiteren lokoregionären Lymphknoten, die diesem Lymphknoten nachgeschaltet sind, ebenfalls tumorfrei sind (Phan et al. 2009; Möhrle & Breuninger 2005; J. F. Thompson & Uren 2005).

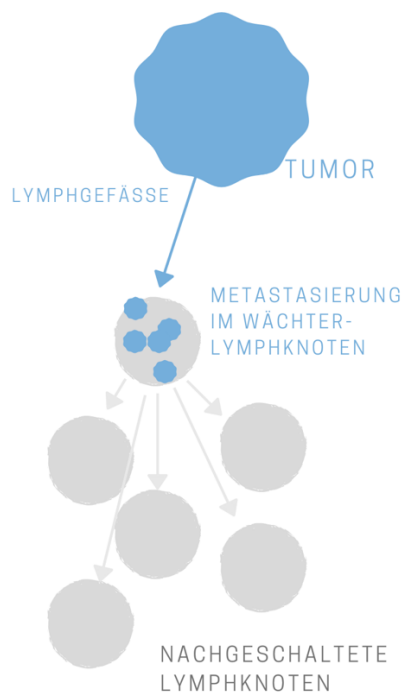


ABBILDUNG 4

Schematische Darstellung des Lymphabstroms aus dem Tumor beziehungsweise der lymphogenen Metastasierung in den Wächterlymphknoten

Das Konzept des Wächterlymphknotens, den Tumorzellen im Rahmen der lymphogenen Metastasierung zuerst passieren müssen, um sich weiter auszubreiten, wurde erstmals 1977 durch Cabanas postuliert (Cabanas 1977). Er untersuchte dabei mittels Lymphangiographie den Lymphabstrom von 100 Patienten mit Peniskarzinomen und beschrieb erstmals den Wächterlymphknoten als primären Metastasierungsort des Tumors („Cabanas Approach“) (Cabanas 1977; Schlag 1998). Obwohl die Beschreibung dieser Technik retrospektiv als ein bedeutender Meilenstein der onkologischen Chirurgie eingeordnet werden muss, konnte sie sich initial nicht durchsetzen. Nach der Publikation von Cabanas dauerte es 25 Jahre bis Morton und Cochran die SLNB bei Melanompatienten publizierten (Morton et al. 1992). Morton et al. führten eine Farbmarkierung des Wächterlymphknotens ein, was das Auffinden intraoperativ erleichterte und die Weiterentwicklung der SLNB-Technik anstieß (Morton et al. 1992; Gonzalez 2018). Nach der Applikation von Technetium-

markiertem Dextran in die Tumorumgebung wurde unmittelbar präoperativ ein blauer Farbstoff intradermal injiziert. Dadurch konnte bei 84% der 237 untersuchten Melanompatienten ein Wächterlymphknoten identifiziert werden (Morton et al. 1992). Im Weiteren untersuchten die Autoren die Metastasierung im Wächterlymphknoten und verglichen diese mit Patienten, welche eine Lymphknotendissektion erhielten. Dabei fanden sich Lymphknotenmetastasen in 21% der untersuchten Wächterlymphknoten und in nur 1% der untersuchten Lymphknoten der Lymphknotendissektionen, womit der ‚Cabanas Approach‘ der primären Metastasierung in den Wächterlymphknoten belegt werden konnte (Morton et al. 1992).

Neben der Anwendung der SLNB bei Melanomen und Peniskarzinomen wurde diese Technik im Verlauf bei Mammakarzinomen und Prostatakarzinomen etabliert (Buscombe et al. 2007; Jakub et al. 2004; Weckermann et al. 2007; Vogt et al. 2002). In weiterer Folge wurde die SLNB auch für kutane Plattenepithelkarzinome adaptiert und die Durchführung seitdem wiederholt publiziert (Alex & Krag 1996; Weisberg et al. 2000; Michl et al. 2003; Möhrle & Breuninger 2005; Renzi et al. 2007; Kwon et al. 2011; Sahn & Lang 2007; A. S. Ross & Schmults 2006; Krediet et al. 2015; Cherpelis et al. 2002). Weitere Tumore, bei denen eine SLNB durchgeführt wird, sind unter anderem das Vulvakarzinom, das Zervixkarzinom und das Merkelzellkarzinom (Lecuru et al. 2019; Zigras et al. 2019; Conic et al. 2019; Ahmad et al. 2019; G. Ross et al. 2002).

Bei der SLNB erfolgte zur Identifikation des Wächterlymphknotens auch mehr als 25 Jahre nach der Beschreibung von Morton et al. meist eine doppelte Markierung (Morton et al. 1992; Cochran et al. 2000). Zunächst wird typischerweise 16 bis 18 Stunden vor Operation eine Markierung mit einem radioaktiven Nanokolloid durchgeführt, wofür in der Regel Technetium 99m verwendet wird (E. A. Newman & L. A. Newman 2007; Moncayo et al. 2015). Jedoch finden verschiedene Protokolle Anwendung, teils mit deutlichen kürzeren Zeitspannen zwischen Injektion und Operation, was die Markierung und

Wächterlymphknotenbiopsie am selben Tag erlaubt. Im Rahmen der Markierung wird unmittelbar in und um den Primärtumor das Technetium-Isotop injiziert, um den Lymphabfluss aus exakt diesem Gebiet abzubilden (Abbildung 5).

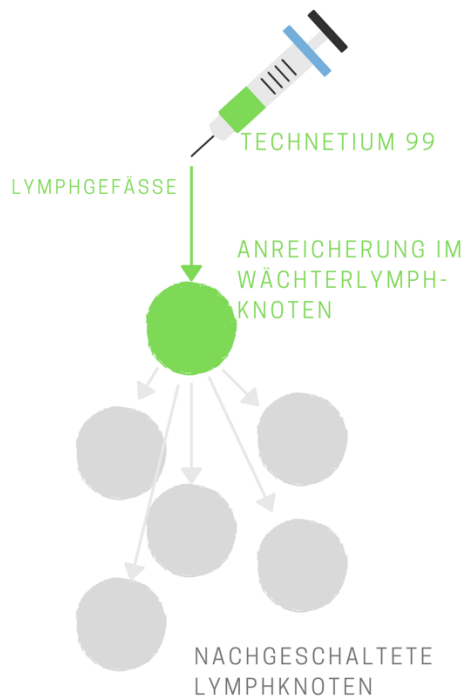


ABBILDUNG 5

Schematische Darstellung des peritumorealen Injektion von Technetium 99 und Anreicherung im Wächterlymphknoten

Anschließend erfolgt die Darstellung des Lymphabstroms (Lymphabstromszintigraphie) mittels einer Gammakamera. Intraoperativ wird zur Lokalisation des radioaktiv markierten Gewebes eine Gammasonde verwendet (Abbildung 6).



ABBILDUNG 6

Intraoperative Darstellung von radioaktiv markiertem Gewebes mittels einer steril abgedeckten Gammasonde. Um einen übersichtlichen Zugang zum OP-Gebiet zu ermöglichen, werden Roux-Haken eingesetzt.

Technetium ist ein Übergangsmetall, dessen Isotope radioaktiv sind. Technetium 99m emittiert Gammastrahlen, also energiereiche Strahlung. Dadurch werden eine niedrige Dosierung des Tracers und dadurch ein günstigeres Sicherheitsprofil für den Patienten, als bei anderen möglichen Tracer-Substanzen ermöglicht (Wong et al. 1998).

Nahinfrarotkamarasystems zur Markierung des Wächterlymphknotens bei Melanompatienten (Göppner et al. 2017). Hier kommen die Autoren zum Schluss, dass die Indocyaningrünmarkierung eine sichere Alternative zu Technetium 99m darstellt. Eine Analyse von Göppner et al. wurde an 10 Patienten durchgeführt und sowohl mit Technetium 99m als auch einer Farbmarkierung kombiniert, was die weitere Einordnung dieser Technik derzeit nur schwer möglich macht (Göppner et al. 2017).

Da Technetium, abgesehen von der Instabilität der Isotope, sehr komplex herzustellen ist und hierfür sowohl die Ausgangsmaterialien aber auch die Infrastruktur begrenzt sind, werden zunehmend alternative Methoden zur Markierung der Wächterlymphknoten erforscht. Beispielsweise scheint eine Markierung mittel Indocyaningrün eine mögliche Alternative darzustellen (Göppner et al. 2017; KleinJan et al. 2016; Polom et al. 2016). Eine rezente Arbeit untersuchte den Einsatz des Indocyaningrüns in Kombination mit einem Nahinfrarotkamarasystem, konnte bisher jedoch nur den Einsatz an zehn Patienten mit dieser Methode beschreiben (Göppner et al. 2017).

Wie bereits beschrieben erfolgt in der Regel neben der radioaktiven Markierung zur Identifikation des Wächterlymphknotens auch eine perioperative beziehungsweise unmittelbar präoperative Markierung mittels Injektion eines Farbstoffes. Hierfür wird meist Patentblau als Farbstoff verwendet. Dieses wird intracutan in beziehungsweise unmittelbar um den Primärtumor injiziert (Abbildung 7a), verteilt sich in den Lymphgefäßen (Abbildung 7b) und sammelt sich je nach Lokalisation nach mehreren Minuten im lokoregionären Lymphbassin.



ABBILDUNG 7a
Peritumorale Injektion von Patentblau.

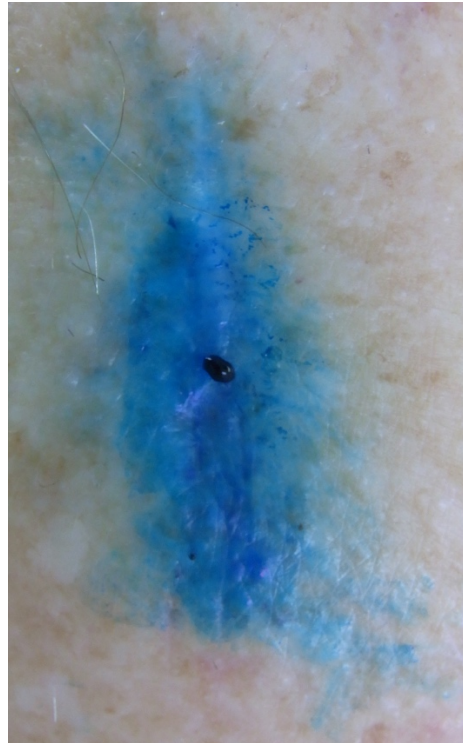


ABBILDUNG 7b
Verteilung von Patentblau in den Lymphkapillaren wenige Sekunden nach Injektion.

Nachdem eine Markierung des Wächterlymphknotens durchgeführt wurde, erfolgt die intraoperative Detektion des Lymphknotens mithilfe einer steril verpackten Gammasonde. Nach Durchführung des Hautschnittes und Präparation entlang des Signals wird der markierte Lymphknoten dargestellt und stumpf präpariert. Wurde der Lymphknoten exstirpiert, wird mit der Gammasonde erneut überprüft, ob ein weiteres Signal vorliegt. Nachdem sichergestellt ist, dass kein weiterer radioaktiv markierter Lymphknoten mehr im Situs detektierbar ist und keine Blutung vorliegt, wird die Wunde verschlossen. Risiken der SLNB umfassen intra-, und postoperative Blutungen, Wundinfekte, Verletzungen von Gefäß-, oder Nervenstrukturen sowie die Ausbildung einer Lymphzyste beziehungsweise eines Lymphödems.

1.5.2. Systemtherapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms

Etwa 95% der Fälle von kutanen Plattenepithelkarzinomen lassen sich durch chirurgische Therapie heilen und lediglich ein kleiner Teil von Patienten benötigt weiterführende Therapien (Kauvar et al. 2015; Migden et al. 2018).

Für kutane Plattenepithelkarzinome steht derzeit keine etablierte Standard-Systemtherapie zur Verfügung (Breuninger, Eigentler, Bootz, Hauschild, Kortmann, Wolff, Stockfleth, Szeimies, Rompel, Garbe & Grabbe 2013a; Cranmer et al. 2010). Das Update der S2k-Leitlinie zum Plattenepithelkarzinom der Haut von 2012 hat sich in ihrem Statement zur systemischen Therapie bei inoperablen Metastasen dahingehend geäußert, dass derzeit keine Systemtherapie ausreichend evidenzbasiert ist und deshalb eine systemische Therapie wenn möglich im Rahmen von klinischen Studien erfolgen sollte (Breuninger, Eigentler, Bootz, Hauschild, Kortmann, Wolff, Stockfleth, Szeimies, Rompel, Garbe & Grabbe 2013a). Eine Überarbeitung der Leitlinie ist aktuell in Arbeit, zum Zeitpunkt dieser Arbeit jedoch noch nicht öffentlich abrufbar.

Ein nicht unerhebliches Problem bei der Durchführung von Systemtherapien bei Patienten mit kutanen Plattenepithelkarzinomen stellt das häufig fortgeschrittene Patientenalter und die damit einhergehende erhöhte Morbidität und Gesamtmortalität dar.

1.5.2.1. Chemotherapie und Therapie mit EGFR-Antagonisten

Als Chemotherapie kann beim fortgeschrittenen oder nicht respektablen kutanen Plattenepithelkarzinom eine Polychemotherapie mit 5-Fluoruracil und Cisplatin zur Anwendung kommen (Breuninger, Eigentler, Bootz, Hauschild, Kortmann, Wolff, Stockfleth, Szeimies, Rompel, Garbe & Grabbe 2013a; Cranmer et al. 2010; Behshad et al. 2011). Bei fehlendem Ansprechen eine Chemotherapie steht als weitere Therapieoption die Blockade des epidermal growth factor receptor (EGFR) zur Verfügung (Breuninger, Eigentler, Bootz, Hauschild, Kortmann, Wolff, Stockfleth, Szeimies, Rompel, Garbe & Grabbe 2013a; Cranmer et al. 2010).

Bei den EGFR-Antagonisten handelt es sich um eine Transmembran-Rezeptortyrosinkinase, die eng mit den human epidermal growth factor receptors (HER) verwandt ist (Ciardiello & Tortora 2008; Modjtahedi & Essapen 2009). Es konnte gezeigt werden, dass sowohl in aktinischen Keratosen, aber auch in invasiven Plattenepithelkarzinomen der Haut numerische genetische Aberrationen häufig sind (Toll et al. 2010). Eine Aktivierung dieses Rezeptors führt zu einer intrazellulären Dimerisierung und dadurch Aktivierung verschiedener intrazellulärer Reaktionspfade (pathways). Diese umfassen unter anderem Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT)-, Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase (MAP)- und Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-Signaltransduktionswege (Laurent-Puig et al. 2009; Ciardiello & Tortora 2008).

Bei kutanen Plattenepithelkarzinomen findet beispielsweise der therapeutische humanisierte, chimäre monoklonale IgG1-Antikörper Cetuximab (Erbixim[®]; Bristol-Myers-Squibb, ImClone Systems, Merck) Anwendung, der gegen EGFR gerichtet ist (Cranmer et al. 2010; Breuninger, Eigentler, Bootz, Hauschild, Kortmann, Wolff, Stockfleth, Szeimies, Rompel, Garbe & Grabbe 2013a; Toll et al. 2010; Perri et al. 2009). Maubec et al. konnten in einer Phase II-Studie an 36 Patienten, mit nicht resezierbarem kutanen Plattenepithelkarzinom nach sechs Wochen in 69% der Patienten eine lokale Kontrolle des Tumorwachstums zeigen (Maubec et al. 2011). Verschiedene Fallberichte konnten ebenfalls die Wirksamkeit von EGFR-Antagonisten bei kutanem Plattenepithelkarzinom demonstrieren (Bauman et al. 2007; Read et al. 2015; Suen et al. 2007). In einer Arbeit von Preneau et al. wurde die Kombination von Cetuximab mit Radiotherapie, Carboplatin sowie als Monotherapie nach zwei Monaten Therapiedauer untersucht; dabei zeigte sich der höchste Anteil an Krankheitskontrolle sowie Ansprechrate in der Gruppe, die eine Kombination von Cetuximab und Radiotherapie erhielten (Preneau et al. 2014).

1.5.2.2. Immuntherapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms

Neben der Therapie mit gegen EGFR gerichteten monoklonalen Antikörpern und der Chemotherapie hat sich in den letzten Jahren mit der Entwicklung der Immuntherapie eine weitere Option zur Systemtherapie kutaner Plattenepithelkarzinome eröffnet. Es konnte bereits 2015 gezeigt werden, dass die Hemmung von programmed death-1 (PD-1) durch monoklonale Antikörper das Überleben von metastasierten Melanompatienten im Vergleich zu einer Chemotherapie signifikant verbessert (Ribas et al. 2015). Außerdem konnte dargestellt werden, dass das Überleben von Melanompatienten signifikant besser war, wenn diese mit dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab anstatt dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab therapiert wurden (Schachter et al. 2017). Die Kombination von Anti-PD-1-Antikörpern mit Anti-CTLA-4-Antikörpern im Rahmen der Immuntherapie erhöht die therapeutische Wirksamkeit, verursacht aber bei einem hohen Anteil der Patienten schwere Nebenwirkungen (Larkin et al. 2015; Postow et al. 2015; Hao et al. 2017).

Kutane Plattenepithelkarzinome sind wie Melanome und einige andere Tumoren einer Immuntherapie zugänglich, da sie eine hohe Mutationsfrequenz aufweisen (Goodman et al. 2017; Mueller et al. 2019). Außerdem scheint der nur sperrig ins Deutsche übertragbare Begriff der ‚immune surveillance‘ bei Plattenepithelkarzinomen eine wichtige Rolle zu spielen (Smolle & Wolf 1997; Genders et al. 2018; Harwood et al. 2017; Rangwala & Tsai 2011). Dabei handelt es sich um die Fähigkeit des Immunsystems die Bildung von maligne entarteten Zellen zu überwachen und zu unterbinden (Ribatti 2017). Darüber hinaus ist bei Plattenepithelkarzinomen eine Expression des PD-1-Liganden (PD-L1) sowie eine Infiltration des Tumors mit Lymphozyten beschrieben (Patel & Chang 2019; Jiao et al. 2017; Azzimonti et al. 2015). Diese Faktoren können als günstig für das Ansprechen von Tumoren auf Immuntherapie angesehen werden (Goodman et al. 2017; Migden et al. 2018).

Für das kutane Plattenepithelkarzinom wurden 2018 Daten aus einer Phase 1-Studie publiziert, die die Auswirkung einer PD-1 Blockade mit dem monoklonalen Antikörper Cemiplimab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder

metastasierten Plattenepithelkarzinomen untersucht hat (Migden et al. 2018). Migden et al. konnten dabei zeigen, dass 50% der eingeschlossenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom (*expansion cohort*) und 47% der Patienten in der mitberücksichtigten Phase 2-Studie mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom ein Therapieansprechen zeigten (Migden et al. 2018). Dabei hatten 82% der Patienten in der Phase-2-Studie ein Therapieansprechen über den Daten-Cutoff-Zeitpunkt hinaus (Migden et al. 2018). Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen dem bereits von anderen Tumorentitäten bekanntem Nebenwirkungsprofil.

1.5.2.3. Adjuvante Therapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms

Eine etablierte adjuvante Therapie steht bei kutanen Plattenepithelkarzinomen derzeit nicht zur Verfügung. In einer von Brewster et al. durchgeführten Phase-III-Studie konnten kein Vorteil für eine adjuvante Gabe von 13-cis-Retinsäure und Interferon-alpha gezeigt werden (Brewster et al. 2007).

1.5.3. Strahlentherapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms

Neben den dargestellten Systemtherapie-Optionen findet bei kutanen Plattenepithelkarzinomen auch Strahlentherapie Anwendung. Die Indikation zur primären Strahlentherapie wird bei chirurgisch nicht resezierbaren Tumoren gestellt beziehungsweise für Tumore, deren Komplettresektion zu einem nicht rechtfertigbaren ästhetischen oder funktionellen Defizit führen würde (Stratigos et al. 2015). Eine adjuvante Strahlentherapie kann postoperativ für Hochrisiko-Patienten insbesondere mit perineuraler Invasion erwogen werden (Harris et al. 2018; Mendenhall et al. 2009; Jackson et al. 2009).

1.6. Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung der Sentinellymphknotenbiopsie bei Hochrisiko-Plattenepithelkarzinomen hinsichtlich Lymphknoten-Status und Überleben zu analysieren.

2. MATERIAL und METHODEN

2.1. Nuklearmedizinische Markierung und Operation des Wächterlymphknotens

Nachdem die Patienten bereits präoperativ über den Eingriff aufgeklärt wurden, erfolgte am Morgen des Operationstages die Applikation von Technetium-99 in der Universitätsklinik für Nuklearmedizin. Anschließend erfolgte hier ebenfalls die erste Detektierung des markierten Lymphknotens mittels einer für Technetium-99 kollimierten Gammakamera, um die erfolgte Applikation zu kontrollieren.

Nach präoperativer Markierung des Wächterlymphknotens mittels Technetium-99 erfolgte zunächst eine Detektion mittels einer für Technetium-99 kollimierten Messsonde (Gammasonde) in unserem OP-Bereich nachdem der Patient in Operationslage gelagert wurde (Neoprobe GDS, Devicor Medical; Abbildung 8). Der Operateur kann sich durch dieses Vorgehen eine bessere Einschätzung der anatomischen Lage des Wächterlymphknotens verschaffen.

Der Eingriff selbst wurde in subkutaner Infusionsanästhesie (SIA) durchgeführt (Breuninger & Wehner-Caroli 1998). Hierfür wird Ropivacain sowie Lidocain zusammen mit Adrenalin in einer Trägerlösung verdünnt und steht in verschiedenen Konzentrationen zur Verfügung. Die Applikation der SIA-Lösung erfolgte mittels einer Infusionspumpe, wobei Infusionsvolumen pro Zeiteinheit sowie das zu infundierende Gesamtvolumen voreingestellt wurden. Je nach anatomischer Lage und individueller Patientensituation wurden SIA-Volumina zwischen 35 Millilitern am Hals und 600 Millilitern für axilläre oder inguinale SLNB infundiert. Die Patienten wurden während der SIA mittels Pulsoxymeter kontinuierlich überwacht. Zunächst erfolgte typischerweise die Applikation eines Bolus der SIA-Lösung im Bereich des geplanten Hautschnittes, wobei die Menge je nach Lokalisation variiert wurde. Anschließend erfolgte die Lokalanästhesie tieferer Gewebsabschnitte wobei je nach Anatomie und Lage des Lymphknotens neben herkömmlichen Injektionskanülen auch Sprottekanülen zum Einsatz kamen. Alle SLNB-Patienten erhielten routinemäßige in unserem OP eine

periphere Venenverweilkanüle, um einerseits eine Analgosedierung, andererseits aber auch notfallmäßige Medikamentengaben zu ermöglichen.



ABBILDUNG 8

Technetium-99 kollimierten Messsonde
(Gammasonde; (Neoprobe GDS, Devicor
Medical)

Unmittelbar präoperativ erfolgte die zusätzliche Markierung mittels intradermaler Injektion von 0,5 Milliliter bis 1,0 Milliliter Patentblau. Dieser Farbstoff wird über die Lymphgefäße abtransportiert und reichert sich in Lymphknoten an, was die Detektion des Wächterlymphknotens in situ erleichtert.

Nach Sicherstellung einer ausreichenden Lokalanästhesie und Desinfektion sowie sterilem Abdecken des OP-Gebietes wurde erneut die Lokalisation des

markierten Lymphknotens mittels steril angereicherter Gammasonde überprüft und schließlich eine Inzision direkt über der Markierung durchgeführt. Anschließend erfolgte eine vorsichtige Präparation entlang des Signals mithilfe der Gammasonde.

Sobald ein Technetium-aktiver beziehungsweise bläulich gefärbter Lymphknoten dargestellt werden konnte, wurde dieser angeklemt und stumpf von der Tiefe abpräpariert. Blut- beziehungsweise Lymphgefäße wurden hierbei sorgfältig mit der bipolaren Pinzette elektrokaustisch verödet. Nachdem der Lymphknoten exstirpiert wurde, erfolgte eine Überprüfung der Aktivität außerhalb des Situs (Abbildung 9) sowie eine erneute Exploration des Operationsgebietes mit der Gammasonde, um sicherzustellen, dass keine weiteren Technetium-markierten Lymphknoten darstellbar sind.



ABBILDUNG 9
Überprüfung der Aktivität des exstirpierten
Lymphknotens außerhalb des Situs

Wurde ein weiteres Signal detektiert, erfolgte die erneute Präparation. War jedoch nur noch Restaktivität vorhanden, wurde eine sorgfältige Blutstillung mit

ausführlicher Exploration der Wundhöhle und anschließendem Wundverschluss mit resorbierbarem Nahtmaterial durchgeführt.

Insbesondere im Kopf-Hals-Gesichtsbereich finden sich Wächterlymphknoten nahe großer Nerven- und Gefäßstrukturen. Im Falle, dass eine Präparation unter Schonung dieser Strukturen nicht sichergestellt werden konnte und ein alternativer Zugang nicht möglich war, erfolgte unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung der Abbruch des Eingriffes, um dauerhafte Schäden beziehungsweise eine akute Gefährdung des Patienten zu verhindern.

2.2. Präparatgewinnung des Primärtumors

Nach Sicherstellung einer ausreichenden Lokalanästhesie, die ebenfalls mittels SIA erfolgte, und Desinfektion sowie Abdeckung des OP-Gebietes nach vorliegenden OP-Standards, erfolgte die Markierung der klinisch sichtbaren Tumorgrenzen sowie Markierung eines lokalisationsgerechten Sicherheitsabstandes an der Haut. Hierfür wurde steril abgepackte Eosinlösung verwendet. Anschließend erfolgte eine Tumorexzision en-bloc mit einem der Lokalisation, dem Tumortyp sowie der klinischen Tumorausdehnung entsprechenden Sicherheitsabstand, der üblicherweise zwei bis fünf Millimeter um die klinische Tumorgrenze betrug (Abbildung 10). Nach Exzision des Präparates erfolgte eine Blutstillung und ein vorläufiger Wundverschluss. Hierzu wurden entweder sterile Wundstrips oder im Einzelfall eine Übernahme mit sterilen Wundauflagen verwendet. Den Grundlagen der 3D-Histologie folgend, wurde der finale Wundverschluss insbesondere an delikaten Lokalisationen wie dem Gesicht, in der Regel erst nach Sicherung einer R0-Resektion durchgeführt.

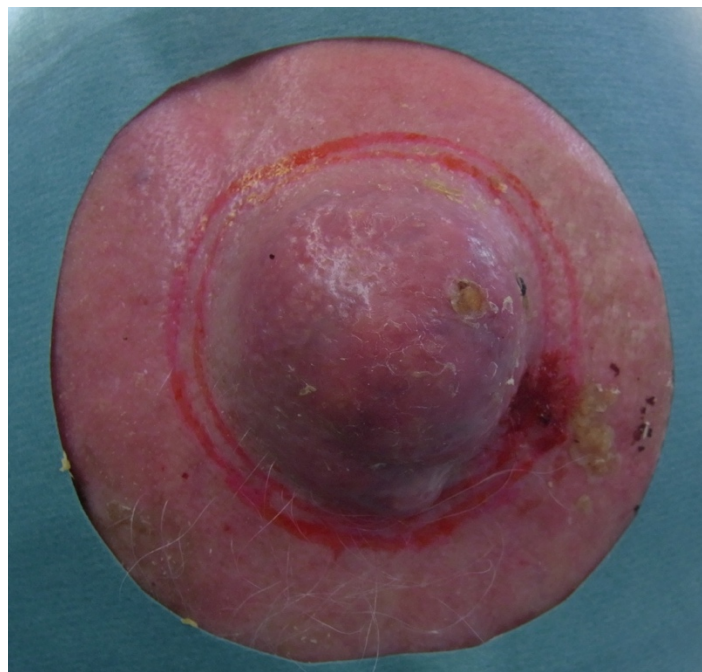


ABBILDUNG 10

Markierung der klinischen Tumorgrenzen sowie des Sicherheitsabstandes mit steriler Eosinlösung

Bereits bei der Exzision erfolgte wie bei Verwendung der 3D-Histologie üblich, eine Markierung am Exzidat, um eine Zuordnung des Tumorpräparates zum Situs zu ermöglichen. Die Markierung wird im Regelfall analog zu einer Uhr mit Orientierung nach 12°° (mittig oben) angebracht. Als Markierung diente entweder eine Einzelknopfnahat oder ein kleiner Einschnitt im rechten Winkel zum Exzisionsrand.

2.3. Einbettung des gewonnenen Gewebes

Unmittelbar postoperativ wurde das entnommene Gewebe für die Einbettung vorbereitet. Hierfür wurden die Tumorränder als etwa ein bis drei Millimeter breiter Rand vom Präparat abgetrennt; die Tumorbasis wurde als flache Scheibe tangential gesondert aufgearbeitet. Anschließend wurden sowohl die Tumorränder, als auch die Tumorbasis und das zentral gelegene Rest-Tumorgewebe als sogenannter ‚Mittelschnitt‘ jeweils in Routine-Histologiekassetten eingelegt und gesondert beschriftet. Anschließend erfolgte eine Formalinfixierung.

Alle Histologiekassetten wurden einzeln auf vorab mit den Patientendaten beschrifteten Histologieanträgen aufgeführt. Vor Weitergabe in das dermatohistopathologische Labor unseres Hauses erfolgte eine Überprüfung der Vollständigkeit aller Kassetten mit entsprechender Dokumentation in das Histologiebuch des jeweiligen OP-Saales.

2.4. Histopathologische Untersuchung des Wächterlymphknotens

Der exstirpierte Lymphknoten (beziehungsweise im Einzelfall mehrere Lymphknoten) wurde in einem formalingefüllten Gefäß mit den Patientendaten gekennzeichnet und gemeinsam mit dem jeweiligen Anforderungsbogen an das Universitätsinstitut für Pathologie versendet. Vor Versand erfolgte auch hier eine Überprüfung der Vollständigkeit sowie Dokumentation über Anzahl der versendeten Proben.

Im Universitätsinstitut für Pathologie wurden die Proben makroskopisch beschrieben sowie nach Lamellierung und kompletter Einbettung histologisch befundet. Hierfür wurden standardmäßig Schnitte nach Hämatoxylin/Eosin-Färbung sowie immunhistochemische Färbungen für Cytokeratin-Marker wie CK 5/6 verwendet. Die Berichterstattung erfolgte als vorläufig kritischer Befund der Hämatoxylin/Eosin-Schnitte sowie als Nachbericht der immunhistochemischen Färbungen. Die Beurteilung erfolgte durch erfahrene Fachärzte für Pathologie.

2.5. Patienten und Studiendesign

In die vorliegende Studie wurde 720 Patienten eingeschlossen, die zwischen 1999 und 2014 an der Universitätshautklinik Tübingen mit einem Plattenepithelkarzinom der Haut mit einer Tumordicke von größer als fünf Millimetern operiert wurden. Aufgrund der Tumordicke erfolgte die Klassifikation der Tumoren als ‚Hochrisiko-Tumoren‘ analog zur Arbeit von Breuninger et al. (Breuninger et al. 2012). Um eine größere Sicherheit zu gewährleisten wurden jedoch Plattenepithelkarzinome bereits ab einer Tumordicke von fünf Millimetern als Hochrisiko-Tumoren eingestuft.

Die Arbeit wurde der Ethikkommission der Universität Tübingen zur Beratung vorgelegt (Projekt-Nummer: 706/2017BO2).

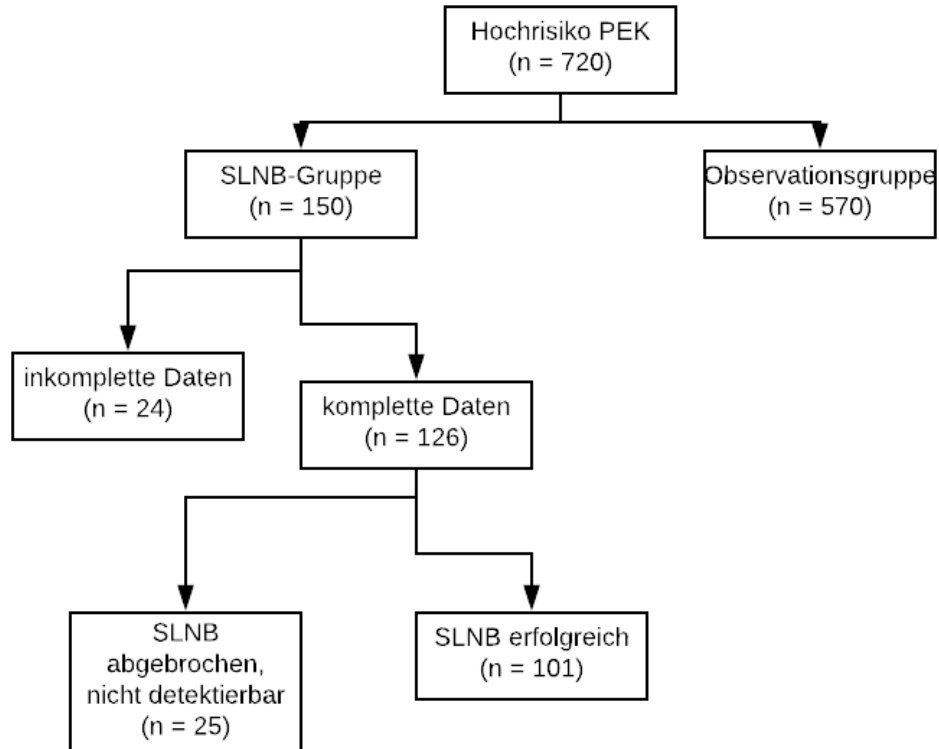
Bei allen Patienten lag eine mittels Hämatoxylin/Eosin-Färbung gesicherte, histologische Komplettresektion inklusive lückenloser Randkontrolle mittels 3D-Histologie vor.

Allen Patienten wurde eine SLNB zur Sicherung des Nodalstatus angeboten. Die Patienten entschieden sich nach einer ausführlichen und persönlichen Aufklärung über die potentiellen Risiken beziehungsweise Nutzen des Eingriffes, den Eingriff durchführen zu lassen oder ohne vorherige SLNB in die Nachsorge eingeschlossen zu werden. Die Gruppenzuordnung erfolgte auf Grund des Designs als Observationsstudie nicht randomisiert, sondern basierend auf der individuellen Aufklärung von Patienten, unter besonderer Berücksichtigung von persönlichen Präferenzen der Patienten.

Im Rahmen der Untersuchung wurden die Patienten folglich in eine Interventionsgruppe (Durchführung einer SLNB mit anschließenden klinischen und sonographischen Kontrollen; SLNB-Gruppe) und eine Observationsgruppe (ausschließlich klinische und sonographische Kontrollen) eingeteilt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. SCHEMATISCHE DARSTELLUNG der GRUPPENEINTEILUNG von SLNB-GRUPPE und OBSERVATIONSGRUPPE

PEK = Plattenepithelkarzinom



2.6. Statistische Methoden

Alle Daten wurden zur statistischen Auswertung mit Hilfe des Statistikprogramms JMP (SAS Institute Cary/NC, USA) analysiert.

Um die Vergleichbarkeit beider Gruppen zu überprüfen, wurden demographische, klinische und pathologische Merkmale bewertet.

Nummerische Variablen wurden durch den Mittelwert beschrieben. Statistische Tests wurden mit dem Wilcoxon-Rank-Summen-Test bzw. dem zweiseitigen Chi-Square-Test durchgeführt. Gemäß dem Studienprotokoll waren die Überlebensanalysen einseitig. Über alle Analysen hinweg wurden zweiseitige p-Werte unter 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Deskription des Patientenkollektives

In die vorliegende Studie wurden 720 Patienten eingeschlossen, die aufgrund eines kutanen Plattenepithelkarzinoms operiert wurden und eine maximale vertikale Tumordicke von mindestens fünf Millimetern aufwiesen. Aus diesem Kollektiv wurden 150 Patienten in die SLNB-Gruppe und 570 Patienten in die Observationsgruppe eingeschlossen. Ein Follow-Up wurde im Median über 2,92 Jahre in der SLNB-Gruppe und über 2,82 Jahre in der Observationsgruppe dokumentiert ($p = 0,341$).

In der SLNB-Gruppe zeigten sich bei 24 Patienten unvollständige Datensätze, weshalb die finale Auswertung hinsichtlich Verlauf nach SLNB 126 Patienten umfasste (siehe Tabelle 4). Bei 25 Patienten in der SLNB-Gruppe konnte ein Wächterlymphknoten interoperativ nicht aufgefunden werden beziehungsweise war präoperativ nicht markierbar oder der Eingriff wurde nach Nutzen-Risiko-Abwägung abgebrochen, um Gefäß- oder Nervenstrukturen zu schonen. Somit wurde bei 101 Patienten ein Wächterlymphknoten entnommen, welcher einer pathologischen Aufarbeitung zugänglich war (siehe Tabelle 4).

Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich Tumorparametern, Geschlecht, Alter, Follow-Up und Immunsuppression untersucht (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. PATIENTENCHARAKTERISTIKA in BEIDEN UNTERSUCHUNGSGRUPPEN			
mm = Millimeter			
	SLNB-Gruppe	Observationsgruppe	p-Wert
Maximaler Tumor-Durchmesser [mm]	35,05	34,0	0,3284
Tumordicke [mm]	8,72	7,9	0,001
Durchschnittlicher Sicherheitsabstand bei Exzision des Primärtumors [mm]	6,65	6,37	0,1879
Desmoplasie	25 (19,84%)	124 (21,75%)	0,635
Immunsuppression	34 (22,67%)	79 (13,86%)	<0,001
Medianer Nachsorgezeitraum [Jahre]	2,92	2,82	0,3411
Alter bei Diagnosestellung [Jahre]	71,78	81,04	<0,001
Medianer Zeitraum bis Lokalrezidiv [Jahre]	1,26	1,03	0,94
Geschlechterverteilung [männlich / weiblich]	126 / 24	378 / 192	<0,001

Hier zeigte sich eine Vergleichbarkeit der Gruppen für den durchschnittlichen horizontalen Tumordurchmesser des Primärtumors ($p = 0,328$), den Sicherheitsabstand der Exzision des Primärtumors ($p = 0,188$), dem Anteil desmoplastischer Plattenepithelkarzinome ($p = 0,635$), dem Grading des Primärtumors ($p = 0,5831$) sowie der Follow-Up-Dauer ($p = 0,3411$).

Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der durchschnittlichen Tumordicke, wobei mit 8,72 mm in der SLNB-Gruppe Tumore mit signifikant höherer Tumordicke eingeschlossen wurden, als in der Observationsgruppe (7,9 mm; $p = 0,001$). Auch der Anteil immunsupprimierter Patienten unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen mit 22,67% ($n = 34$) in der SLNB-Gruppe und 13,86% ($n = 79$) in der Observationsgruppe ($p < 0,001$). Patienten in der Observationsgruppe waren mit 81,04 Jahren signifikant älter als in der SLNB-Gruppe (71,78 Jahre; $p < 0,001$). Auch die Geschlechterverteilung unterschied sich signifikant in den Gruppen. In der SLNB-Gruppe fanden sich 84% männliche

Patienten, während in der Observationsgruppe 66,32% männliche Patienten eingeschlossen waren ($p < 0,001$).

Im Patientenkollektiv wurden kutane Plattenepithelkarzinome an insgesamt 27 Lokalisationen dokumentiert, wobei diese aus Gründen der Übersichtlichkeit in folgende Untergruppen eingeteilt wurden: Stamm, obere Extremität, untere Extremität und Kopf-Hals-Gesichtsbereich (siehe Tabelle 6). Am häufigsten fanden sich Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Gesichtsbereich (87,19% in der Observationsgruppe und 80,67% in der SLNB-Gruppe), am seltensten am Stamm (2,28% in der Observationsgruppe und 2% in der SLNB-Gruppe), wobei sich unter Berücksichtigung der genannten Untergruppen insgesamt kein Unterschied in der Tumorlokalisation für beide Gruppen ergab ($p = 0,327$).

Tabelle 6. TUMORLOKALISATIONEN				
n = Anzahl				
	Stamm, n	Obere Extremität, n	Untere Extremität, n	Kopf-Hals- Gesichtsbereich, n
Observationsgruppe	13 (2,28%)	38 (6,67%)	22 (3,86%)	497 (87,19%)
SLNB-Gruppe	3 (2%)	15 (10%)	11 (7,3%)	121 (80,67%)

3.2. Metastasierung

Im Untersuchungszeitraum wurde bei 11,11% der Patienten (n = 80) eine Metastasierung des Primärtumors in lokoregionäre Lymphknoten festgestellt. 16,11% der Patienten (n = 24) mit einem desmoplastischen Plattenepithelkarzinom entwickelten lokoregionäre Lymphknotenmetastasen, während 9,81% der Patienten (n = 56) mit einem nicht-desmoplastischen Plattenepithelkarzinom im Verlauf Metastasen in Lymphknoten entwickelten (p = 0,027). In der SLNB-Gruppe entwickelten 11,9% der Patienten (n = 15) Lymphknotenmetastasen, während in der Observationsgruppe 11,4% der Patienten (n = 65) Lymphknotenmetastasen zeigten (p=0,873).

In der SLNB-Gruppe konnten bei 101 ein Wächterlymphknoten identifiziert und erfolgreich operativ entfernt werden, wodurch eine histopathologische Aufarbeitung möglich war. Bei 97 Patienten war der Wächterlymphknoten nach histopathologischer Aufarbeitung tumorfrei. Bei lediglich vier Patienten (3,96%) fanden sich Lymphknotenmetastasen im Wächterlymphknoten. Von diesen vier Patienten wurde bei drei Patienten eine komplettierende Lymphknotendissektion durchgeführt und bei einem Patienten nach Tumorkonferenzbeschluss ohne vorhergehende Lymphknotendissektion eine Bestrahlung des lokoregionären Lymphknotenbettes durchgeführt. Eine Beschreibung des weiteren Krankheitsverlaufes dieser Patienten ist unter Subkapitel 3.5. angefügt.

Insgesamt zeigten sich bei 15 Patienten in der SLNB-Gruppe im Verlauf der Untersuchung Lymphknotenmetastasen (11,9%). Einer dieser Patienten zeigte vor Nachweis dieser Metastasierung bereits Tumornachweis im Wächterlymphknoten, während bei zehn Patienten mit Lymphknotenmetastasen der Wächterlymphknoten zuvor als tumorfrei befundet werden konnte. Bei einem Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Verlauf wurde die Wächterlymphknotenbiopsie intraoperativ abgebrochen und bei drei Patienten keine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt, weil eine Identifikation beziehungsweise präoperative Markierung des Lymphknotens nicht möglich war.

Bei zwei Patienten mit initial unauffälliger Wächterlymphknotenbiopsie wurde bei Lymphknotenmetastasen eine komplettierende Lymphknotendissektion durchgeführt.

Eine Fernmetastasierung fand sich bei 1,58% der Patienten in der SLNB-Gruppe (n = 2) im Vergleich zu 1,75% der Patienten in der Observationsgruppe (n = 10) und unterschied sich damit nicht zwischen den Gruppen ($p=0,898$).

3.3. Lokalrezidivierung

Im Verlauf des in dieser Untersuchung erfassten Nachsorgezeitraumes trat bei 11,67% der Patienten (n = 84) ein Lokalrezidiv des kutanen Plattenepithelkarzinoms auf. Ein Lokalrezidiv fand sich bei 23,49% der Patienten mit einem desmoplastischen Plattenepithelkarzinom (n = 35) und bei 8,58% der Patienten mit einem nicht-desmoplastischen Plattenepithelkarzinom (n = 49; $p < 0,001$). Es fanden sich signifikant häufiger Lokalrezidive in der SLNB-Gruppe (19,84%; n = 25), als in der Observationsgruppe (10,35%; n = 59; $p = 0,003$). Der Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidives unterschied sich jedoch nicht zwischen den Gruppen. Durchschnittlich trat das Lokalrezidiv in der SLNB-Gruppe nach 1,26 Jahren und in der Observationsgruppe nach 1,03 Jahren auf ($p = 0,94$).

3.4. Überleben

Insgesamt verstarben 56,5% der Patienten (n = 322) des Studienkollektives innerhalb des Follow-Up Zeitraumes. Allerdings war das kutane Plattenepithelkarzinom in nur 11,2% der Fälle (n = 36) für den Tod ursächlich, wohingegen ein weitaus größerer Anteil der Todesfälle auf andere Ursachen zurückzuführen war, die keinen direkten Zusammenhang zum Primärtumor herstellen ließen (88,8%, n = 286). In der SLNB-Gruppe verstarben 7,14% (n = 9) der Patienten und in der Observationsgruppe 4,74% der Patienten (n = 27) im Untersuchungszeitraum in Folge der Tumorerkrankung (p = 0,269). Es verstarben in der Observationsgruppe mehr Menschen aufgrund einer anderen Ursache (44,74%, n = 255) als in der SLNB-Gruppe (10,84%, n = 31; p < 0,001).

3.5. Kasuistischer Verlauf der Patienten im Studienkollektiv mit Tumornachweis im Wächterlymphknoten

Patientin 1 (I.H.)

Bei Patientin I.H. wurde im Alter von 74 Jahren die Indikation zur SLNB bei histologisch gesichertem Rezidiv eines kutanen Plattenepithelkarzinoms präaurikulär rechts mit einer Tumordicke von mindestens sechs Millimetern gestellt. Nebenbefundlich waren weitere epitheliale Hauttumoren (Morbus Bowen des Unterarmes sowie superfizielles Basalzellkarzinom der linken Schulter) sowie als relevanter Risikofaktor hinsichtlich des Verlaufs des kutanen Plattenepithelkarzinoms ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom bekannt.

In unserem Haus erfolgte die 3D-histologisch kontrollierte Exzision dieses Tumors in subkutaner Infusionsanästhesie. Im selben Aufenthalt wurde die SLNB durchgeführt, wobei sich nach präoperativer Markierung mittels Technetium 99 mit der Gammasonde ein Lymphknoten unterhalb des Ohrläppchens darstellen ließ, welcher auch klinisch tastbar war. Im Bereich der Glandula parotis wurden weitere Technetium-markierte Lymphknoten detektiert und ebenfalls exstirpiert. Zusätzlich wurde ein weiteres Plattenepithelkarzinom an der rechten Schläfe exzidiert, wobei sich 3D-histologisch eine R0-Resektion zeigte.

In der histopathologischen Aufarbeitung des entnommenen Wächterlymphknoten zeigten sich Lymphknotenmetastasen des bekannten kutanen Plattenepithelkarzinoms. Ferner zeigte sich eine R1-Resektion des Primärtumors präaurikulär rechts, wobei sich insbesondere am oberen und unteren Pol der Glandula parotis Tumorausläufer fanden. Aufgrund der R1-Resektion sowie der Lymphknotenmetastase erfolgte eine Überweisung der Patientin in die HNO-Klinik des Tübinger Universitätsklinikums. Hier wurde eine Woche nach dem Eingriff in unserem Haus in Intubationsnarkose eine subtotale Parotidektomie und Nervus auricularis magnus-Interponat am Ramus buccalis durchgeführt, außerdem eine selektive Neck dissection der Level II, III und V rechts. Erfreulicherweise zeigten sich hier keine weiteren

Metastasen des Plattenepithelkarzinoms. Ein anschließend durchgeführtes CT-Staging im Rahmen des ersten Besuchs unserer Nachsorgesprechstunde für nichtmelanozytäre Tumore zeigte sich kein metastasensuspektes Bild.

Eine regelmäßige Nachsorge alle 3 Monate inklusive Lymphknotenonographie sowie einmal jährliche Ganzkörper-CT-Untersuchungen wurden empfohlen. Ein Termin drei Monate nach Erstvorstellung in unserer Nachsorgesprechstunde wurde vereinbart, von der Patientin jedoch nicht wahrgenommen. Ein Follow-Up wurde anschließend nicht dokumentiert.

Patient 2 (J.K.)

Die Indikation zur SLNB wurde bei J.K. im Alter von 80 Jahren aufgrund eines kutanen Plattenepithelkarzinoms mit 7,6 Millimetern Tumordicke am rechten Unterarm gestellt. Nebenbefundlich war eine arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern sowie der Zustand nach einem zerebralem Apoplex bekannt.

Nach der 3D-histologisch kontrollierten Komplettresektion erfolgte die SLNB axillär rechts nach präoperativer Markierung mittels Technetium 99. Dabei zeigten sich eine vier Millimeter messende Metastase des bekannten Plattenepithelkarzinoms im entnommenen Lymphknoten, woraufhin die Indikation zur komplettierenden Lymphknotendisektion gestellt wurde. Diese erfolgte etwa zehn Wochen nach der SLNB. Ein CT-basiertes Staging, welches im Rahmen der Lymphknotendisektion durchgeführt wurde, zeigte keinen Nachweis einer hämatogenen oder lymphogenen Metastasierung. Im postoperativen Verlauf kam es zu einem Wundinfekt der axillären Operationswunde mit CRP-Anstieg auf maximal 8,27 mg/dl. Der Wundinfekt wurde mit einer intravenösen Antibiose mit Flucloxacillin und Clindamycin therapiert und war darunter innerhalb des stationären Aufenthaltes rückläufig; das CRP sank im kurzfristigen Verlauf von fünf Tagen auf 2,17 mg/dl. Das Dissektat der rechten Axilla wurde im

Universitätsinstitut für Pathologie Tübingen aufgearbeitet, wobei sich 16 tumorfreie Lymphknoten zeigten.

Neben dem beschriebenen Plattenepithelkarzinom wurde bei diesem Patienten auch ein Basalzellkarzinom retroaurikulär rechts 3D-histologisch kontrolliert R0 reseziert. Aufgrund der Defektgröße von über 50 mal 26 Millimetern erfolgte der Defektverschluss mittels einer Spalthauttransplantation. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient multilokulär an sonnenexponierten Hautpartien solare Keratosen, welche sowohl chirurgisch als auch mittels topischem Diclofenac-Natrium therapiert wurden.

Der Patient wurde regelmäßig in unserer Sprechstunde für nichtmelanozytäre Tumore nachgesorgt. Der letzte dokumentierte Nachsorgetermin ohne klinischen oder sonographischen Hinweis für ein Tumorrezidiv, Metastasierung oder Zweittumor fand etwa zweieinhalb Jahre nach Exzision des Primärtumors statt. Anschließend wurden keine Folgebesuche mehr in unserem Haus dokumentiert.

Patient 3 (E.R.)

Bei Patient E.R. wurde im Alter von 79 Jahren ein gering entdifferenziertes kutanes Plattenepithelkarzinom mit 23 Millimetern Tumordicke retroaurikulär rechts reseziert, wobei 3D-histologisch eine R0-Resektion primär nicht möglich war. Nebenbefundlich fand sich eine bekannte Subhämophilie mit Reduktion des Faktor-VIII auf 44% zum Zeitpunkt der Primärexzision sowie ein Asthma bronchiale.

In der 3D-histologischen Aufarbeitung zeigten sich im Bereich der zentralen Basis Tumorstränge, welche in die Glandula parotis einwuchsen. Es erfolgte trotz R1-Resektion eine SLNB sowie Defektverschluss bei Planung der weiteren chirurgischen Therapie. Präoperativ wurde eine Markierung des Wächterlymphknotens mittels Technetium 99 durchgeführt, wobei sich intraoperativ drei Lymphknoten markiert darstellten und exstirpiert wurden. Von diesen fand sich ein Lymphknoten metastatisch befallen, woraufhin

eine komplettierende Lymphknotendisektion im Sinne einer Neck dissection empfohlen und in der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie geplant wurde. Hier erfolgte eine Lymphknotenexstirpation am Vorderrand des Musculus sternocleidomastoideus rechts, wobei sich der Lymphknoten in der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung metastastisch befallen zeigte und daher der Eingriff im Sinne einer posterioren Neck dissection rechts erweitert wurde. Es fand sich erfreulicherweise keine weitere Lymphknotenmetastase im Dissektat der Neck dissection. Die Kollegen der Universitätsklinik für Pathologie fanden 22 tumorfreie Lymphknoten mit Zeichen einer leichtgradigen, chronisch-unspezifischen Lymphadenitis. Im weiteren Verlauf wurde in der Universitätsklinik für Strahlentherapie die Indikation zur adjuvanten Bestrahlung gestellt und heimatnah über vier Wochen durchgeführt.

In den darauffolgenden Jahren wurden multiple weitere Operationen bei kutanen Plattenepithelkarzinomen (Helix links, frontotemporal links) beziehungsweise in situ-Vorläuferläsionen (infraaurikulär, infraorbital links) sowie Basalzellkarzinomen (Nasenrücken rechts, frontal rechts, temporal rechts) durchgeführte.

Die Nachsorge fand bis fünf Jahre nach Primärexzision des kutanen Plattenepithelkarzinoms retroaurikulär rechts mit regelmäßigen klinischen Kontrollen sowie CT-basierten Staginguntersuchungen in der onkologischen Nachsorgeambulanz der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie statt. Eine weitere Vorstellung bei den Kollegen der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zur ambulanten Nachsorge wurde vereinbart, vom Patienten jedoch nicht wahrgenommen. Ein weiteres Follow-Up wurde in der Universitätsklinik Tübingen nicht dokumentiert.

Patient 4 (H.W.)

Im Alter von 79 Jahren wurde bei Patient H.W. ein desmoplastisches Plattenepithelkarzinom mit einer Tumordicke von acht Millimetern am

behaarten Kopf exziiert, wobei sich 3D-histologisch eine R1-Resektion fand. Aufgrund der Defektgröße von 115 Millimetern mal 135 Millimetern wurde primär eine Spalthautdeckung durchgeführt und ein Folgeeingriff zur 3D-histologisch kontrollierten Nachresektion geplant. Einzeitig wurde außerdem eine SLNB durchgeführt, wobei sich der entnommene Wächterlymphknoten metastatisch befallen zeigte.

Als relevante Nebendiagnose war eine chronisch lymphatische Leukämie (Stadium B – C) bekannt, welche vier beziehungsweise drei Jahre vor Diagnose des Plattenepithelkarzinoms bereits mittels Knospeschema sowie COPP-Chemotherapie systemisch therapiert wurde.

Nach etwa vier Wochen wurde der Patient erneut stationär zur Nachexzision des Primärtumors aufgenommen. Hier zeigte sich bereits klinisch ein Lokalrezidiv im Randbereich der Spalthaut. Im Rahmen des hier durchgeführten CT-gestützten Stagings fand sich außerdem ein nekrotisierender Prozess im Bereich des exstirpierten Lymphknotens. Der Patient wurde in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt, wo eine weitere operative Therapie kritisch beurteilt und eine Strahlentherapie empfohlen wurde. Der Patient wurde daraufhin in die Universitätsklinik für Radioonkologie überwiesen. Hier wurde eine Bestrahlung des Tumors mit 59,4 Gray beziehungsweise des Halses mit 50 Gray durchgeführt.

Drei Monate nach der Bestrahlung erfolgte ein Restaging mit Nachweis einer progredienten zervikalen Lymphknotenmetastasierung. Folgend wurde eine adjuvante Therapie mit Interferon alpha subkutan begonnen, welche jedoch aufgrund einer Gamma-GT-Erhöhung abgebrochen werden musste. Nach Absetzen normalisierte sich der Gamma-GT-Wert. Außerdem wurde der Patient aufgrund der progredienten Lymphknotenmetastasierung erneut in der Universitätsklinik für Radioonkologie vorgestellt; hier wurde eine erneute Strahlentherapie jedoch zurückhaltend bewertet. Nach erneuter Vorstellung in unserer interdisziplinären Tumorkonferenz wurde eine Systemtherapie mit der 5-Fluoruracil-Vorstufensubstanz Capecitabin sowie Neotigason empfohlen und im Rahmen des stationären Aufenthaltes eingeleitet. Ein Folgetermin

wurde vereinbart, vom Patienten jedoch nicht wahrgenommen. Ein weiteres Follow-Up ist in unserem Haus nicht dokumentiert.

4. DISKUSSION

4.1. Sentinellymphknotenbiopsie bei kutanen Plattenepithelkarzinomen

Eine SLNB stellt für viele primär lymphogen metastasierende Tumore eine Möglichkeit zur Sicherung des Lymphknotenstatus dar. Auch für das ebenfalls in erster Linie lymphogen metastasierende kutane Plattenepithelkarzinom wurde die Möglichkeit der SLNB beschrieben (Rastrelli et al. 2010; Navarrete-Dechent et al. 2015; A. S. Ross & Schmults 2006; Krediet et al. 2015; Reschly et al. 2003; Renzi et al. 2007; Kwon et al. 2011; Liu et al. 2011; Möhrle & Breuninger 2005; Wagner et al. 2004; Allen & Stolle 2015). Bei kutanen Plattenepithelkarzinomen ist die SLNB somit neben der klinischen Untersuchung und Sonographie der regionären Lymphknotenstationen eine prinzipiell geeignete Methode zur Diagnostik des lokoregionären Lymphknotenstatus (Weinberg et al. 2007; Dadras et al. 2003; Maula et al. 2003). Darüber hinaus ist die Technik der SLNB mit präoperativer Markierung durch ein radioaktives Isotop bei Hauttumoren – allen voran bei malignen Melanomen – etabliert und gut durchführbar (A. S. Ross & Schmults 2006; Albertini et al. 1996; J. F. Thompson & Uren 2005). Dieser Eingriff kann bei entsprechender Erfahrung in SIA durchgeführt werden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass selbst Lymphknotendissektionen in SIA möglich und für Patienten sicher sind (Kofler, Breuninger, et al. 2018).

Eine technisch erfolgreiche SLNB mit Exstirpation eines oder mehrerer Lymphknoten war in unserem Kollektiv bei 101 möglich. Es fand sich nur bei vier dieser Patienten eine Metastasierung im Wächterlymphknoten (3,96%). In der Literatur werden Metastasen im Wächterlymphknoten in einer hohen Bandbreite zwischen 0% (Sahn & Lang 2007) und 44% (Reschly et al. 2003) berichtet.

Eine SLNB wurde in unserem Kollektiv bei 25 Patienten nicht durchgeführt oder wurde abgebrochen. Gründe hierfür waren zum einen eine fehlende oder nicht eindeutige Detektierbarkeit des Wächterlymphknotens. Zum anderen kann es auch zu einem intraoperativen Abbruch der SLNB kommen, wenn aufgrund eines komplexen Situs die Exstirpation des Wächterlymphknotens zu einer nicht rechtfertigbaren Gefährdung wichtiger Strukturen führen würde. Im weiteren

Verlauf wurden bei 15 Patienten (11,9%) in der SLNB-Gruppe Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, wobei nur einer dieser Patienten bereits eine Metastasierung im Wächterlymphknoten zeigte und zehn Patienten tumorfreie Wächterlymphknoten aufwiesen. In einer retrospektiven Analyse von Krediet et al. wurde bei 17 von 143 Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom eine SLNB durchgeführt (Krediet et al. 2015). Von diesen Patienten entwickelten sechs Patienten im Verlauf Metastasen trotz eines unauffälligen Wächterlymphknotenbefundes (Krediet et al. 2015). Die Autoren kamen zum Schluss, dass auf Grundlage ihrer Daten einer SLNB keine prognostische Bedeutung zukommt (Krediet et al. 2015). Dies spiegelt sich auch in unseren Daten wider, da in unserem Kollektiv 66,7% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Verlauf ein initial unauffälliges SLNB-Ergebnis hatten. Dabei ist in erster Linie die komplexe Lymphabstromsituation im Kopf-Hals-Bereich zu berücksichtigen (Hoetzenecker et al. 2011).

Eine mögliche Erklärung von Metastasennachweis trotz unauffälliger SLNB ist eine insuffiziente Identifikation des korrekten Wächterlymphknotens beziehungsweise Veränderung des ursprünglichen Lymphabstromes durch Voroperationen. Die Indikation zur SLNB wird häufig erst nach Komplettexzision und damit verbundener Bestimmung der Tumordicke gestellt. In diesem Zusammenhang ist insbesondere von Bedeutung, dass die Indikation zur SLNB in unserem Haus entsprechend der von Brantsch et al. publizierten Klassifikation von Plattenepithelkarzinomen anhand der Tumordicke durchgeführt wird (Brantsch et al. 2008). Die Diagnosesicherung eines unklaren Tumors erfolgt sowohl intramural, wie auch von niedergelassenen Kollegen im Sinne eines minimalinvasiven Konzeptes primär meist durch eine Stanzbiopsie. Dabei wird aufgrund der geringen Eindringtiefe der Stanze und dem fehlenden Bezug zur histologischen Gesamtarchitektur des Tumors in der Regel die Tumordicke unterschätzt. Nach stanzbioptischer Sicherung kann jedoch die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms gestellt und eine entsprechende komplettierende Exzision geplant werden.

Problematisch für die Durchführung einer SLNB ist hierbei, dass durch die vorangegangene Operation (beziehungsweise eventuell sogar mehrere Operationen) der Lymphabstrom verändert sein kann. Wurde der Defekt durch eine Lappenplastik verschlossen, muss der Einfluss auf den Lymphabstrom als noch deutlicher eingeschätzt werden, da die Lappenbasis zum Lymphabstrom wesentlich beiträgt.

Außerdem sind kutane Plattenepithelkarzinome, wie auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt, häufig im Kopf-Hals-Gesichtsbereich lokalisiert. Diese Regionen zeigen unabhängig von Voroperationen verglichen mit den Extremitäten einen oft komplexen Lymphabstrom. Ferner erschwert die anatomische Nähe zwischen Primärtumor und Wächterlymphknoten die intraoperative Detektierbarkeit des nuklearmedizinisch markierten Lymphknotens. Dies kann gemeinsam mit dem mehrzeitigen Vorgehen dazu führen, dass der Lymphabstrom zum Zeitpunkt der SLNB nicht mehr dem ursprünglichen Lymphabstrom des Primärtumors entspricht. Analog hierzu können Daten zur Lokalisation von Wächterlymphknoten bei Kopf-Hals-Melanomen herangezogen werden (Patuzzo et al. 2014; Gyorki et al. 2014). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass 7% der Tumore im Kopf-Hals-Bereich in einen Wächterlymphknoten auf der kontralateralen Seite drainieren (Hoetzenecker et al. 2011).

Wenn im Sinne eines mehrzeitigen Vorgehens nach Diagnosesicherung und Komplettexzision mit Verschluss des Exzisionsdefektes eine SLNB durchgeführt wird, kann diese zwar technisch erfolgreich sein, also ein markierter Lymphknoten detektiert und extirpiert werden. Allerdings ist damit nicht gewährleistet, dass auch derjenige Lymphknoten identifiziert werden kann, der im ursprünglichen Lymphabstrom des Tumors als Wächterlymphknoten fungierte. Ein eindrückliches Beispiel hierfür konnte kasuistisch anhand eines Patienten publiziert werden, bei dem eine SLNB aufgrund eines desmoplastischen Plattenepithelkarzinoms durchgeführt wurde (Kofler, Schweinzer, et al. 2018). Der Primärtumor lag im Bereich der Schläfe und wurde 3D-histologisch komplett exzidiert, wobei wie üblich Tumorränder und Tumorbasis gesondert untersucht wurden. Bei der durchgeführten SLNB konnte

ein markierter Lymphknoten exstirpiert werden, welcher sich in der histopathologischen Untersuchung ohne Hinweis für Metastasen zeigte. Allerdings fand sich in der eingebetteten Basis des Tumorexzidates ein metastatisch befallener Lymphknoten (Kofler, Schweinzer, et al. 2018). Dieser Lymphknoten lag anatomisch klar näher zum Primärtumor und muss als eigentlicher Wächterlymphknoten angesehen werden. Falsch-negative Ergebnisse nach SLNB wurden auch außerhalb von kasuistischen Beobachtungen berichtet. In einer systemischen Review von Ahmed et al. werden falsch negative Wächterlymphknotenergebnisse in 4,7% beziehungsweise in einer retrospektiven Arbeit von Krediet et al. in 6% berichtet (Ahmed et al. 2014; Krediet et al. 2015). Die berichteten Falsch-Negativ-Raten schwanken dabei zwischen 0% (Reschly et al. 2003; Matthey-Giè et al. 2013) und 33% (Kwon et al. 2011).

Ross und Schmults fanden in einer systematischen Review-Arbeit im Jahre 2006 Hinweise darauf, dass eine SLNB bei Plattenepithelkarzinomen eine Möglichkeit zur Diagnose von Lymphknotenmetastasen bei geringer Morbidität bietet (A. S. Ross & Schmults 2006). Allerdings standen den Autoren keine kontrollierten Studien zur Verfügung, sondern Fallberichte und Fallserien. Ferner muss in der Interpretation dieser Daten berücksichtigt werden, dass über 87% der eingeschlossenen Patienten ein anogenitales Plattenepithelkarzinom zeigten und damit nur bedingt mit nicht-anogenitalen Plattenepithelkarzinomen verglichen werden können (A. S. Ross & Schmults 2006). Neun Jahre nach diesen Ergebnissen konnten Allen und Stolle ebenfalls eine Review-Arbeit publizieren, wobei die Autoren insgesamt 173 Patienten überblickten, welchen zwischen 2000 und 2012 eine SLNB bei kutanem Plattenepithelkarzinom erhielten (Allen & Stolle 2015). Dabei fanden sie einen hohen negativ-prädiktiven Wert für den Lymphknotenstatus auf Basis der SLNB. Die Autoren diskutieren jedoch, dass bislang unklar sei, welche Subgruppe von Patienten von einer SLNB profitieren (Allen & Stolle 2015). Zu einem ähnlichen Schluss kommen auch Navarrete-Decchent et al. in einer Literatur-Übersicht im Jahr 2015 (Navarrete-Decchent et al. 2015).

Eine retrospektive Analyse von insgesamt 20 Patienten, welche zwischen 1998 und 2007 eine SLNB bei kutanen Plattenepithelkarzinomen erhielten, beschreibt den Nachweis von Metastasen im Wächterlymphknoten bei einem Patienten (Rastrelli et al. 2010). Allerdings fanden sich in dieser Arbeit bei einem medianen Follow-Up von 24 Monaten auch zwei Patienten mit initial unauffälligem Wächterlymphknoten, welche eine Metastasierung im Verlauf zeigten (Rastrelli et al. 2010). Renzi et al. beschreiben den Nachweis von Metastasen im Wächterlymphknoten bei einem von 22 Patienten (4,5%), wobei dieser Patient auch ein Rezidiv im Verlauf entwickelte (Renzi et al. 2007). Der Anteil an metastatisch befallenen Lymphknoten in den Publikationen von Rastrelli et al. und Renzi et al. ist vergleichbar mit der in der vorliegenden Arbeit gezeigten Rate von 3,96% (Rastrelli et al. 2010; Renzi et al. 2007). Allerdings muss hier die geringe Patientenzahl beider Arbeiten berücksichtigt werden. In einer rezenten Metaanalyse, welche 23 Studien zu SLNB bei kutanen Plattenepithelkarzinomen berücksichtigte, fanden sich in 8% Metastasen im Wächterlymphknoten (Tejera-Vaquerizo et al. 2018). Die Autoren weisen auch hier darauf hin, dass die Vergleichbarkeit der Arbeiten schwierig einzuordnen ist. Dies liegt vor allem an den unterschiedlichen Kriterien, welche herangezogen wurden, SLNB bei Patienten mit kutanen Plattenepithelkarzinomen zu empfehlen. Außerdem war unter den 23 berücksichtigten Studien kein Datensatz ausreichend groß, um prädiktive Faktoren für eine Metastasierung im Wächterlymphknoten zu berechnen (Tejera-Vaquerizo et al. 2018).

4.2. Patientenkollektiv

Die untersuchten Gruppen unterschieden sich statistisch hinsichtlich durchschnittlicher Tumordicke, dem Anteil immunsupprimierter Patienten und dem Patientenalter. Dabei zeigten die Patienten in der SLNB-Gruppe eine signifikant höhere Tumordicke, während die Patienten der Observationsgruppe signifikant älter waren, jedoch seltener eine Immunsuppression aufwiesen. Dies lässt sich in erster Linie durch das nicht randomisierte Studiendesign erklären. Alle Patienten wurden ausführlich und individuell über eine SLNB aufgeklärt und entschieden sich auf dieser Grundlage für oder gegen die Durchführung einer SLNB. Im Rahmen der Aufklärung wurden die Patienten über den Ablauf des Eingriffes sowie die Operationsrisiken aufgeklärt. Außerdem erfolgte eine Aufklärung über das Risiko für Metastasierung und tumorspezifischem Überleben auf Grundlage publizierter Daten, um Patienten im Sinne des *informed consent* die Gelegenheit zu bieten, eine Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen.

Aus den vorliegenden Daten lässt sich schlussfolgern, dass sich Patienten in höherem Alter sowie Patienten mit einer bekannten Immunsuppression häufiger für eine SLNB entschieden. Im Rahmen der Aufklärung wurden die Patienten unter anderem darüber aufgeklärt, dass immunsupprimierte Patienten ein höheres Risiko für Metastasierung aufweisen; dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass sich eine höhere Anzahl immunsupprimierter Patienten für eine SLNB entschied (Rangwala & Tsai 2011). Ebenso spiegelt die signifikant höhere Tumordicke bei Patienten der SLNB-Gruppe die Aufklärung der Patienten hinsichtlich dem zu erwartenden Risiko für Metastasierung wieder (Brantsch et al. 2008).

4.3. Lymphknotenmetastasierung

Im vorliegenden Kollektiv zeigte sich eine lokoregionäre Lymphknoten-Metastasierung bei 11,11% der Patienten (n = 80). Dies ist ein mit Kopf-Hals-Melanomen vergleichbarer Wert (Leiter et al. 2015). Diese Daten unterstreichen das metastatische Potential von kutanen Hochrisiko-Plattenepithelkarzinomen. Diese Gruppe von Patienten mit Lymphknotenmetastasen lässt sich weiter hinsichtlich des Tumorsubtypes unterscheiden, wobei mehr Patienten mit einem desmoplastischen als mit einem nicht-desmoplastischen Plattenepithelkarzinom lokoregionäre Lymphknotenmetastasen entwickelten ($p = 0,027$). Es wurde bereits 1997 von Breuninger et al. berichtet, dass Desmoplasie einen hoch relevanten Prognosefaktor für kutane Plattenepithelkarzinom darstellt und mit einer höheren Rate an Metastasierung einhergeht (Breuninger et al. 1997).

4.4. Lokalrezidivierung

In beiden Gruppen traten Lokalrezidive im Untersuchungszeitraum auf, wobei sich die Zeitspanne zwischen Exzision des Primärtumors und Lokalrezidiv nicht unterschied ($p = 0,94$). Allerdings fanden sich signifikant häufiger Lokalrezidive bei Patienten, welche eine SLNB erhielten. Dies ist nicht auf den Eingriff an sich zurückzuführen, da der Primärtumor in beiden Gruppen nach denselben Standards der 3D-Histologie exzidiert wurde. Vielmehr spiegelt sich hier die im Durchschnitt höhere Tumordicke in der SLNB-Gruppe wider.

Bei Patienten mit desmoplastischen Plattenepithelkarzinomen traten signifikant häufiger Lokalrezidive auf, als bei nicht-desmoplastischen Subtypen ($p < 0,001$). Breuninger et al. berichteten über Lokalrezidivraten von 27,3% für desmoplastische Plattenepithelkarzinomen, wobei sich in den hier vorliegenden Daten mit 23,49% Lokalrezidiven ähnliche Anteile fanden (Breuninger et al. 1997).

4.5. Überleben

Mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes, wobei nur ein geringer Teil der Todesfälle in direktem Zusammenhang mit dem bekannten Plattenepithelkarzinomen standen. Insgesamt verstarben 11,2% der Patienten in Folge der Tumorerkrankung, wobei in der Observationsgruppe signifikant häufiger eine andere Todesursache dokumentiert wurde ($p < 0,001$).

Der hohe Anteil anderer Todesursachen ist in erster Linie mit dem fortgeschrittenen Patientenalters von über 71 Jahren in der SLNB-Gruppe und 81 Jahren in der Observationsgruppe erklärbar. Das Alter der Patienten in der vorliegenden Untersuchung deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen Altersverteilung (Szturz et al. 2019; Moye et al. 2015; Trakatelli et al. 2007). Aufgrund des fortgeschrittenen Alters liegen häufiger Nebenerkrankungen vor, die zum Tode führen können. Diese Thematik wird sich aufgrund der Bevölkerungsentwicklung in den nächsten Jahren und Jahrzehnten weiter verstärken. Das statistische Bundesamt prognostiziert, dass im Jahr 2025 in Deutschland 25% der Menschen älter als 65 Jahre sein werden; im Jahr 2050 wird der Anteil der über 65-jährigen Einwohner in Deutschland 32% betragen (Anon n.d.). Durch den hohen Anteil an Patienten, die an einer nicht-tumorspezifischen Ursache versterben, ist der natürliche Verlauf dieser Tumorerkrankung nur bedingt beobachtbar (Breuninger et al. 2012).

4.6. Diskussion der kasuistischen Verläufe nach Metastasierung des Wächterlymphknotens

Es zeigte sich bei vier Patienten des untersuchten Kollektivs eine Metastasierung im Wächterlymphknoten. Alle vier Patienten waren über 74 Jahre alt und zeigten jeweils eine Tumordicke von mehr als sechs Millimetern, wobei einer der Primärtumore ein desmoplastisches Plattenepithelkarzinom war.

Bei drei Patienten wurden im weiteren Verlauf weitere epitheliale Hauttumore exzidiert und histologisch gesichert, was als Indikator für starke UV-Licht-Exposition gesehen werden kann (van der Pols et al. 2006). Bei einem Patienten wurden keine weiteren epithelialen Hauttumore dokumentiert, wobei dieser Patient nach Bestrahlungstherapie und Einleitung einer Systemtherapie nicht mehr im Rahmen der Nachsorge untersucht werden konnte. Als weiteren Risikofaktor neben der Exposition gegenüber UV-Licht war bei zwei Patienten eine hämatologische Grunderkrankung bekannt. Diese waren bei einer Patientin ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und bei einem Patienten eine chronisch lymphatische Leukämie. Beide Erkrankungen sind mit aggressiven Verläufen von Plattenepithelkarzinomen assoziiert (Callaghan & Waldman 2018; Raldow et al. 2016; Mehrany, Weenig, Lee, et al. 2005; Chiorazzi et al. 2005). Insbesondere für die chronisch lymphatische Leukämie konnte eine häufigere Rezidivierung und Metastasierung gezeigt werden (Mehrany, Weenig, Pittelkow, et al. 2005; Mehrany, Weenig, Lee, et al. 2005; Hartley et al. 1996).

Drei der vier Patienten erhielten eine komplettierende Lymphknotendissektion, wobei sich histopathologisch jeweils tumorfreie Dissektate zeigten und die Patienten in ein regelmäßiges Nachsorgeschema eingeschlossen wurden. Eine Patientin nahm diese Nachsorge nicht wahr, während bei den beiden anderen Patienten zweieinhalb beziehungsweise fünf Jahre Nachsorge ohne den Nachweis eines Lymphknotenrezidivs dokumentiert werden konnten. Der vierte Patient erhielt entsprechend der Empfehlung keine komplettierende Lymphknotendissektion, sondern wurde bei raschem Lokalrezidiv im Bereich des Primärtumors sowie des lokoregionären Lymphknotenbassins bestrahlt. Auch dieser Patienten war einer weiteren Nachsorge nicht zugänglich.

4.7. Limitierungen

Eine relevante Limitierung der vorliegenden Arbeit stellt das Studiendesign im Sinne einer retrospektiven Analyse dar. Dies spiegelt sich unter anderem wie diskutiert in der Verteilung von Patientenalter, Immunstatus und Tumordicke wider.

Ferner muss als Limitierung die Sequenz beziehungsweise die Mehrzeitigkeit des operativen Vorgehens angebracht werden. Wie bereits diskutiert kann es durch die Exzision des Primärtumors zu einer Veränderung des Lymphabstromes kommen, wodurch das Risiko für falsch-negative Ergebnisse besteht. Leiter et al. zeigten analog hierzu für Kopf-Hals-Melanome die höchste Falsch-Negativ-Rate verglichen mit Melanomen an anderer Lokalisation (Leiter et al. 2015).

Eine wichtige Limitierung stellt im Rahmen des Studiendesigns auch der insgesamt hohe Anteil an Patienten dar, die an einer nicht-tumorspezifischen Ursache verstarben. Außerdem muss als Limitierung der Anteil der untersuchten Patienten angeführt werden, bei denen eine SLNB nicht durchgeführt werden konnte oder der Wächterlymphknoten nicht auffindbar war.

5. FAZIT UND AUSBLICK

Es ist möglich durch eine SLNB subklinische Lymphknotenmetastasen von kutanen Plattenepithelkarzinomen zu identifizieren. Die Detektierbarkeit des Wächterlymphknotens kann aufgrund einer komplexen Lymphabstromsituation im Kopf-Hals-Gesichtsbereich beziehungsweise der Veränderung des Lymphabstromes durch vorangegangene Operationen verändert sein.

Lediglich ein Patient mit Lymphknotenmetastasen im Verlauf zeigte bereits eine Metastasierung des Wächterlymphknotens im hier untersuchten Kollektiv. Es lässt sich in der vorliegenden Arbeit keine Aussage über das weitere Metastasierungsverhalten aufgrund des Wächterlymphknotenstatus treffen.

Der Anteil an Patienten, die in Folge der Tumorerkrankung verstarben unterschied sich statistisch nicht zwischen der SLNB-Gruppe und der Observationsgruppe. Im Untersuchungskollektiv lässt sich daher kein Vorteil hinsichtlich tumorspezifischem Gesamtüberleben für diejenigen Patienten ablesen, die eine SLNB erhielten.

Zu diskutieren ist eine Modifikation im Vorgehen bei Hochrisiko-Plattenepithelkarzinomen, die für eine SLNB in Frage kommen. Eine mögliche Option zur Vermeidung der Veränderung des Lymphstroms wäre die Durchführung repräsentativer Exzisionsbiopsien anstelle von Stanzbiopsien zur Diagnosesicherung und exakten Bestimmung der Tumordicke.

Außerdem bleibt zu klären, ob eine weitere Metastasierung oder sogar das tumorspezifische Gesamtüberleben durch eine komplettierende Lymphknotendisektion nach Metastasennachweis in der SLNB beeinflussbar ist. Hierfür sind prospektive, randomisierten Studien erforderlich.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Etwa 20% aller nichtmelanozytärer Hauttumore sind Plattenepithelkarzinome, womit diese zu den häufigsten Hauttumoren zählen. In den letzten Jahrzehnten kam es zu einem deutlichen Anstieg der Inzidenz von kutanen Plattenepithelkarzinomen; mit einer weiteren Zunahme ist in den nächsten Jahren zu rechnen. Chronische Ultraviolett-Exposition stellt – neben selteneren physikalischen, chemischen und entzündlichen Noxen – den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung von kutanen Plattenepithelkarzinomen dar. Verschiedene klinische wie histologische Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko für Lokalrezidivierung und Metastasierung assoziiert. Hierzu zählen ein rasches Tumorwachstum, eine Lokalisation des Tumors insbesondere an den Ohren und den Lippen, sowie eine Immunsuppression. Histologisch ist eine erhöhte Tumordicke, ein geringer Differenzierungsgrad, perineurale oder perivaskuläre Invasion des Tumors sowie bestimmte histologische Tumorsubtypen als Risikofaktoren beschrieben.

Kutane Plattenepithelkarzinome werden in erster Linie operativ therapiert, wobei die überwiegende Mehrzahl keine weitere Therapie benötigen. Der mikrographischen Chirurgie kommt eine besondere Rolle zu, da diese aufgrund der lückenlosen Schnitttrandkontrolle eine höhere Sicherheit hinsichtlich Tumorfreiheit bietet. Da kutane Plattenepithelkarzinome zu den primär lymphogen metastasierenden Tumoren gezählt werden, kann bei fortgeschrittenen Tumoren eine Wächterlymphknotenbiopsie durchgeführt werden. Hierfür wird der sogenannte Wächterlymphknoten mittels radioaktivem Technetium-99 sowie unmittelbar präoperativ mit einem blauen Farbstoff markiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung der Sentinellymphknotenbiopsie bei Hochrisiko-Plattenepithelkarzinomen hinsichtlich Lymphknoten-Status und Überleben zu analysieren. Allen Patienten wurde eine Wächterlymphknotenbiopsie angeboten; nach einer ausführlichen Aufklärung entschieden sich die Patienten für oder gegen die Durchführung des Eingriffes. Die Patienten wurden in der Analyse folglich in eine Interventionsgruppe (Durchführung einer Wächterlymphknotenbiopsie

mit anschließenden klinischen und sonographischen Kontrollen) und eine Observationsgruppe (ausschließlich klinische und sonographische Kontrollen) eingeteilt.

Insgesamt konnten 720 Patienten eingeschlossen werden, die aufgrund eines kutanen Plattenepithelkarzinoms operiert wurden und eine maximale vertikale Tumordicke von mindestens fünf Millimetern aufwiesen. Dabei umfasste die Wächterlymphknotengruppe 150 Patienten (medianes Follow-Up 2,92 Jahre) und die Observationsgruppe 570 Patienten (medianes Follow-Up 2,82 Jahre). Die Gruppen zeigten sich vergleichbar hinsichtlich des durchschnittlichen horizontalen Tumordurchmesser des Primärtumors, des Sicherheitsabstands der Exzision des Primärtumors, dem Anteil desmoplastischer Plattenepithelkarzinome, dem Grading des Primärtumors sowie der Follow-Up-Dauer. In der Wächterlymphknotengruppe fand sich eine durchschnittlich höhere Tumordicke (7,9 mm; $p = 0,001$). Der Anteil immunsupprimierter Patienten war in der Observationsgruppe signifikant geringer (13,86% versus 22,67% in der SLNB-Gruppe; $p < 0,001$). Patienten in der Observationsgruppe waren mit 81,04 Jahren außerdem älter und es fand sich ein geringerer Anteil an männlichen Patienten (66,32%).

Insgesamt zeigte sich bei 11,11% der Patienten eine Metastasierung des Primärtumors in lokoregionäre Lymphknoten, wobei mit einem desmoplastischen Plattenepithelkarzinom häufiger lokoregionäre Lymphknotenmetastasen entwickelten. Der Anteil an Patienten mit lokoregionärer Metastasierung unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (11,9% in der Wächterlymphknotengruppe und 11,4% in der Observationsgruppe; $p=0,873$). Bei lediglich vier Patienten (3,96%) fanden sich Lymphknotenmetastasen im Wächterlymphknoten. Bei drei dieser Patienten wurde eine komplettierende Lymphknotendissektion und bei einem Patienten eine primäre Bestrahlung des lokoregionären Lymphknotenbettes durchgeführt. Bei zwei Patienten mit initial unauffälliger Wächterlymphknotenbiopsie wurde eine komplettierende Lymphknotendissektion aufgrund von Lymphknotenmetastasen im Verlauf durchgeführt. Eine Fernmetastasierung fand sich bei 1,58% der Patienten in der

Wächterlymphknotengruppe und bei 1,75% der Patienten in der Observationsgruppe ($p=0,898$).

Lokalrezidive traten häufiger in der Wächterlymphknotengruppe auf ($p = 0,003$), wobei sich der Zeitraum bis zum Auftreten eines Lokalrezidives nicht unterschied. In der Wächterlymphknotengruppe verstarben 7,14% der Patienten und in der Observationsgruppe 4,74% der Patienten in Folge der Tumorerkrankung ($p = 0,269$).

Da kutane Plattenepithelkarzinome primär lymphogen metastasierende Tumore sind, bietet eine Wächterlymphknotenbiopsie eine Option zur Ausbreitungsdiagnostik. Jedoch kann die Detektierbarkeit des Wächterlymphknotens aufgrund der komplexen Lymphabstromsituation im Kopf-Hals-Gesichtsbereich und einem veränderten Lymphabstrom nach Voroperationen verändert sein. In der vorliegenden Arbeit lässt sich kein Vorteil bezüglich weiterer Metastasierung beziehungsweise tumorspezifischem Gesamtüberleben nach Wächterlymphknotenbiopsie ableiten.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Ahmad, F.I., Su, S.Y. & Gross, N.D., 2019. The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Cutaneous Malignancies. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 27(1), pp.119–129.
- Ahmed, M.M., Moore, B.A. & Schmalbach, C.E., 2014. Utility of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma sentinel node biopsy: a systematic review. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*, 150(2), pp.180–187.
- Alam, M. & Ratner, D., 2001. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 344(13), pp.975–983.
- Albertini, J.J. et al., 1996. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Annals of Surgery*, 223(2), pp.217–224.
- Alex, J.C. & Krag, D.N., 1996. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 5(1), pp.33–41.
- Allen, J.E. & Stolle, L.B., 2015. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*, 41(2), pp.197–200.
- Amin, M.B. et al. Eds., 2017. *AJCC Cancer Staging Manual* 8 ed., Springer International Publishing.
- Archier, E. et al., 2012. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*: 26 Suppl 3(s3), pp.22–31.
- Azzimonti, B. et al., 2015. Intense Foxp3+ CD25+ regulatory T-cell infiltration is associated with high-grade cutaneous squamous cell carcinoma and counterbalanced by CD8+/Foxp3+ CD25+ ratio. *The British Journal of Dermatology*, 172(1), pp.64–73.
- Bauman, J.E., Eaton, K.D. & Martins, R.G., 2007. Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab. *Archives of Dermatology*, 143(7), pp.889–892.
- Behshad, R., Garcia-Zuazaga, J. & Bordeaux, J.S., 2011. Systemic treatment of locally advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a review of the literature. *The British Journal of Dermatology*, 165(6), pp.1169–1177.
- Bevölkerungsstatistik - Statistisches Bundesamt. Available at: www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerung.html [Accessed March 3, 2019].

- Brantsch, K.D. et al., 2008. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *The Lancet Oncology*, 9(8), pp.713–720.
- Breuninger, H. & Schaumburg-Lever, G., 1988. Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *The Journal of Pathology*, 154(2), pp.167–171.
- Breuninger, H. & Wehner-Caroli, J., 1998. Subcutaneous infusion anesthesia with prilocaine diluted with Ringer's lactate. *Der Hautarzt*; 49(9), pp.709–713.
- Breuninger, H. et al., 2012. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 10(8), pp.579–586.
- Breuninger, H. et al., 1997. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer*, 79(5), pp.915–919.
- Breuninger, H. et al., 2013. S2k Kurzleitlinie – Plattenepithelkarzinom der Haut. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 11(s3), pp.39–47.
- Brewster, A.M. et al., 2007. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 25(15), pp.1974–1978.
- Brin, L., Zubair, A.S. & Brewer, J.D., 2014. Optimal management of skin cancer in immunosuppressed patients. *American Journal of Clinical Dermatology*, 15(4), pp.339–356.
- Broders, A.C., 1932. Practical points on the microscopic grading of carcinoma. *New York State Journal of Medicine*, (32), p.667.
- Buscombe, J. et al., 2007. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34(12), pp.2154–2159.
- Cabanas, R.M., 1977. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 39(2), pp.456–466.
- Callaghan, D.J. & Waldman, A., 2018. Aggressive squamous cell carcinoma as a harbinger of non-Hodgkin lymphoma. *JAAD case reports*, 4(9), pp.869–871.
- Cassarino, D.S., Derienzo, D.P. & Barr, R.J., 2006. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *Journal of cutaneous pathology*, 33(3), pp.191–206.
- Cherpelis, B.S., Marcusen, C. & Lang, P.G., 2002. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatologic Surgery*, 28(3), pp.268–273.

- Chiorazzi, N., Rai, K.R. & Ferrarini, M., 2005. Chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 352(8), pp.804–815.
- Ciardello, F. & Tortora, G., 2008. EGFR antagonists in cancer treatment. *The New England Journal of Medicine*, 358(11), pp.1160–1174.
- Cochran, A.J. et al., 2000. Principles of sentinel lymph node identification: background and clinical implications. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 385(4), pp.252–260.
- Conic, R.R. et al., 2019. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: Predictors of sentinel lymph node positivity and association with overall survival. *Journal of the American Academy of Dermatology*. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.027
- Cranmer, L.D., Engelhardt, C. & Morgan, S.S., 2010. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *The Oncologist*, 15(12), pp.1320–1328.
- D, B.J., Gospodarowicz, M. & Wittekind, C. eds., 2017. TNM Classification of Malignant Tumours 8th Edition, Wiley Blackwell.
- Dadras, S.S. et al., 2003. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *The American Journal of Pathology*, 162(6), pp.1951–1960.
- Dinehart, S.M. & Peterson, S., 2005. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma and proposal of a new staging system. *Dermatologic Surgery*, 31(11 Pt 1), pp.1379–1384.
- Drepper H, 1963. Systemic histological control of the tumor bed as an advance in the operative removal of deep facial skin cancers. *Der Hautarzt*, 14, pp.420–423.
- Eberle, F.C. et al., 2005. Cosmetic results of histographically controlled excision of non-melanoma skin cancer in the head and neck region. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 3(2), pp.109–112.
- Eigentler, T.K. et al., 2017. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *The Journal of Investigative Dermatology*, 137(11), pp.2309–2315.
- English, D.R. et al., 1998. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *International Journal of Cancer*. 76(5), pp.628–634.
- Eroğlu, A., Berberoğlu, U. & Berreroğlu, S., 1996. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *Journal of Surgical Oncology*, 61(2), pp.124–130.

- Farasat, S. et al., 2011. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(6), pp.1051–1059.
- Gallagher, R.P. et al., 1995. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Archives of Dermatology*, 131(2), pp.164–169.
- Genders, R.E. & Bouwes Bavinck, J.N., 2015. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma: valuable or not valuable? *British Journal of Dermatology*, 172(4), pp.854–855.
- Genders, R.E. et al., 2018. Metastasis Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients and Immunocompetent Patients. *Acta dermato-venereologica*, 98(6), pp.551–555.
- Gonzalez, A., 2018. Sentinel Lymph Node Biopsy: Past and Present Implications for the Management of Cutaneous Melanoma with Nodal Metastasis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 19(Suppl 1), pp.24–30.
- Goodman, A.M. et al., 2017. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Molecular Cancer Therapeutics*, 16(11), pp.2598–2608.
- Göppner, D. et al., 2017. Sentinel-Lymphknoten-Biopsie des Melanoms mittels Indocyaningrün und “FOVIS-”System. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 15(2), pp.169–179.
- Green, A. & Battistutta, D., 1990. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *International Journal of Cancer*, 46(3), pp.356–361.
- Green, A. et al., 1999. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*, 354(9180), pp.723–729.
- Gyorki, D.E. et al., 2014. Incidence and location of positive nonsentinel lymph nodes in head and neck melanoma. *European Journal of Surgical Oncology*, 40(3), pp.305–310.
- Hao, C. et al., 2017. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 96(26), p.e7325.
- Harris, B.N. et al., 2018. Association of Adjuvant Radiation Therapy With Survival in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *JAMA Otolaryngology- Head & Neck Surgery*, 145(2), p.153.

- Hartley, B.E. et al., 1996. Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *The Journal of Laryngology and Otology*, 110(7), pp.694–695.
- Harwood, C.A. et al., 2017. The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *British Journal of Dermatology*, 177(5), pp.1217–1224.
- Häfner, H.-M. et al., 2011. 3D histology-guided surgery for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: recurrence rates and clinical outcome. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(9), pp.943–948.
- Häfner, H.-M. et al., 2013. Surgical treatment of epithelial skin tumors and their precursors. *Der Hautarzt*, 64(8), pp.558–566.
- Herman, S., Rogers, H.D. & Ratner, D., 2007. Immunosuppression and squamous cell carcinoma: a focus on solid organ transplant recipients. *Skinmed*, 6(5), pp.234–238.
- Hoetzenecker, W. et al., 2011. Mapping of specific sentinel node locations for skin cancer of the head. *European Journal of Dermatology : EJD*, 21(3), pp.354–358.
- Hofbauer, G.F.L., Bouwes Bavinck, J.N. & Euvrard, S., 2010. Organ transplantation and skin cancer: basic problems and new perspectives. *Experimental Dermatology*, 19(6), pp.473–482.
- Hönigsmann, H., 1990. Phototherapy and photochemotherapy. *Seminars in Dermatology*, 9(1), pp.84–90.
- Jackson, J.E. et al., 2009. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach. *Head & Neck*, 31(5), pp.604–610.
- Jacob, S. & Goldenberg, A., 2014. Photoprotection: fundamental in organ transplant patients. *Facial Plastic Surgery*, 30(6), pp.688–689.
- Jakub, J.W. et al., 2004. Controversial topics in breast lymphatic mapping. *Seminars in Oncology*, 31(3), pp.324–332.
- Jambusaria-Pahlajani, A. et al., 2013. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatology*, 149(4), pp.402–410.
- Jiao, Q. et al., 2017. Programmed death-1 ligands 1 and 2 expression in cutaneous squamous cell carcinoma and their relationship with tumour-infiltrating dendritic cells. J. Hodgkinson & H. Chapel, eds. *Clinical and Experimental Immunology*, 188(3), pp.420–429.

- Karia, P.S. et al., 2014. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 32(4), pp.327–334.
- Karia, P.S., Han, J. & Schmults, C.D., 2013. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(6), pp.957–966.
- Kauvar, A.N.B. et al., 2015. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment. Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatologic Surgery*, p.1.
- KleinJan, G.H. et al., 2016. Fluorescence guided surgery and tracer-dose, fact or fiction? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(10), pp.1857–1867.
- Kofler, L., Breuninger, H., et al., 2018. Lymph node dissection for melanoma using tumescence local anaesthesia: an observational study. *European Journal of Dermatology*, 28(2):pp.177-185.
- Kofler, L., Schweinzer, K., et al., 2018. An unexpected result following sentinel lymph node biopsy for desmoplastic cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 16(3), pp.353–354.
- Krediet, J.T. et al., 2015. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *British Journal of Dermatology*, 172(4), pp.1029–1036.
- Kwon, S., Dong, Z.M. & Wu, P.C., 2011. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature. *World Journal of Surgical Oncology*, 9(1), p.80.
- Larkin, J. et al., 2015. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 373(1), pp.23–34.
- Laurent-Puig, P., Lievre, A. & Blons, H., 2009. Mutations and response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clinical cancer research*, 15(4), pp.1133–1139.
- Lecuru, F.R. et al., 2019. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *International Journal of Gynecological Cancer*, 20, pp.ijgc–2019–000332.
- Leibovitch, I. et al., 2005. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(3), pp.452–457.

- Leiter, U. et al., 2017. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *The Journal of Investigative Dermatology*, 137(9), pp.1860–1867.
- Leiter, U. et al., 2015. Sentinel Lymph Node Dissection in Head and Neck Melanoma has Prognostic Impact on Disease-Free and Overall Survival. *Annals of Surgical Oncology*, 22(12), pp.4073–4080.
- Leverkus, M., 2012. Malignant epithelial tumors: Part I. Pathophysiology and clinical features. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 10(7), pp.457–71– quiz 472.
- Lichte, V. et al., 2009. Acral lentiginous melanoma: conventional histology vs. three-dimensional histology. *British Journal of Dermatology*, 160(3), pp.591–599.
- Lin, M.J. et al., 2014. Dermoscopic characteristics of nodular squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Dermatology Practical & Conceptual*, 4(2), pp.9–15.
- Lindelöf, B. et al., 1999. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *British Journal of Dermatology*, 141(1), pp.108–112.
- Liu, Y.Y., Rozen, W.M. & Rahdon, R., 2011. Sentinel lymph node biopsy for squamous cell carcinoma of the extremities: case report and review of the literature. *Anticancer Research*, 31(4), pp.1443–1446.
- Löser, C.R. et al., 2015. S1 guideline: microscopically controlled surgery (MCS). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 13(9), pp.942–951.
- Madan, V., Lear, J.T. & Szeimies, R.-M., 2010. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*, 375(9715), pp.673–685.
- Matthey-Giè, M.-L. et al., 2013. Sentinel lymph node biopsy in nonmelanoma skin cancer patients. *Journal of Skin Cancer*, 2013(4), pp.267474–8.
- Maubec, E. et al., 2011. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *Journal of Clinical Oncology*, 29(25), pp.3419–3426.
- Maula, S.-M. et al., 2003. Intratumoral lymphatics are essential for the metastatic spread and prognosis in squamous cell carcinomas of the head and neck region. *Cancer Research*, 63(8), pp.1920–1926.
- Maurer, T.A. et al., 1997. Cutaneous squamous cell carcinoma in human immunodeficiency virus-infected patients. A study of epidemiologic risk factors, human papillomavirus, and p53 expression. *Archives of Dermatology*, 133(5), pp.577–583.
- Mehran, K., Weenig, R.H., Lee, K.K., et al., 2005. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic

- lymphocytic leukemia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(6), pp.1067–1071.
- Mehran, K., Weenig, R.H., Pittelkow, M.R., et al., 2005. High recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs' surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Dermatologic Surgery*, 31(1), pp.38–42– discussion 42.
- Mendenhall, W.M. et al., 2009. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *The Laryngoscope*, 119(10), pp.1994–1999.
- Metchnikoff, C. et al., 2012. The 7th edition AJCC staging system for cutaneous squamous cell carcinoma accurately predicts risk of recurrence for heart and lung transplant recipients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(5), pp.829–835.
- Michl, C. et al., 2003. Sentinel lymphonodectomy in nonmelanoma skin malignancies. *British Journal of Dermatology*, 149(4), pp.763–769.
- Migden, M.R. et al., 2018. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 379(4), pp.341–351.
- Modjtahedi, H. & Essapen, S., 2009. Epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer treatment: advances, challenges and opportunities. *Anti-cancer Drugs*, 20(10), pp.851–855.
- Moehrle, M. et al., 2006. Conventional histology vs. three-dimensional histology in lentigo maligna melanoma. *British Journal of Dermatology*, 154(3), pp.453–459.
- Moehrle, M., Breuninger, H. & Röcken, M., 2007. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 21(5), pp.591–595.
- Mohs, F.E., 1941. Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision. *Archives of surgery*, 42, pp.279–281.
- Moncayo, V.M., Aarsvold, J.N. & Alazraki, N.P., 2015. Lymphoscintigraphy and sentinel nodes. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(6), pp.901–907.
- Morton, D.L. et al., 1992. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archives of Surgery*, 127(4), pp.392–399.
- Moye, V.A. et al., 2015. Elderly patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and the benefit of multimodality therapy. *The Oncologist*, 20(2), pp.159–165.
- Möhrle, M. & Breuninger, H., 2005. Sentinel node biopsy. What are the facts? *Der Hautarzt*, 56(5), pp.441–447.

- Mueller, S.A. et al., 2019. Mutational Patterns in Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *The Journal of Investigative Dermatology*. doi: 10.1016/j.jid.2019.01.008
- Navarrete-Dechent, C. et al., 2015. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: A literature review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(1), pp.127–137.
- Newman, E.A. & Newman, L.A., 2007. Lymphatic mapping techniques and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *The Surgical Clinics of North America*, 87(2), pp.353–64– viii.
- Nguyen, P. et al., 2002. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Archives of Dermatology*, 138(6), pp.758–763.
- O'Connor, W.J., Roenigk, R.K. & Brodland, D.G., 1997. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatologic Surgery*, 23(10), pp.929–933.
- Patel, R. & Chang, A.L.S., 2019. Immune Checkpoint Inhibitors for Treating Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *American Journal of Clinical Dermatology*, 68(6), pp.957–6.
- Patuzzo, R. et al., 2014. Accuracy and prognostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck melanomas. *The Journal of Surgical Research*, 187(2), pp.518–524.
- Perri, F. et al., 2009. Recent results of cetuximab use in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncology Targets and Therapy*, 2, pp.243–250.
- Petter, G. & Haustein, U.F., 2000. Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatologic Surgery*, 26(6), pp.521–530.
- Phan, G.Q. et al., 2009. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: indications and rationale. *Cancer Control*, 16(3), pp.234–239.
- Polom, W. et al., 2016. Fluorescent Versus Radioguided Lymph Node Mapping in Bladder Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, 0(0).
- Postow, M.A. et al., 2015. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 372(21), pp.2006–2017.
- Preneau, S. et al., 2014. Efficacy of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma. *The Journal of Dermatological Treatment*, 25(5), pp.424–427.
- Raldow, A.C. et al., 2016. Synchronous squamous cell carcinoma and diffuse large B-cell lymphoma of the head and neck: the odd couple. *BJR Case Reports*, 2(1), p.20150271.

- Rangwala, S. & Tsai, K.Y., 2011. Roles of the immune system in skin cancer. *British Journal of Dermatology*, 165(5), pp.953–965.
- Rastrelli, M. et al., 2010. Sentinel node biopsy for high-risk cutaneous nonanogenital squamous cell carcinoma: a preliminary result. *European surgical research*. 44(3-4), pp.204–208.
- Read, W.L. et al., 2015. Squamous cell carcinomas of the skin responsive to erlotinib: 5 cases. *JAAD Case Reports*, 1(3), pp.153–156.
- Renzi, C. et al., 2007. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology*, 33(3), pp.364–369.
- Reschly, M.J. et al., 2003. Utility of sentinel lymphadenectomy in the management of patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatologic*, 29(2), pp.135–140.
- Ribas, A. et al., 2015. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 16(8), pp.908–918.
- Ribatti, D., 2017. The concept of immune surveillance against tumors. The first theories. *Oncotarget*, 8(4), pp.7175–7180.
- Roozeboom, M.H. et al., 2013. Clinical and histological prognostic factors for local recurrence and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma: analysis of a defined population. *Acta dermato-venereologica*, 93(4), pp.417–421.
- Rosendahl, C. et al., 2012. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Archives of Dermatology*, 148(12), pp.1386–1392.
- Ross, A.S. & Schmults, C.D., 2006. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatologic Surgery*, 32(11), pp.1309–1321.
- Ross, G. et al., 2002. The use of sentinel node biopsy to upstage the clinically N0 neck in head and neck cancer. *Archives of Otolaryngology*, 128(11), pp.1287–1291.
- Rowe, D.E., Carroll, R.J. & Day, C.L., 1992. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 26(6), pp.976–990.
- Sahn, R.E. & Lang, P.G., 2007. Sentinel lymph node biopsy for high-risk nonmelanoma skin cancers. *Dermatologic Surgery*, 33(7), pp.786–92– discussion 792–3.

- Schachter, J. et al., 2017. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*, 390(10105), pp.1853–1862.
- Schlag, P., 1998. The “Sentinel Node” Concept: More Questions Raised than Answers Provided? *The Oncologist*, 3(5), pp.VI–VII.
- Schmidt, C. et al., 2015. Outcomes of nodal metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated in a regional center. *Head & Neck*, 37(12), pp.1808–1815.
- Schmults, C.D. et al., 2013. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatology*, 149(5), pp.541–547.
- Schweinzer, K. et al., 2017. Cytokeratin AE1/AE3 immunostaining and 3D-histology: improvement of diagnosis in desmoplastic squamous cell carcinoma of the skin. *Archives of Dermatological Research*, 309(1), pp.43–46.
- Smolle, J. & Wolf, P., 1997. Is favorable prognosis of squamous cell carcinoma of the skin due to efficient immune surveillance? *Archives of Dermatology*, 133(5), pp.645–646.
- Smoller, B.R., 2006. Squamous cell carcinoma: from precursor lesions to high-risk variants. *Modern Pathology*, 19 Suppl 2, pp.S88–92.
- Stockfleth, E. et al., 2002. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent results in cancer research*, 160, pp.251–258.
- Stratigos, A. et al., 2015. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer*, 51(14), pp.1989–2007.
- Suen, J.K. et al., 2007. Cutaneous squamous cell carcinoma responding serially to single-agent cetuximab. *Anti-cancer Drugs*, 18(7), pp.827–829.
- Szturz, P., Bossi, P. & Vermorcken, J.B., 2019. Systemic treatment in elderly head and neck cancer patients: recommendations for clinical practice. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 27(2), pp.142–150.
- Tejera-Vaquerizo, A. et al., 2018. Systematic review of the prevalence of nodal metastases and the prognostic utility of sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma. *The Journal of Dermatology*, 45(7), pp.781–790.
- Thompson, A.K. et al., 2016. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*, 152(4), pp.419–428.

- Thompson, J.F. & Uren, R.F., 2005. Lymphatic mapping in management of patients with primary cutaneous melanoma. *The Lancet Oncology*, 6(11), pp.877–885.
- Toll, A. et al., 2010. Epidermal growth factor receptor gene numerical aberrations are frequent events in actinic keratoses and invasive cutaneous squamous cell carcinomas. *Experimental dermatology*, 19(2), pp.151–153.
- Trakatelli, M. et al., 2007. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *British Journal of Dermatology*, 156 Suppl 3(s3), pp.1–7.
- van der Pols, J.C. et al., 2006. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15(12), pp.2546–2548.
- Vangipuram, R. & Feldman, S.R., 2016. Ultraviolet phototherapy for cutaneous diseases: a concise review. *Oral Diseases*, 22(4), pp.253–259.
- Velazquez, E.F., Werchniack, A.E. & Granter, S.R., 2010. Desmoplastic/spindle cell squamous cell carcinoma of the skin. A diagnostically challenging tumor mimicking a scar: clinicopathologic and immunohistochemical study of 6 cases. *The American Journal of dermatopathology*, 32(4), pp.333–339.
- Vogt, H. et al., 2002. Sentinel lymph node diagnosis in prostatic carcinoma: I: Method and clinical evaluation. *Nuklearmedizin*, 41(2), pp.95–101.
- Wagner, J.D. et al., 2004. Sentinel node biopsy for high-risk nonmelanoma cutaneous malignancy. *Archives of Dermatology*, 140(1), pp.75–79.
- Weckermann, D. et al., 2007. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *The Journal of Urology*, 177(3), pp.916–920.
- Weinberg, A.S., Ogle, C.A. & Shim, E.K., 2007. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an update. *Dermatologic Surgery*, 33(8), pp.885–899.
- Weisberg, N.K., Bertagnolli, M.M. & Becker, D.S., 2000. Combined sentinel lymphadenectomy and mohs micrographic surgery for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43(3), pp.483–488.
- Wong, J.H. et al., 1998. Lack of effect of particle size on the identification of the sentinel node in cutaneous malignancies. *Annals of Surgical Oncology*, 5(1), pp.77–80.
- Zalaudek, I. et al., 2010. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors.

Journal of the American Academy of Dermatology, 63(3), pp.377–86– quiz 387–8.

Zigras, T. et al., 2019. Uptake of sentinel lymph node procedures in women with vulvar cancer over time in a population based study. *Gynecologic Oncology*.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitätshautklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Hans-Martin Häfner durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Hans-Martin Häfner (Leitender Oberarzt, Universitätshautklinik Tübingen). Die Datenrecherche erfolgte eigenständig durch mich unter Anleitung von Prof. Helmut Breuninger und Prof. Hans-Martin Häfner.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich nach Anleitung durch Prof. Hans-Martin Häfner.

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

Tübingen, den 8.Mai 2019

Lukas Kofler

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Hans-Martin Häfner bedanken, der mich nicht nur bei dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert hat, sondern der für mich innerhalb und außerhalb des OPs Lehrer, Mentor und Freund ist. Ihm habe ich zu verdanken, dass ich diese Arbeit realisieren konnte. Er ist der beste Doktorvater, den man sich wünschen kann.

An dieser Stelle gilt mein Dank auch Prof. Dr. Breuninger, der mit seiner mitreißenden Art eine konstante Motivation ist. Ein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. Röcken, von dem ich gelernt habe, wie wichtig es für die Behandlungsqualität unserer Patienten ist, im klinischen Alltag wissenschaftlich zu arbeiten.

Es ist mir ein tiefes Bedürfnis, mich bei meiner Familie und meiner Frau zu bedanken. Mein Vater ist einer der klügsten Menschen, die ich je kennenlernen durfte und ein brillanter Arzt – ich hoffe, noch so viel von ihm lernen zu können. Meine leider inzwischen verstorbene Mutter konnte den Abschluss dieser Doktorarbeit nicht mehr erleben. Sie hat niemals auch nur eine Sekunde gezögert, um mich zu unterstützen und zu helfen. Die Wärme und Güte, die sie ausstrahlte, werde ich niemals vergessen. Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Schwester, die immer für mich da ist.

Aus ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Frau Katrin bedanken – sie ist der Mittelpunkt meines Lebens. Ohne sie wäre alles nicht möglich. Ich bedanke mich für Tage, Wochenenden und Nächte, in denen sie auf mich verzichten musste und trotzdem immer motivierende Worte für mich fand. Sie war und ist meine wichtigste Kritikerin – ihrem Wissen, Sachverstand und Korrekturen ist es zu verdanken, dass ich diese Arbeit schreiben konnte.